

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2012

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 19/09/2012 à Poitiers
par **Julien Dupui**

**Évaluation de la pertinence et de l'impact de la
prescription des bilans de thrombophilie au centre
hospitalier de La Rochelle**

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

**Membres : Monsieur le Professeur Olivier POURRAT
Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE
Monsieur le Docteur Cédric LANDRON**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christophe RONCATO

**Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie**

Année 2012

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
le 19/09/2012 à Poitiers
par **Julien Dupui**

**Évaluation de la pertinence et de l'impact de la
prescription des bilans de thrombophilie au centre
hospitalier de La Rochelle**

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

**Membres : Monsieur le Professeur Olivier POURRAT
Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE
Monsieur le Docteur Cédric LANDRON**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christophe RONCATO

*Le Doyen,*

Année universitaire 2011 - 2012

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. AGIUS Gérard, Bactériologie-Virologie
2. ALLAL Joseph, Thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, Neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, Néphrologie
6. BURUCOA Christophe, Bactériologie-Virologie-Hygiène
7. CARRETTIER Michel, Chirurgie générale
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DAGREGORIO Guy, Chirurgie plastique et Reconstructrice
11. DEBAENE Bertrand, Anesthésiologie Réanimation Chirurgicale
12. DEBIAIS Françoise, Rhumatologie
13. DORE Bertrand, Urologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, Physiologie
16. FAUCHERE Jean-Louis, Bactériologie- Virologie (**surnombre**)
17. FAURE Jean-Pierre, Anatomie
18. FRITEL Xavier, Gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, Anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, Chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, Génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, Immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, Anatomie et Cytologie Pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, Hématologie et Transfusion
26. GUILLET Gérard, Dermatologie
27. HADJADJ Samy, Endocrinologie et Maladies métaboliques
28. HANKARD Régis, Pédiatrie
29. HAUET Thierry, Biochimie
30. HERPIN Daniel, Cardiologie et Maladies vasculaires
31. HOUETO Jean-Luc, Neurologie
32. INGRAND Pierre, Biostatistiques, Informatique médicale
33. IRANI Jacques, Urologie
34. KEMOUN Gilles, Médecine physique et Réadaptation (**détachement**)
35. KITZIS Alain, Biologie cellulaire
36. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
37. KRAIMPS Jean-Louis, Chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, Biochimie et Biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, Chirurgie infantile
40. LEVILLAIN Pierre, Anatomie et Cytologie pathologiques
41. MAGNIN Guillaume, Gynécologie-obstétrique (**surnombre**)
42. MARCELLI Daniel, Pédopsychiatrie (**surnombre**)
43. MARECHAUD Richard, Médecine interne
44. MAUCO Gérard, Biochimie et Biologie moléculaire
45. MENU Paul, Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
46. MEURICE Jean-Claude, Pneumologie
47. MIMOZ Olivier, Anesthésiologie, Réanimation chirurgicale
48. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, Hépatogastro-Entérologie
49. NEAU Jean-Philippe, Neurologie
50. ORIOT Denis, Pédiatrie
51. PACCALIN Marc, Gériatrie
52. PAQUEREAU Joël, Physiologie
53. PERAULT Marie-Christine, Pharmacologie clinique
54. PERDRISOT Rémy, Biophysique et Traitement de l'image
55. PIERRE Fabrice, Gynécologie et obstétrique
56. POURRAT Olivier, Médecine interne
57. PRIES Pierre, Chirurgie orthopédique et traumatologique
58. RICCO Jean-Baptiste, Chirurgie vasculaire
59. RICHER Jean-Pierre, Anatomie
60. ROBERT René, Réanimation médicale
61. ROBLLOT France, Maladies infectieuses, Maladies tropicales
62. ROBLLOT Pascal, Médecine interne
63. RODIER Marie-Hélène, Parasitologie et Mycologie
64. SENON Jean-Louis, Psychiatrie d'adultes
65. SILVAIN Christine, Hépatogastro- Entérologie
66. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, Rhumatologie
67. TASU Jean-Pierre, Radiologie et Imagerie médicale
68. TOUCHARD Guy, Néphrologie
69. TOURANI Jean-Marc, Cancérologie Radiothérapie, option Cancérologie (type clinique)
70. TURHAN Ali, Hématologie-transfusion
71. VANDERMARCO Guy, Radiologie et Imagerie Médicale
72. WAGER Michel, Neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens hospitaliers

1. ARIES Jacques, Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
2. BEBY-DEFAUX Agnès, Bactériologie-Virologie-Hygiène
3. BEN-BRIK Eric, Médecine du travail
4. BOINOT Catherine, Hématologie et Transfusion
5. BOUNAUD Jean-Yves, Biophysique et Traitement de l'image
6. BOURMEYSTER Nicolas, Biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, Bactériologie-Virologie- Hygiène
8. CATEAU Estelle, Parasitologie et Mycologie
9. CREMNITER Julie, Bactériologie, Virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
11. DIAZ Véronique, Physiologie
12. FAVREAU Frédéric, Biochimie et Biologie moléculaire
13. GRIGNON Bernadette, Bactériologie-Virologie-Hygiène
14. GUILLARD Olivier, Biochimie et Biologie moléculaire
15. HURET Jean-Loup, Génétique
16. JAAFARI Nematollah, Psychiatrie d'adultes
17. KARAYAN-TAPON Lucie, Cancérologie
18. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
19. MIGEOT Virginie, Santé publique
20. ROUMY Jérôme, Biophysique, Médecine nucléaire
21. ROY Lydia, Hématologie
22. SAPANET Michel, Médecine légale
23. TALLINEAU Claude, Biochimie et Biologie moléculaire
24. TOUGERON David, Hépatogastro-Entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés

GAVID Bernard, médecine générale
SCEPI Michel, médecine d'urgence

Maitres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, Maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, Cancérologie Radiothérapie
3. GIL Roger, Neurologie
4. LAPIERRE Françoise, Neurochirurgie

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, Rhumatologie
2. BABIN Michèle, Anatomie et Cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, Anatomie et Cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, Chirurgie générale (émérite)
5. BARRIERE Michel, Biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, Biophysique, Médecine nucléaire
7. BONTOUX Daniel, Rhumatologie (émérite)
8. BURIN Pierre, Histologie
9. CASTETS Monique, Bactériologie-Virologie – Hygiène
10. CAVELLIER Jean-François, Biophysique et médecine nucléaire
11. CHANSIGAUD Jean-Pierre, Biologie du développement et de la reproduction
12. CLARAC Jean-Pierre, Chirurgie orthopédique
13. DESMAREST Marie-Cécile, Hématologie
14. DEMANGE Jean, Cardiologie et Maladies vasculaires
15. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (émérite)
16. GOMBERT Jacques, Biochimie
17. JACQUEMIN Jean-Louis, Parasitologie et Mycologie médicale
18. KAMINA Pierre, Anatomie (émérite)
19. LARSEN Christian-Jacques, Biochimie et biologie moléculaire
20. MAIN de BOISSIERE Alain, Pédiatrie
21. MARILLAUD Albert, Physiologie
22. MORIN Michel, Radiologie, Imagerie médicale
23. PATTE Dominique, Médecine interne
24. PATTE Françoise, Pneumologie
25. POINTREAU Philippe, Biochimie
26. REISS Daniel, Biochimie
27. RIDEAU Yves, Anatomie
28. SULTAN Yvette, Hématologie et transfusion
29. TANZER Joseph, Hématologie et transfusion (émérite)

REMERCIEMENTS

À Monsieur le professeur ROBLOT

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre expérience, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur RONCATO

Je te remercie de m'avoir permis de réaliser cette thèse, de m'avoir assisté de façon régulière, efficace et rigoureuse, avec un enthousiasme et une disponibilité sans faille. Soit assuré de toute ma reconnaissance et de ma plus grande sympathie.

À Monsieur le Professeur POURRAT

Je vous exprime ici ma profonde reconnaissance de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse. Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Professeur MEURICE

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, je vous en suis très honoré.

À Monsieur le Docteur LANDRON

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie également pour tes conseils et ta grande disponibilité. Je t'exprime ma reconnaissance pour la qualité et la richesse de ton enseignement en médecine vasculaire.

À Monsieur le Docteur BERAUD

Je te remercie pour la réalisation des statistiques de cette thèse.

À tout le service d'échodoppler pour leur accueil et leur gentillesse, merci pour cette bonne humeur quotidienne.

À mes parents, encore merci de m'avoir accompagné durant ces longues années d'études, votre soutien et vos conseils seront toujours primordiaux.

À mes frérots, Florent et Matthieu, vous êtes trop loin, mais j'attends toujours votre visite à Poitiers...

À mamie, pour tous ces moments de bonheur passé avec toi.

À ces fabuleuses rencontres faites dans cette extraordinaire région, en particulier au *Dag*, *Lolo* et *Mothman*, et à tous les autres « Rochelais ».

Aux amis toulousains, c'est toujours un grand plaisir de vous retrouver à chacun de mes retours. Une pensée particulière à toi, *Juju*, pour tous ces souvenirs communs à Poitiers.

I. INTRODUCTION	11
II. GENERALITES ET OBJECTIF DE L'ETUDE.....	13
II.1. La maladie thrombo-embolique veineuse	14
II.2. La thrombophilie.....	15
II.2.1. Déficit en antithrombine III	16
II.2.2. Déficit en protéine C	16
II.2.5. La mutation du facteur II ou prothrombine	18
II.2.6. Hyperhomocystéinémie	18
II.2.7. Le Syndrome des Antiphospholipides.....	19
II.2.8. Facteur VIII.....	20
II.3. Recommandations GEHT/SFMV	21
II.4. Problématique	25
II.5. Objectifs	26
III PATIENTS ET METHODE.	27
III.1. Population	28
III.1.1. Critères d'inclusion.....	28
III.1.2. Critères d'exclusion	28
III.2. Recueil des données.....	28
III.3. Analyse statistique	30
III.4. Protocole de l'étude	30
IV RESULTATS.....	31
IV.1. Caractéristiques générales.....	32
IV.2. Épidémiologie	32
IV.2.1. Sexe.....	32

IV.2.2. Age.....	32
IV.2.3. Spécialité des prescripteurs	33
IV.3. Résultats des bilans.....	34
IV.3.1. Déficiences en Antithrombine, Protéine S et Protéine C.....	34
V.3.2. Résistance à la protéine C activée et mutation du Facteur V	34
V.3.3. Mutation du gène du facteur II	35
V.3.4. Syndrome des antiphospholipides.....	36
V.3.5. Homocystéinémie	36
V.3.6. Facteur VIII	36
IV.4. Aspect quantitatif	37
IV.4.1. Bilans complets.....	37
IV.4.2. Bilans contrôlés	37
IV.5. Aspect qualitatif	38
IV.5.1. Bilans interprétables :	38
IV.5.2. Justification selon le contexte clinique	39
V.5.2.1. Maladie Thromboembolique Veineuse	40
V.5.2.2. Thromboses artérielles.....	41
V.5.2.3. Autres indications non justifiées	41
V.5.3. Impact sur la prise en charge	42
V . DISCUSSION	43
V.1. Analyse des résultats.....	44
V.1.1. Épidémiologie.....	44
V.1.1.1. Sexe	44
V.1.1.2. Age	46
V.1.1.3. Spécialité des médecins prescripteurs	48

V.1.2. Prévalence et risque relatif des anomalies.....	49
V.1.2.1. Deficit en AT, PC, PS.....	50
V.1.2.2. Mutations génétiques.....	50
V.1.2.3. SAPL	52
V.1.2.4. Hyperhomocystéinémie	53
V.1.2.5. Facteur VIII.....	53
V.2. Impact des bilans de thrombophilie :.....	55
V.2.1. Effets positifs : Modification de l’attitude thérapeutique.....	55
V.2.2. Effets néfastes des bilans de thrombophilies.....	58
V.2.2.1. Impact psychologique.....	58
V.2.2.2. Impact financier	59
V.3. Limites de la méthode.....	60
V.4. État des lieux sur l’hôpital de La Rochelle	61
V.4.1. Bilans incomplets.....	61
V.4.2. Bilans non justifiés.....	61
V.5. Propositions d’intervention sur l’hôpital.....	63
V.5.1. Propositions non retenues.....	63
V.5.2. Propositions retenues	63
VI. CONCLUSION.....	65
VII. ANNEXES	67
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS

AC Anti B2GP1 : anticorps anti B2GP1

AC ACL : anticorps anticardioline

ACC : anticoagulant circulant

AT III : antithrombine III

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti vitamine K

CO : contraception oestroprogestative

EP : embolie pulmonaire

FOP : Foramen Ovale Perméable

FII : Facteur II

FVL : Facteur V Leiden

GEHT : groupe étude sur l'hémostase et la thrombose

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

PC : Protéine C

PS : Protéine S

RPCA : Résistance à la protéine C activée

SAPL : syndrome des anti- phospholipides

SFMV : société Française de médecine vasculaire

THS : traitement hormonal substitutif

TVP : thrombose veineuse profonde

TVS : thrombose veineuse superficielle

I. INTRODUCTION

Il y a plus de soixante-dix ans, Nygaard et Brown (1) ont utilisé le terme de thrombophilie pour décrire des patients avec une tendance inexplicée à des événements thrombotiques artériels. Egeberg (2) a utilisé le terme en 1965, quand il a décrit une famille norvégienne qui avait une tendance remarquable à la thrombose veineuse, et a découvert que cela était fondé sur un déficit héréditaire en antithrombine. Dans les années 80 du siècle dernier, les déficits héréditaires en protéine C et protéine S ont été décrits. Depuis lors, diverses anomalies de laboratoire, à la fois héréditaires et acquises, ont été découvertes qui augmentent le risque de thrombose veineuse dont la mutation du facteur V Leiden et la mutation G20210A du gène de la prothrombine.

De nos jours, la thrombophilie héréditaire peut être identifiée dans environ la moitié (3) de tous les patients présentant une thrombose veineuse, et il semble que l'on ne puisse fournir qu'une explication partielle à une maladie jusque-là mal expliquée.

En effet, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), représentent 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 plus, en dehors du SAPL, l'impact de la connaissance d'une anomalie du bilan de thrombophilie sur la prise en charge des patients est très incertain et les données disponibles souvent contradictoires.

Le Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) a essayé de définir au mieux les indications de recherche de facteurs de risque biologiquement identifiables de maladie thromboembolique veineuse (GEHT 2009)

Cette étude est une évaluation des pratiques professionnelles de la prescription des bilans de thrombophilie à l'hôpital de La Rochelle.

II. GENERALITES ET OBJECTIF DE L'ETUDE

II.1. La maladie thrombo-embolique veineuse (4)

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qui comprend principalement les thromboses veineuses profondes (TVP), les embolies pulmonaires (EP) et les thromboses veineuses superficielles, est une affection complexe, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque. Ceux-ci peuvent être d'origine génétique ou acquis, qui isolément ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques.

L'incidence de la thrombose veineuse est de 1/1000 par an et dans 2/3 des cas, celle-ci est asymptomatique.

Les conditions responsables de la thrombose veineuse sont décrites par la triade de Virchow qui associe:

- la stase sanguine
- la lésion de la paroi endothéliale
- l'altération de l'équilibre hémostatique.

La maladie thromboembolique veineuse résulte de l'association complexe entre :

- Des facteurs génétiques retrouvés dans environ la moitié des cas (3) (thrombophilie constitutionnelle)
- Des facteurs de risque acquis (thrombophilie acquise),
- Des facteurs favorisants : intervention chirurgicale, grossesse, immobilisation, prise d'une pilule oestro-progestative, insuffisance veineuse.

Plusieurs niveaux de risques médicaux ont été identifiés favorisant un déséquilibre de l'hémostase (tableau 1).

A	B
Age > 60 ans	Maladies rhumatologiques actives
Infarctus du myocarde	Maladies auto-immunes (15)
Cancer	Infections
Chimiothérapie	Obésité
Insuffisance cardiaque	Réduction de mobilité
AVC hémorragique et ischémique	Insuffisance veineuse chronique
Hormonothérapie	
Traitement hormonal substitutif	
Syndrome néphrotique	
Paralysie d'un membre	
Grossesse et peripartum	
Antécédent de TVP	
Thrombophilies	

Tableau 1. Facteurs favorisant de MTEV d'après Vasc Health Risk Manag. 2007; 3: 533-7.

II.2. La thrombophilie (5)

Le terme « thrombophilie » désigne habituellement les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses ou la «tendance» aux thromboses.

La thrombophilie peut être constitutionnelle (le plus souvent familiale et héréditaire) ou acquise. Ces facteurs peuvent être associés entre eux et/ou à la présence d'autres risques favorisant la thrombose mettent en avant l'origine multifactorielle de la thrombophilie.

Cette difficulté à définir la thrombophilie incite à regrouper sous ce terme :

- Les anomalies biologiques, congénitales ou acquises s'accompagnant d'un risque accru et démontré de thrombose ;

- Les états cliniques de maladies thromboemboliques récidivantes chez un même sujet (thrombophilie personnelle, héréditaire ou acquise) ou multiples dans une même famille (thrombophilie familiale) (cf tableau 1)

II.2.1. Déficit en antithrombine III

Ce fut le premier inhibiteur connu (1965) par Egeberg (2), dont le déficit entraîne manifestement un état de thrombophilie. Le taux normal est supérieur à 80%.

La transmission de ce déficit se fait sur le mode autosomal dominant. Les hétérozygotes présentent des taux de l'ordre de 50 %. Parmi eux, la moitié vont présenter une pathologie thrombotique (thrombose veineuse profonde, phlébite, embolie pulmonaire, mais aussi thromboses superficielles).

La prévalence atteint à peine 1/5000 dans la population générale. Cependant, compte tenu de sa faible prévalence, il n'est présent que chez 1 à 2% des patients ayant eu une complication thrombo-embolique.

Le risque de MTEV est multiplié par un facteur 15 à 20.

II.2.2. Déficit en protéine C

La protéine C (PC) est une protéine vitamino-K dépendante synthétisée par le foie. Elle circule sous forme inactive et va s'activer au contact des vaisseaux.

Le déficit en PC est environ 2 fois plus fréquent que le déficit en AT. Le taux normal est supérieur à 70%.

La forme homozygote est rare et rapidement létale en l'absence de traitement substitutif.

La forme hétérozygote est beaucoup plus fréquente et se traduit par une maladie thrombo-embolique récidivante débutant généralement entre 15 et 40 ans.

Le risque thrombotique du déficit hétérozygote en PC, est multiplié par un facteur 5 à 10.

II.2.3. Déficits de Protéine S (6)

Il se manifeste par la même symptomatologie que le déficit en PC, dont la protéine S (PS) intervient comme cofacteur. Le taux normal est supérieur à 70%.

Sa fréquence est légèrement supérieure aux déficits en PC.

Ici aussi la transmission est autosomale : les 2 sexes sont donc également touchés.

Leur prévalence est de 0.7 à 2.3% dans la population générale. De rares déficits homozygotes ont été décrits, mais la grande majorité des patients sont hétérozygotes.

Le risque thrombotique est multiplié par un facteur 5 à 10.

II.2.4. Résistance à la protéine C activée et mutation du facteur V Leiden (7),(8)

Dahlback, en 1993 (7), décrit le premier des cas de thrombophilie liés à une résistance à la Protéine C activée (RPCA). En présence de cette dernière, le temps de coagulation du plasma des patients atteints de maladie thromboembolique ne s'allonge pas suffisamment, d'où le nom de résistance à la protéine C activée.

Bertina et coll. (9) ont caractérisé, en 1994, la mutation génétique responsable dans 95% des cas de la RPCA. Elle entraîne la perte du site principal de clivage du facteur Va par la protéine C activée et donc une résistance à la protéine C activée.

Cette mutation est présente chez 5 à 9% de la population caucasienne d'Europe, avec une prédominance féminine. Sa transmission est autosomique dominante. Il s'agit de

l'anomalie génétique la plus fréquemment observée dans la maladie thromboembolique puisque 10 à 20% des sujets d'origine caucasienne souffrant d'une MTEV sont porteurs hétérozygotes de cette mutation. La mutation est associée à un risque relatif de thrombose veineuse de l'ordre de 5 à 7 à l'état hétérozygote.

L'homozygotie est rare et augmente le risque de 50 à 100, mais la maladie n'apparaît pas avant la puberté. La RPCA peut être due à d'autres mutations génétiques ou bien être acquise.

II.2.5. La mutation du facteur II ou prothrombine

Poort et coll., en 1996, ont caractérisé la variation G20210A du gène de la prothrombine, responsable d'une augmentation de la prothrombine. (10) Cette anomalie est parfois liée à la mutation Leiden du facteur V.

Le risque de thrombose est modéré et évalué à 2 à 3. La prévalence de cette mutation du facteur II varie de 0,7 à 4% dans la population caucasienne avec un gradient nord-sud.

II.2.6. Hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie est rattachée à des mutations de la cystathionine béta-synthétase ou, le plus souvent, de la méthylène tetra-hydrofolate réductase .

Le risque thromboembolique repose au départ sur la description des homocystinuries, pathologies sévères dues à des déficits enzymatiques affectant le métabolisme de l'homocystéine. Outre un retard mental observé dès l'enfance, plus de 50 % des patients font une thrombose artérielle ou veineuse avant 30 ans en l'absence de traitement (11).

L'hyperhomocystéinémie modérée toucherait 5 à 10 % de la population générale et augmenterait le risque d'un premier épisode de MTEV et de récurrence d'environ 2,5%.

II.2.7. Le Syndrome des Antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides se rencontre isolément (SAPL primaire) ou associé à des pathologies auto-immunes (SAPL secondaire).

La prévalence des anticorps antiphospholipides chez les sujets jeunes serait de 1 à 5% pour les anticardiolipides et anticoagulants lupiques. Les critères cliniques et biologiques de Sapporo (définis lors du 8ème symposium international sur les Ac antiphospholipides en 1998) ont été retenus pour définir le SAPL. Ils ont été revus en 2005 à Sydney.

Le SAPL est caractérisé par l'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique :

Critères cliniques :

Les critères cliniques comportent la thrombose vasculaire et/ou les manifestations obstétricales :

- La thrombose vasculaire : elle est définie par un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par imagerie doppler ou par histologie, à l'exception des thromboses veineuses superficielles. Pour l'histopathologie, la thrombose doit être présente sans manifestation inflammatoire de la paroi vasculaire.

- Les manifestations obstétricales sont définies par au moins un de ces critères :

- une ou plusieurs morts inexplicables de fœtus morphologiquement normaux (échographie ou examen direct du fœtus) à la 10e semaine de gestation (SG) ou au-delà ;

- une ou plusieurs naissances d'un nouveau-né à la 34e semaine de gestation (SG) ou avant en raison d'une prééclampsie, d'une éclampsie ou d'une insuffisance placentaire sévère ;

- trois avortements spontanés ou plus, inexplicables avant la 10e semaine de gestation (SG), après exclusion d'anomalies hormonales ou anatomiques maternelles et des causes

chromosomiques paternelles ou maternelles.

Critères biologiques : (12)

Présence d'anticorps antiphospholipides (au moins un parmi les suivants) :

- Anticoagulant circulant (ACC) de type lupique retrouvé dans le plasma à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines.
- Anticorps anticardiolipines IgG et/ou IgM > 40 GPL ou MPL présents à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines.
- Anticorps anti β 2-GPI IgG et/ou IgM > 99ème percentile présents à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines.

II.2.8. Facteur VIII

Il fait partie du complexe facteur VIII/facteur de Willebrand. Le facteur VIII est produit dans le foie et agit au niveau de la voie intrinsèque de la coagulation sanguine. Il sert de cofacteur dans l'activation du facteur X et cette action est amplifiée en présence de thrombine. Une augmentation importante de la concentration plasmatique de facteur VIII, en général définie au-delà du 90e percentile, a été associée à un risque accru de MTEV récidivante mais, il n'existe aucun essai randomisé contrôlé comparant différentes durées de traitement anticoagulant sur la base des concentrations de FVIII

II.3. Recommandations GEHT/SFMV (13) (grades de recommandations : annexe 1)

1. 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)

2. Il est recommandé de ne pas effectuer de recherche de facteur biologique de risque:

- 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)).

3. Il est recommandé de ne pas systématiquement effectuer de recherche de facteur biologique de risque 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).

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

4.1. En cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP

- en cas 1^{er} épisode de MTEV non provoqué 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).

4.2. En cas de récurrence :

- toute récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non, dont le 1^{er} 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 facteur biologique de risque 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 1^{er} épisode est survenue avant 60 ans (accord professionnel)

5. 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 polymorphismes 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

L'intérêt de la mesure de la concentration plasmatique d'homocystéine dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique peut être envisagée dans les formes graves de maladie thromboembolique chez l'enfant et l'adulte jeune en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique (grade C).

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

6. 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.

7. 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 risque 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 2 apparentés de 1^{er} degré avec MTEV. Celui-ci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un facteur biologique de risque.

Il n'existe aucune donnée actuelle sur la conduite même des explorations chez les apparentés directs. En cas d'étude familiale, il est proposé de rechercher première intention, chez les apparentés, le facteur biologique de risque mis en évidence chez le cas index. En cas de négativité de cette première investigation, il est proposé d'arrêter l'étude familiale. Au contraire, si un facteur biologique de risque est identifié chez l'apparenté, il est recommandé de compléter les investigations afin de rechercher d'éventuels déficits combinés (accord professionnel)

8. Il est recommandé de ne pratiquer d'étude familiale que chez les asymptomatiques de 1^{er} degré de moins de 60 ans (grade C).

9. 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, polymorphismes multiples de type homozygotie pour le FVL ou FIIG20210A, ainsi que chez les doubles hétérozygotes (grade C).

10. En cas de diagnostic de FVL ou polymorphisme 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...) (grade C).

11. Plus spécifiquement chez la femme :

11.1 Avant prescription d'une contraception oestroprogestative (CO), l'étude familiale, en cas de polymorphisme simple FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index, est discutable et envisagée au cas par cas (accord professionnel).

11.2 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 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).

11.3 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)

11.4 Avant la prescription d'un THS, peu de données justifient la recherche de facteur biologique de risque, chez une femme asymptomatique avec un antécédent familial de MTEV, et celle-ci n'est pas recommandée (accord professionnel).

12. Lorsque le statut du cas index n'est pas connu, l'exploration des sujets asymptomatiques de 1^{er} degré n'est pas recommandée. Cette attitude peut se discuter lorsque le propositus est décédé ou perdu de vue (accord professionnel)

II.4. Problématique

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) facteur biologique de risque (en dehors du SAPL) n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV. En dehors du SAPL, l'impact de la connaissance d'un facteur biologique de risque sur la prise en charge des patients est très incertaine, et les données disponibles souvent contradictoires.

II.5. Objectifs

Il s'agit d'une étude rétrospective entre juillet 2010 et juillet 2011. Cette étude est une évaluation des pratiques professionnelles sur la prescription des bilans de thrombophilie au centre hospitalier de La Rochelle.

Elle n'a pas pour but de définir la prévalence des anomalies biologiques que l'on pourrait rencontrer sur l'hôpital.

Son objectif principal est d'évaluer la pertinence et l'impact de la prescription des bilans de thrombophilie au centre hospitalier de la Rochelle.

Elle pourra servir à harmoniser et rationaliser la prescription des bilans de thrombophilie, permettre une interprétation plus systématique des résultats et donc de diminuer le surcoût et les effets collatéraux liés aux prescriptions inadaptées.

III. PATIENTS ET METHODE.

III.1. Population

III.1.1. Critères d'inclusion

L'étude porte sur tous les bilans de patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie constitutionnelles de juillet 2010 à juillet 2011 au centre hospitalier de La Rochelle, en partant des bilans réalisés pour les thrombophilies constitutionnelles (AT, PC, PS, RPCA, mutation du gène du Facteur V si présence d'une RPCA et mutation du gène du Facteur II). Se sont ajoutés les recueils des données des bilans de thrombophilies acquises avec les anticorps antiphospholopides prescrits dans le cadre des suspicions de SAPL.

III.1.2. Critères d'exclusion

Bilans réalisés pour des patients porteurs de:

- une thrombose veineuse portale.
- un syndrome néphrotique.
- un ou plusieurs épisodes de fausse-couche spontanée.

Ces indications ne sont pas prises en compte dans les recommandations de la SFMV/GEHT.

III.2. Recueil des données

Nous avons rassemblé l'ensemble des bilans de thrombophilie qui ont été réalisés sur l'hôpital de La Rochelle de juillet 2010 à juillet 2011 dans le service de Biologie.

Nous sommes partis des bilans de thrombophiles constitutionnelles (ATIII, PC, PS RPCA/mut FV, mut FII) auxquels nous avons ajouté les bilans de thrombophilies acquises

(AC antiphospholipides) ainsi que l'homocystéine, le fibrinogène, NFS, plaquettes, et autres facteurs recherchés à activité procoagulante (mutation Jak II, déficit en F VIII)

Puis, pour chaque patient, nous avons recueilli, grâce au logiciel Gibus®, leurs âges, poids et BMI (quand cela a été possible), leurs antécédents pouvant favoriser une MTEV : insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, maladie inflammatoire ou auto-immune (lupus érythémateux disséminé, maladie de Horton, maladie de Behçet, périartérite noueuse, maladie inflammatoire chronique intestinale), cancer actif ou traité, et leurs antécédents familiaux de MTEV au 1er degré.

Pour les femmes, il était intéressant de connaître les antécédents obstétricaux pouvant entrer dans la définition d'un SAPL : plus de trois fausses-couches spontanées précoces, une fausse-couche spontanée tardive, une éclampsie ou pré éclampsie.

Nous avons également recherché si elles étaient enceintes ou en post-partum de moins de 8 semaines (cela pouvant perturber le dosage en protéine C et S).

Nous avons recherché pour quelles raisons le bilan de thrombophilie a été prescrit : nombre de TVS, de TVP, et d'EP, ou autres causes.

Nous avons ensuite relevé les facteurs de risques de MTEV (14):

- **Risque majeur** : immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur, ou chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 min, ou alitement >3 jours, survenus dans les 3 mois précédents, ou cancer actif dans les 2 ans précédents.
- **Risque modéré ou mineur** : grossesse ou post partum, contraception oestroprogestative ou traitement hormonal substitutif de la ménopause pris dans l'année ayant précédé 1 MTEV, voyage >6 heures.
- **Le caractère strictement idiopathique était retenu en dehors de ces situations**

III.3. Analyse statistique

Les données analysées étaient exprimées en moyenne (écart-type) pour les données quantitatives, et sous formes de pourcentage pour les données qualitatives. Les données qualitatives ont été comparées avec un test du CHI 2 lorsque les effectifs théoriques étaient supérieur à 5, avec un test de Fisher lorsque le test du CHI2 n'était pas applicable. La significativité était atteinte avec $p < 0.05$. L'analyse statistique a été réalisé avec IBM SPSS Statistics v19 (IBM, USA).

III.4. Protocole de l'étude

Une fois le recueil de donné réalisé, nous avons étudié plusieurs paramètres :

Aspect quantitatif :

- Le bilan est-il complet ?
- A-t-il été contrôlé au besoin ?

Aspect qualitatif :

- Est-il interprétable ?
- Le bilan est-il justifié ?
- A-t-il eu un impact sur la prise en charge du patient ?
- Est-ce qu'un avis a été pris auprès du staff de thrombophilie du CHU de Poitiers ?

IV. RESULTATS

IV.1. Caractéristiques générales

Entre Juillet 2010 et Juillet 2011, nous avons donc recueilli 195 bilans de thrombophilie réalisés sur l'hôpital de La Rochelle. Ensuite, 168 bilans ont été inclus dans le protocole et donc, les 168 dossiers médicaux informatiques ont été étudiés pour en faire ressortir les données recherchées.

Plusieurs patients ont été exclus car ils ne rentraient pas dans le cadre des recommandations GEHT :

- 7 patients présentant une thrombose de la veine porte sur des cirrhoses hépatiques
- 6 patients présentant un syndrome néphrotique
- 14 bilans réalisés dans le cadre de fausse-couche précoce ou de malformation intra-utérine.

IV.2. Épidémiologie

IV.2.1. Sexe

Dans notre étude, il y a autant d'hommes que de femmes avec un ratio à 0,51

IV.2.2. Age

L'âge moyen est de 47 ans, une médiane à 46 ans, un âge minimum de 1 an et un âge maximum de 83 ans.

Dans notre population, 20,7 % des patients ont plus de 60 ans (les bilans ne sont plus indiqués au-delà de cet âge selon les recommandations SFMV/GEHT).

IV.2.3. Spécialité des prescripteurs

Nous retrouvons au total 14 spécialités différentes qui prescrivent des bilans de thrombophilie. Dans le détail, on retrouve :

- 65 bilans prescrits par des neurologues,
- 30 prescrits par des cardiologues
- 17 prescrits par le service de médecine polyvalente et de médecine non programmée
- 15 prescrits le service de médecine interne
- 7 prescrits par des angiologues
- 5 prescrits par des psychiatres
- 4 faits en ambulatoire
- 4 prescrits par des gynécologues
- 4 prescrits pas des urgentistes
- 3 prescrits par des anesthésistes-réanimateurs
- 3 prescrits par des chirurgiens vasculaires
- 3 prescrits par des gastro-entérologues
- 3 non renseignés
- 2 bilans prescrits par des pédiatres
- 1 prescrit par un dermatologue
- 1 bilan prescrit par un chirurgien viscéral
- 1 prescrit par un néphrologue

IV.3. Résultats des bilans

IV.3.1. Déficits en Antithrombine, Protéine S et Protéine C.

Antithrombine : Un dossier avec un dosage de l'AT à 11% non reconstrôlé, sans explication disponible dans le dossier.

Plusieurs dosages (10 au total) de l'AT entre 70 et 80% auraient également nécessité un contrôle, mais cette diminution n'est pas significative.

Protéine C : 23 dosages ont été annulés car ils ont été réalisés sous AVK.

On retrouvait 5 dosages pathologiques, 1 seul dosage a été contrôlé. Parmi les dosages pathologiques, on retrouve un patient de 53 ans présentant une MTEV, non contrôlé par la suite.

Protéine S : 23 dosages ont été annulés car ils ont été réalisés sous AVK

On retrouvait 23 dosages de PS anormaux, 2 ont été réalisés en péripartum. Les autres dosages anormaux n'ont pas été contrôlés, on ne peut donc pas conclure à des dosages pathologiques.

V.3.2. Résistance à la protéine C activée et mutation du Facteur V

Sur les 166 recherches de RPCA effectuées (soit 99% des dossiers retenus). On retrouve 14 RPCA présentes avec 10 mutations retrouvées.

Quatre mutations du gène du facteur V n'ont pas été recherchées alors que la RPCA était présente. Dans les 4 cas, les bilans n'étaient pas justifiés et ont été prescrits pour une indication non conventionnelle avec un changement de diagnostic en cours d'hospitalisation.

Nous retrouvons 6% de RPCA avec mutations facteur V leiden dans l'ensemble des dossiers (population générale 5 à 7%).

Si le bilan est justifié, la présence d'une RPCA avec mutation du facteur V monte à 17,5%.

Il n'y a pas de mutation homozygote dans la population étudiée.

V.3.3 : Mutation du gène du facteur II

On retrouve une mutation du gène facteur II dans 7,7% des cas (6/77).

Il n'était pas demandé dans 84 cas (49,7% des cas).

Si le bilan est justifié (57 bilans), on retrouve 36 demandes dont 4 mutations hétérozygotes.

Il n'y a pas de mutation homozygote retrouvée dans la population étudiée.

Un patient présentait une mutation hétérozygote du gène du facteur V associé à une mutation hétérozygote du gène du facteur II. Cependant, le bilan a été demandé pour un patient ayant présenté sa première TVP à 66 ans. Le bilan n'était donc pas justifié.

V.3.4. Syndrome des antiphospholipides

Anticoagulant Circulant: ce dosage a été demandé dans 77 cas et 29 demandes ont été annulées.

On retrouve 75 cas normaux et 2 pathologiques. La présence des anticoagulants circulants n'est pas associée à une augmentation du fibrinogène dans les deux cas.

Anticorps anti-B2GP1: cette recherche a été réalisée dans 99 cas. Dans 2 cas, elle a été annulée. Ces anticorps étaient absents dans 98 cas. Il y a 1 augmentation à un taux significatif.

Anticorps anti-cardiolipide: dans 42 cas, ce dosage n'a pas été demandé. Les anticorps étaient absents dans 122 cas, on retrouve une recherche positive à un taux significatif.

Au total : 2 SAPL ont été diagnostiqués. Dans les deux cas, la prise en charge thérapeutique des patients a été modifiée grâce au diagnostic.

V.3.5. Homocystéinémie

On retrouve 66 dosages réalisés avec 20 dosages supérieurs à la normale. Dans aucun dossier médical ce dosage a été pris en compte ni discuté pour la prise en charge thérapeutique du patient.

V.3.6. Facteur VIII

Seulement 8 dosages du facteur VIII ont été réalisés. Comme pour l'homocystéinémie, ce dosage n'est jamais pris en compte dans la discussion pour une modification de la prise en charge thérapeutique des patients.

IV.4. Aspect quantitatif

IV.4.1. Bilans complets

Un bilan de thrombophilie était considéré comme complet lorsqu'on retrouvait un dosage de l'AT, un dosage des protéines C et S, la recherche d'une RPCA/mutation du facteur V Leiden, la recherche d'une mutation du gène du Facteur II, et de la recherche de SAPL par les AC anticardiolipide, AC anti B2GP1 et recherche d'un anticoagulant circulant (15).

Il existe 45 bilans complets (26,6%). Seulement ¼ des bilans de thrombophilie sont complets sur le Centre Hospitalier de La Rochelle. Ceci pose donc un problème d'interprétation des résultats.

IV.4.2. Bilans contrôlés

Mis à part les tests génétiques, les autres tests (AT, PC, PS) devraient être répétés au moins deux fois avant de conclure à un déficit. En ce qui concerne le SAPL, ce diagnostic ne peut être retenu que si des anticorps antiphospholipides sont mis en évidence à deux reprises et cela à 12 semaines d'intervalle. (15)

Dans notre étude, 55 bilans auraient nécessité un contrôle car le dosage était pathologique ou le bilan avait été effectué sous AVK.

Seulement 4 bilans (2,4%) sur l'ensemble des bilans ont été contrôlés sur notre période de recueil de données. Par contre il était impossible de savoir si le contrôle avait été effectué dans un autre laboratoire ou après la période de recueil de données

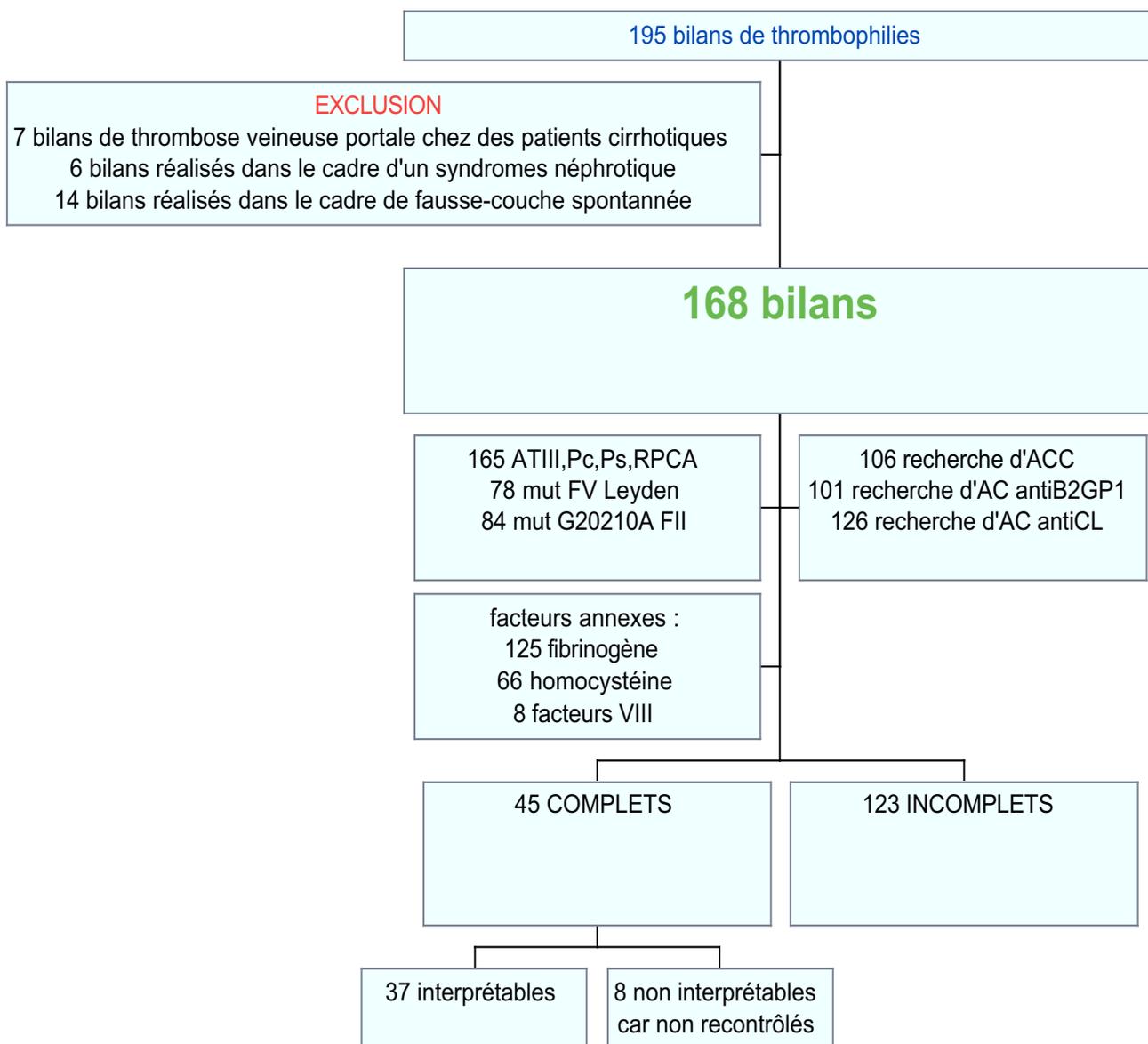


Figure 1 : nombre de bilans complets et interprétables par rapport à l'ensemble des bilans effectués.

IV.5. Aspect qualitatif

IV.5.1. Bilans interprétables

Un bilan de thrombophilie constitutionnelle était considéré comme interprétable lorsqu'il était complet, contrôlé s'il était pathologique et lorsqu'il avait été réalisé dans de bonnes conditions, c'est-à-dire :

-le dosage de l'AT lorsque le patient n'est pas sous héparine.

-le dosage des PC et PS lorsque le patient n'est pas sous antivitamine K.

-le dosage de la protéine S ne doit pas être effectué chez une femme enceinte, la protéine S s'abaissant physiologiquement pendant la grossesse. (15)

Dans notre étude, on retrouve 37 bilans interprétables, ce qui représente 22% de l'ensemble des bilans.

Sur les 45 dossiers complets, 8 ne sont pas interprétables (17,7%) car ils auraient nécessité un contrôle :

- 2 bilans avec protéines C et S abaissées, n'ont pas été recontrôlés et n'ont pas été discutés.
- 6 bilans complets ont été réalisés sous AVK (les déficits en protéine C et S ne sont donc pas interprétables) et n'ont pas été recontrôlés par la suite.

Seulement 37 dossiers sont donc interprétables sur l'hôpital (21,9%). Parmi tous les bilans qui auraient nécessité un contrôle, seuls 4 ont été réalisés (2,4%).

IV.5.2. Justification selon le contexte clinique

Dans notre étude, 57 bilans de thrombophilie constitutionnelle (34%) sont retenus comme justifiés selon les recommandations du GEHT (13).

Parmi les bilans justifiés, 25 dossiers sont complets (43,8%) contre 26,7 % dans l'ensemble des dossiers. On constate donc que plus un bilan est justifié, meilleure est la qualité de la prescription. Et parmi les bilans justifiés, 22 sont interprétables.

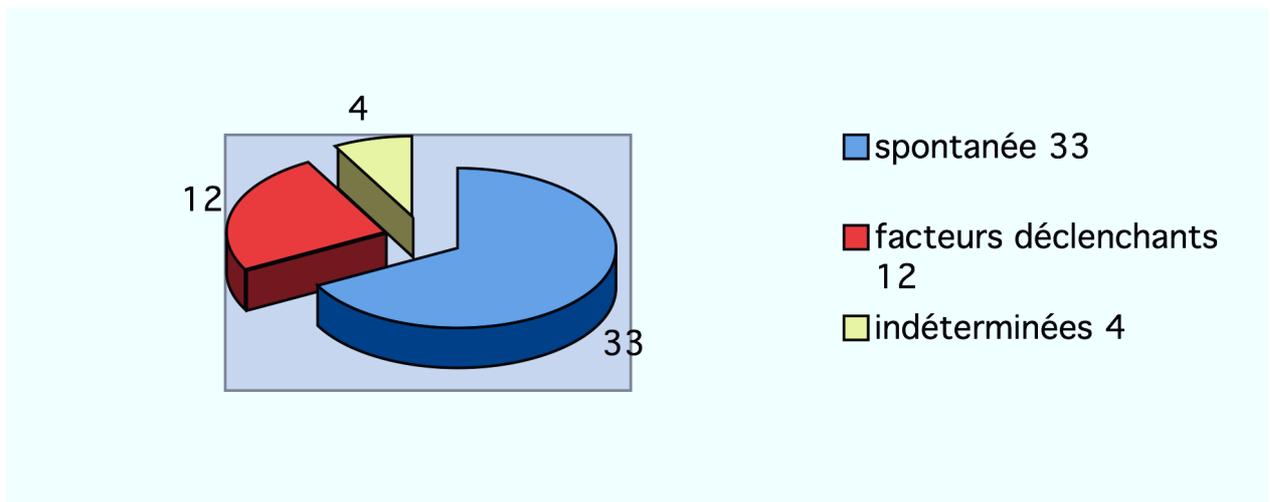
V.5.2.1. Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV)

Il y a en tout 74 dossiers de MTEV : 49 Embolies Pulmonaires (EP) (Figure 2) et 64 Thromboses Veineuses Profondes (TVP) (Figure 3)

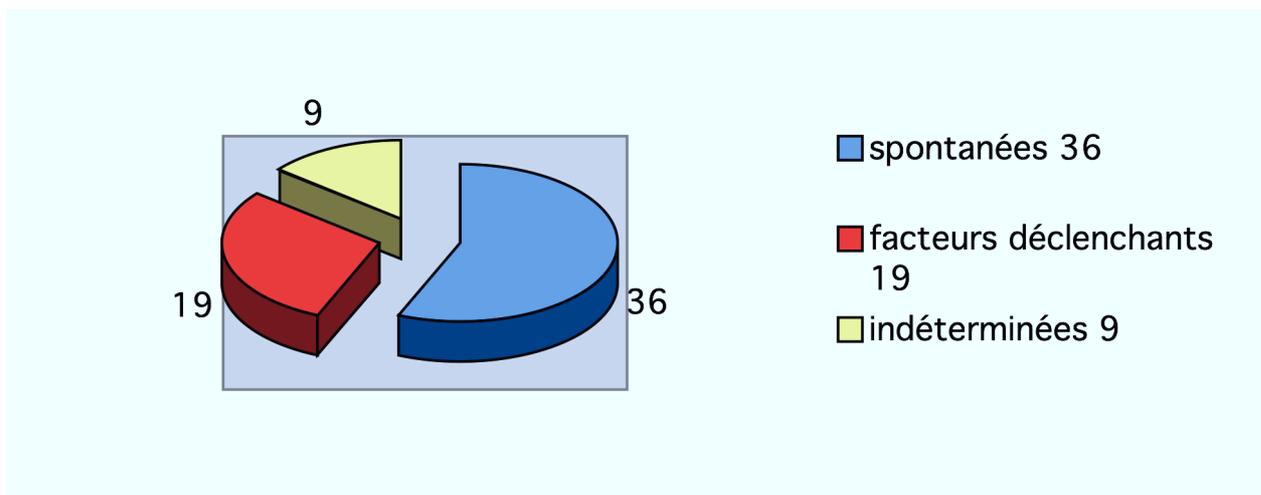
Dans les 49 EP : 33 sont des EP spontanées, 12 avec facteurs déclenchants, 4 indéterminées

Dans les 64 TVP: 36 sont spontanés, 19 avec facteurs déclenchants, 9 indéterminées.

EMBOLIES PULMONAIRES **Figure 2** : étiologies des embolies pulmonaires :



THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES **Figure 3** : étiologies des thromboses veineuses profondes :



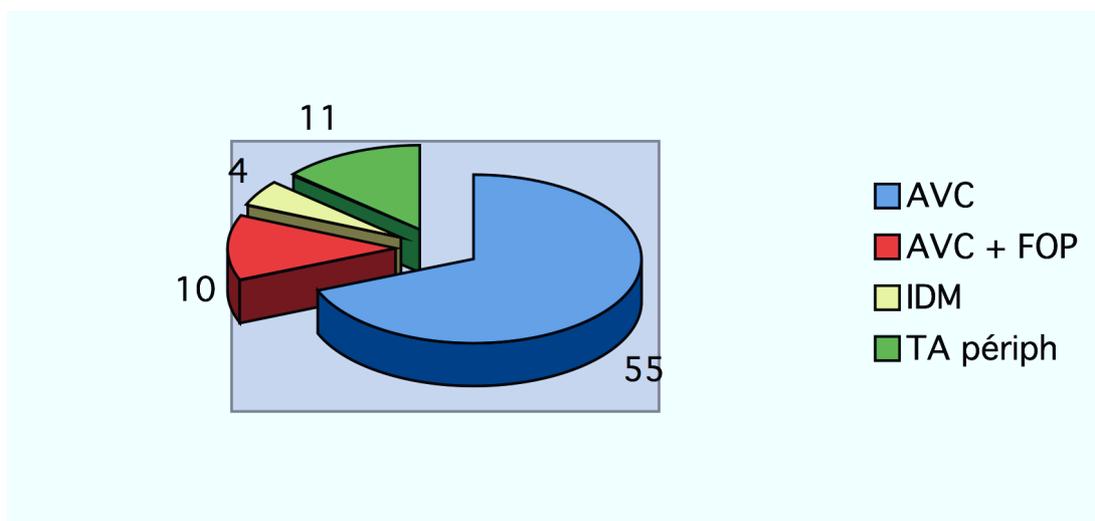
Nous avons donc 45 % de dossier de MTEV, 46 sont des MTEV spontanées (61%)

V.5.2.2. Thromboses artérielles (Figure 4)

On retrouve 80 dossiers au total (supérieur aux MTEV). 65 bilans ont été réalisés pour suspicion d'AVC. Parmi ces suspicions d'AVC, 10 bilans étaient justifiés car ils présentaient également un foramen ovale perméable.

On retrouve 4 bilans réalisés pour des infarctus du myocarde et 11 bilans réalisés pour des thromboses artérielles périphériques, dossiers pour lesquels les dosages furent considérés comme non justifiés.

Figure 4 : étiologies des thromboses artérielles



V.5.2.3. Autres indications non justifiées :

- 1 cas de thrombose veineuse superficielle.
- 11 bilans demandés pour des indications non conventionnelles, probablement secondaires à un changement de diagnostic en cours de bilan (le bilan demandé n'ayant pas été annulé): 3 céphalées, 2 crises de spasmophilie, 1 crise comitiale, 1 malaise, 1 encéphalopathie, 2 maladies dégénératives du SNC, 1 cervicalgie. Ces bilans ont été prescrits initialement pour suspicion d'AVC du sujet jeune ou pour suspicion de thrombophlébite cérébrale.
- Dans 2 cas, on ne retrouve aucun renseignement sur le patient dans le logiciel informatique de l'hôpital.

V.5.3. Impact sur la prise en charge

Dans sept cas sur 168, nous avons noté un impact sur la prise en charge du patient (4,1% des cas) soit pour poursuivre une anticoagulation (5 cas), soit pour arrêter un traitement anticoagulant (2 cas) (Figure 5). Dans ces 7 cas, on retrouve les deux découvertes de syndromes des antiphospholipides qui a nécessité une poursuite du traitement anticoagulant.

Deux dossiers sur 168 ont été discutés en staff de thrombophilie au CHU de Poitiers.

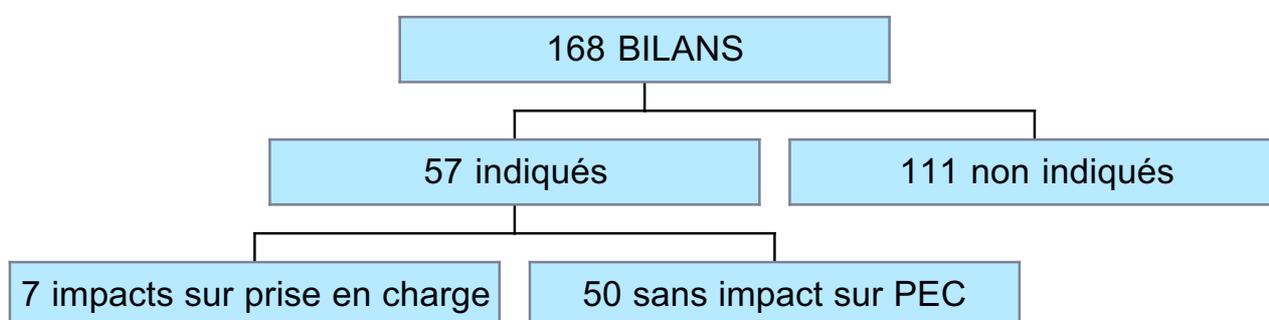


Figure 5 : nombres de bilans ayant un impact sur la prise en charge du patient.

V. DISCUSSION

En dehors du SAPL, l'impact de la connaissance d'un facteur biologique de risque sur la prise en charge des patients est très incertaine, et les données disponibles souvent contradictoires. Ainsi, dans une étude rétrospective multicentrique menée en 1994 et concernant des individus porteurs d'un déficit phénotypique en AT, PC ou PS, la prophylaxie réduisait significativement l'incidence de récurrence (OR passant de 4.8 à 1.3)(16). En revanche, dans une récente étude rétrospective menée entre 2003 et 2004 aux Pays-Bas, les explorations de facteurs biologiques de risques (déficits en inhibiteurs, polymorphismes génétiques) n'ont donné lieu à aucune prise en charge spécifique chez 77% des patients investigués (17). D'ailleurs, il n'y a actuellement aucune donnée qui permette d'identifier réellement, par la biologie clinique, les patients à très haut risque thromboembolique, et de comparer différents schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction des facteurs biologiques de risque diagnostiqués.

V.1. Analyse des résultats

V.1.1. Épidémiologie

V.1.1.1. Sexe :

Dans notre étude, il y a autant d'hommes que de femmes (sex ratio : 0,51).

Quand on se concentre sur la population présentant une MTEV (74 bilans), on se retrouve avec 45% de femmes et 55% d'hommes.

Plusieurs études ont mis en évidence un risque accru de MTEV chez les femmes dans le jeune âge (18)(19), cette tendance s'inversant ensuite avec un risque plus important de MVTE chez les hommes âgés.

Ce résultat correspond aux données de la littérature comme le montre Christiansen et coll. (20), il n'y a pas de différence majeure d'expression des thrombophilies constitutionnelles en fonction du sexe. Cependant, le risque de récurrence d'événement thrombotique a été 2,7 fois (IC à 95%, 1,8-4,2 fois) plus élevés chez les hommes que chez les femmes (tableau 2)

	Men		Women	
	Provoked*	Idiopathic	Provoked*	Idiopathic
No. of patients	39	163	176	96
No. of recurrences	8	49	21	12
Incidence rate (95% CI)†	29 (13-58)	44 (32-58)	15 (10-24)	17 (9-29)
Hazard ratio (95% CI)‡	Referrent	1.6 (0.8-3.4)	Referrent	1.9 (0.8-4.4)
Hazard ratio (95% CI)‡		2.7 (1.4-5.1)		Referrent
Hazard ratio (95% CI)‡	2.8 (1.2-6.6)		Referrent	

Abbreviation: CI, confidence interval.
 *Defined as pregnancy, puerperium or use of oral contraceptives within 30 days, or trauma, surgery, immobilization, or use of plaster casts within 3 months before the event.
 †Per 1000 patient-years.
 ‡Corrected for 10-year age categories, duration of anticoagulation during follow-up as a time-dependent covariate, and thrombophilia.

Tableau 2 :Taux de récurrence en fonction du sexe et du type de premier événement thrombotique d'après Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events. JAMA 2005;293:2352-61.

V.1.1.2. Age :

L'incidence de la MTEV augmente exponentiellement après 50 – 60 ans, pour atteindre 1/100 par an au-delà de 75 ans (14). Environ 70% des patients présentant un premier épisode de MTEV sont ainsi âgés de plus de 60 ans, et 25% de plus de 80 ans (19).

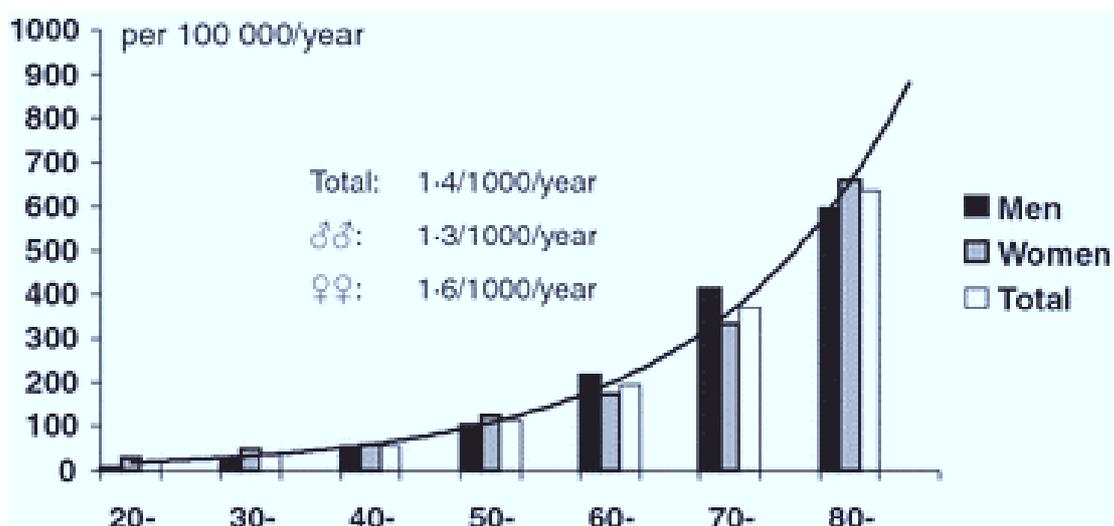


Figure 6 : Les facteurs de risque de thrombose veineuse – incidence de MTEV en fonction de l'âge d'après *British Journal of Haematology 2010. 824-33*

Selon les dernières recommandations, il n'y a pas lieu de faire un bilan de thrombophilie aux patients de plus de 60 ans (GEHT). Dans notre série, on retrouve 20,7% de patients de plus de 60 ans qui ne devraient pas bénéficier d'un bilan de thrombophilie.

Dans l'étude EPCOT (21) qui s'est intéressée à l'incidence des événements thromboemboliques chez des sujets asymptomatiques issus de familles « thrombophiliques », l'âge moyen de survenue d'événements thromboembolique était de 40 ans pour les déficits en inhibiteur, versus 63 ans pour le FVL. Dans une approche méthodologique similaire, la présence d'un FVL ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'évènement TE au-delà de 60 ans (Figure 2)(22).

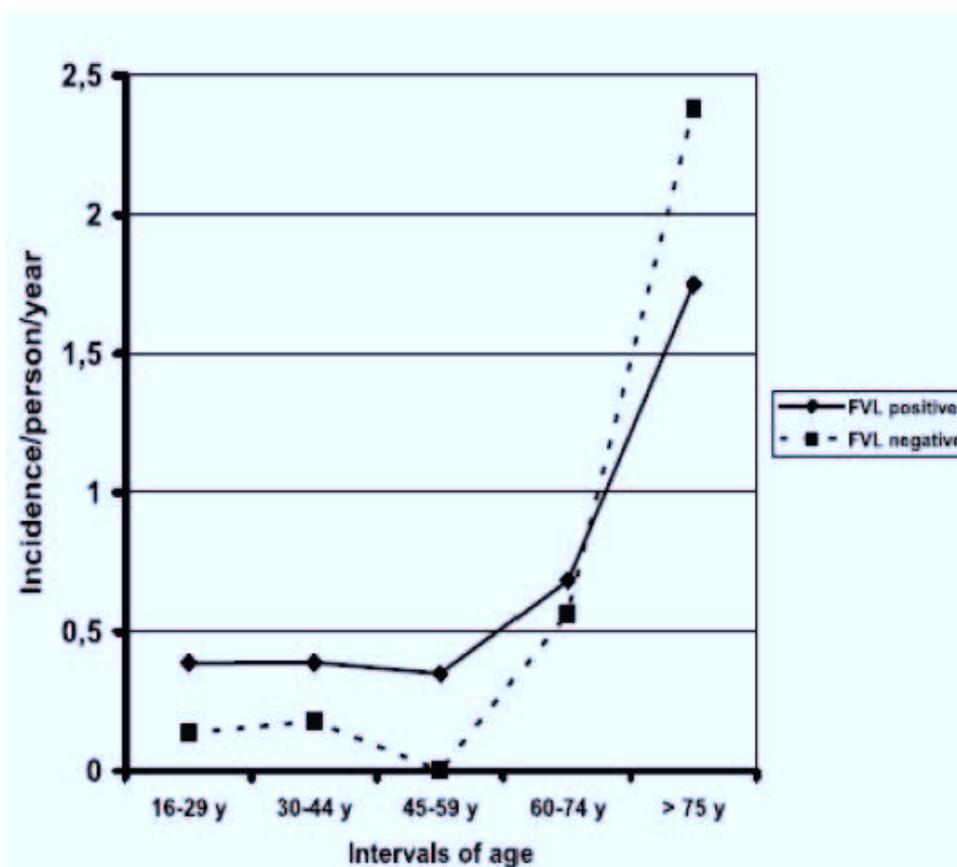


Figure 7: Incidence des évènements thromboemboliques chez les patients présentant une mutation du Facteur V par rapport aux patients sans mutation d'après Couturaud F, thromb haemost, 2006

V.1.1.3. Spécialité des médecins prescripteurs

Il y a donc une grande hétérogénéité des prescripteurs, mais la plupart sont prescrits par des neurologues (39,9%) dans le cadre des bilans d'AVC des sujets jeunes alors qu'il n'y a pas de justification à pratiquer en routine la recherche d'une thrombophilie (23). Seule la recherche des anticorps anti-phospholipides est indiquée. Ainsi, le dosage des protéines S, C et de l'antithrombine III, la recherche d'une résistance à la Protéine C Activée et mutation Leiden du Facteur V, la recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine pourraient être proposés en tenant compte des antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, ou lorsqu'un mécanisme d'embolie paradoxale est évoqué (présence d'un foramen ovale perméable). La prise en charge thérapeutique d'une thrombophilie découverte après un Accident Ischémique Cérébral n'est pas définie.

Ces recommandations interviennent en 4^{ème} intention, soit pour des tests dont la validation est en cours ou dans le cadre de la recherche ou sans intérêt thérapeutique prouvé.

En ce qui concerne les bilans d'AVC du sujet jeune, d'après Hankey et coll. en 2003 (24), il n'y a pas de raisons de réaliser un dépistage systématique des thrombophilies constitutionnelles chez les patients ayant subi un AVC ischémique sauf si la pathogenèse de l'AVC ischémique le justifie (embolie paradoxale par l'intermédiaire d'un foramen ovale perméable). Au contraire, le dépistage des thrombophilies acquises (SAPL) est justifié dans le diagnostic des AVC ischémique du sujet jeune.

V.1.2. Prévalence et risque relatif des anomalies

	Nombre de patients avec recherche positive	Recherche positive (%)	Recherche Positive quand bilan justifié (X/57)	Prévalence dans la population générale	Prévalence en cas de MTEV (%)
RPCA/Mutation F V	10/166	6%	17,5%	3-7%	10-20%
Mutation FII	7/72	9,7%	7%	0,7-4%	5-6 %
Déficit PC	3	1,8%	1,7%	0,2%	2-3 %
Déficit PS	12	7%	15%	0,03-0,13%	2-3 %
Déficit AT	1	0,6 %	0%	0,02%	1-2 %
SAPL	-	-	-	-	5 – 15 %
ACC	2/81	2,5%	0%	1-8%	-
AC B2GP1	1/98	1%	0%	3,4%	-
AC ACL	1/126	0,7%	3,5%	5%	-
Hyperhomocystéinémie	20/66	33 %	1,7%	5-10%	10 %

Tableau 3: Prévalence des anomalies de thrombophilie dans la population générale d'après Lijfering WM et coll.(25) et prévalence des anomalies chez les patients présentant une MTEV d'après Merriman L et coll. (3)

	Mutation FV	Mutation FII	Anticoagulant lupique	Anticorps anti CL	Anticorps anti B2GP1	Déficit en ATIII	Déficit en PC	Déficit en PS	Hyper homocystéinémie
Prévalence dans la pop générale	3-7%	0,7-4%	1-8%	5%	3,4%	0,02%	0,2%	0,03-0,13%	5-10%
Risque relatif pour un premier événement	5-7%	2-3%	3-10%	0,7%	2,4%	15-20%	15-20%	15-20%	1,5-2,5%
Risque relatif pour une récurrence	1,4%	1,4%	2-6%	1-6%	-	1,9-2,6%	1,4-1,8%	1-1,4%	2,5%

Tableau 4: Risque relatif d'un premier épisode et d'une récurrence de MTEV Lijfering et al. (25)

V.1.2.1. Déficit en AT, PC, PS

Pour les déficits en inhibiteurs de la coagulation, on calcule une prévalence supérieure à la population générale. Ceci est lié au manque de contrôle effectué lorsque le taux est abaissé. Ces données sont donc difficilement interprétables.

D'après Lijfering (25), on constate que les déficits en inhibiteurs sont très rares dans la population générale, par contre le risque relatif de premier épisode et de récurrence thrombotique est supérieur aux mutations génétiques procoagulantes.

V.1.2.2. Mutations génétiques

Pour les mutations génétiques, les anomalies retrouvées sont de l'ordre de la population générale. Cela montre bien que nos patients qui bénéficient d'un bilan de thrombophilie à l'hôpital sont insuffisamment sélectionnés.

Il existe cependant un espoir : quand on se concentre sur la population qui a un bilan justifié, la prévalence de RPCA avec la mutation du gène du FV augmente (de 8,4% à 17,5%).

L'étude de Lijfering (25) montre que les patients avec des anomalies thrombophiliques (AT, PC, PS, mutation des gènes des facteurs V et II) sont plus à risque de thrombose veineuse par rapport aux patients sans anomalies thrombophiliques ($p < .001$; la figure 3A). Étant donné que l'incidence annuelle de première thrombose veineuse était similaire dans les déficits en antithrombine, protéine C, ou la protéine S, ainsi que dans la famille avec les mutations FV Leiden, prothrombine 20210G> A, ou des niveaux élevés de FVIII, les patients ont été regroupés en 2 groupes. Ensuite, ces 2 groupes ont été comparés par rapport au fait que la thrombose veineuse était provoquée ou idiopathique (figure 3B). Dans l'ensemble, le risque de la première thrombose veineuse était comparable si le premier épisode était provoqué ou non. Ceci montre que le MTEV est une maladie multicausale et ne peut être expliqué par seulement des anomalies biologiques.

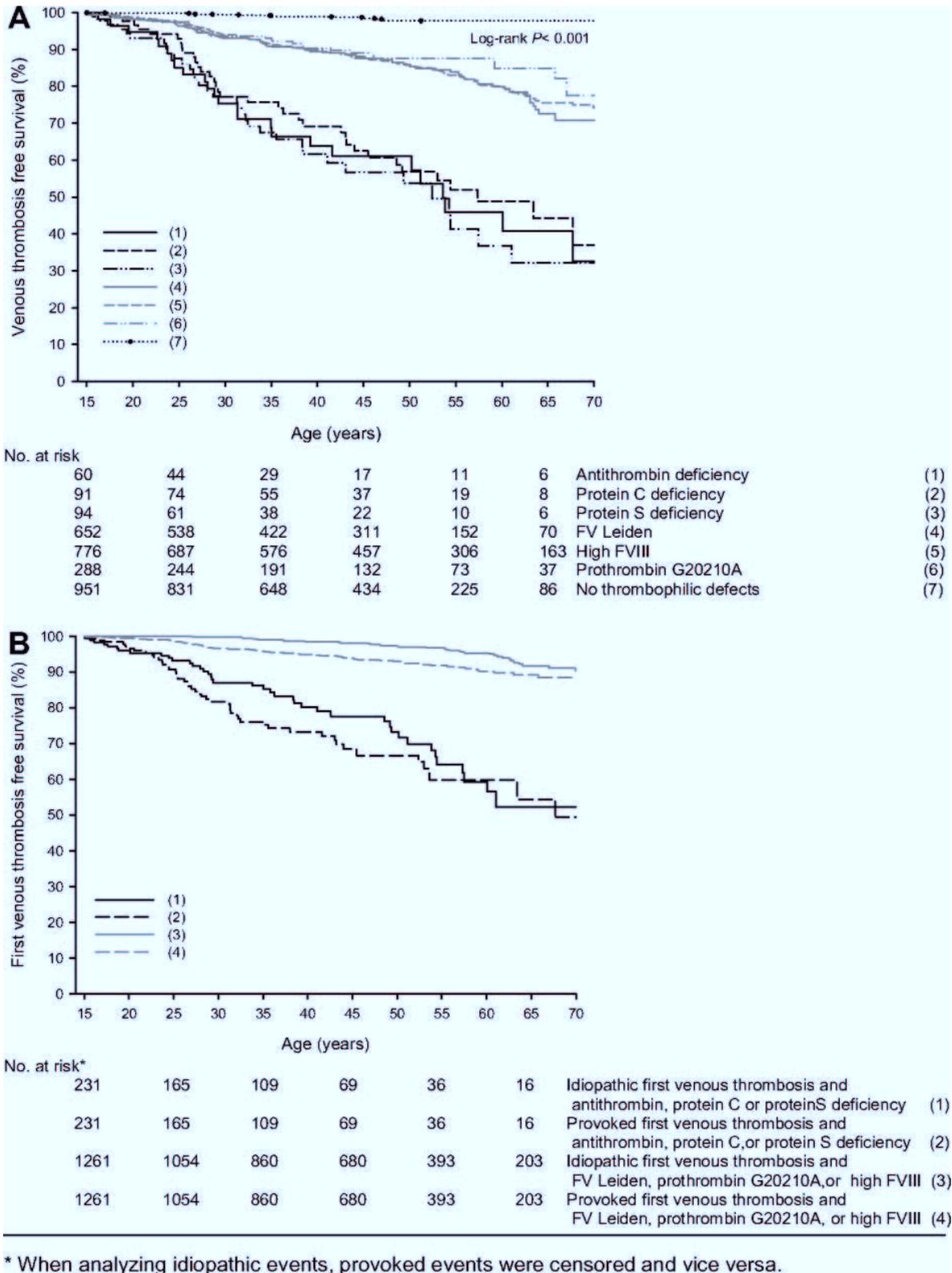


Figure 8 : Taux de survie sans événement thrombotique chez les patients ayant des anomalies thrombophiliques. Lijfering W M et al. Blood 2009;113:5314-22

Cette étude montre donc que les anomalies biologiques de thrombophilie n'ont pas toutes le même poids dans le risque de premier épisode et de récurrence (figure 3A) de maladie thromboembolique veineuse. Ces anomalies peuvent être classées en 2 groupes : les facteurs de risques fort de thrombophilie incluent les déficits en ATIII, PC et PS et les facteurs de risques modéré incluent les mutations du facteur V Leiden et du facteur II.

De plus, plusieurs études ont démontré que l'association de deux facteurs biologiques de risques de thrombose augmente le risque de thrombose. L'association la plus fréquente reste la mutation du facteur II G20210A associé à la mutation du facteur V Leiden.(26)(27). La prévalence de l'association des deux mutations dans la population générale est de 0,1% et de 2% dans la population présentant une MTEV. (3)

Dans notre étude, on retrouve un seul patient avec l'association d'une mutation double hétérozygote FV/FII, le bilan ayant été réalisé pour une embolie pulmonaire idiopathique survenue après 60 ans. Le bilan n'était donc pas justifié dans ce cas. De plus, nous n'avons pas de renseignements dans le dossier médical informatisé sur un impact de la découverte de cette anomalie sur la prise en charge thérapeutique.

V.1.2.3. SAPL

Pour le SAPL, la prévalence des anomalies retrouvées dans notre population est inférieure à la population générale. Ceci peut-être expliqué par le fait que nous ne retenions pas tous les bilans de SAPL. Les 2 découvertes de SAPL ont été réalisées dans le cadre d'un bilan d'AVC du sujet jeune sans FOP. Ainsi, dans ces 2 cas, la prescription du bilan de thrombophilie constitutionnelle n'était pas justifiée. Cependant, dans les deux cas, on note un impact sur la prise en charge des patients après la découverte de SAPL.

L'étude de Schulman et al. (28) indique que la persistance de la présence d'anticorps anticardiolipide ou d'anticoagulant lupique est associée à un risque deux fois plus élevé de récurrence thromboembolique, ainsi qu'à une mortalité plus importante, après arrêt du traitement anticoagulant.

V.1.2.4. Hyperhomocystéinémie

En ce qui concerne l'hyperhomocystéinémie : elle est associée à un faible risque absolu de thrombose veineuse et artérielle. Les déficits concomitants thrombophiliques sont probablement les principaux déterminants sur le risque de thrombose veineuse, plutôt que l'hyperhomocystéinémie elle-même. (29)

V.1.2.5. Facteur VIII

En ce qui concerne le facteur VIII (FVIII), une augmentation du risque accru de récurrence de thrombose a été démontrée par plusieurs études. Dans l'étude de Kyrle et al. (30), les patients ayant récidivé ont des concentrations de FVIII significativement plus élevées (182 ± 66 % versus 157 ± 54 % ; $p < 0,01$). Parmi ceux ayant des concentrations supérieures au 90e percentile, le risque relatif de récurrence, est de 6,7 [3,0–14,8]. Des résultats identiques ont été rapportés par Cristina et al. (31), avec un risque relatif de 5,4 [1,8–16,8]. À l'inverse, Christiansen et coll. (20), pour un seuil différent (>166 %) ne détectent pas une telle association (RR :1,3 [0,8–2,1]). Au vu de ces résultats, l'intérêt de la mesure de la concentration plasmatique de FVIII dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain.

Ainsi, de nombreuses études ont donc montré le faible intérêt des bilans de thrombophilie, en démontrant que la thrombophilie n'est pas un facteur de risque majeur de récurrence d'un événement thromboembolique.

Une étude hollandaise montre que seuls les déficits en inhibiteurs devraient être testés chez les patients jeunes présentant une TVP et/ou présentant un antécédent familial de MTEV (hormis le SAPL).(32)

De même, pour Baglin et coll. (33), chez les patients avec un premier événement thromboembolique non provoqué, les taux de récurrence ne diffèrent pas chez les patients avec ou sans thrombophilie (1,34 [0,73 à 2,46], $p = 0,351$). Chez les patients qui ont eu un premier épisode de MTEV, les bilans de thrombophilie héréditaire ne permettent pas de prédire le risque de récurrence de thrombose dans les 2 premières années après l'arrêt du traitement anticoagulant. Toutefois, l'évaluation des facteurs de risque cliniques associés avec le premier épisode de MTEV peut prédire le risque de récurrence. (figure 4)

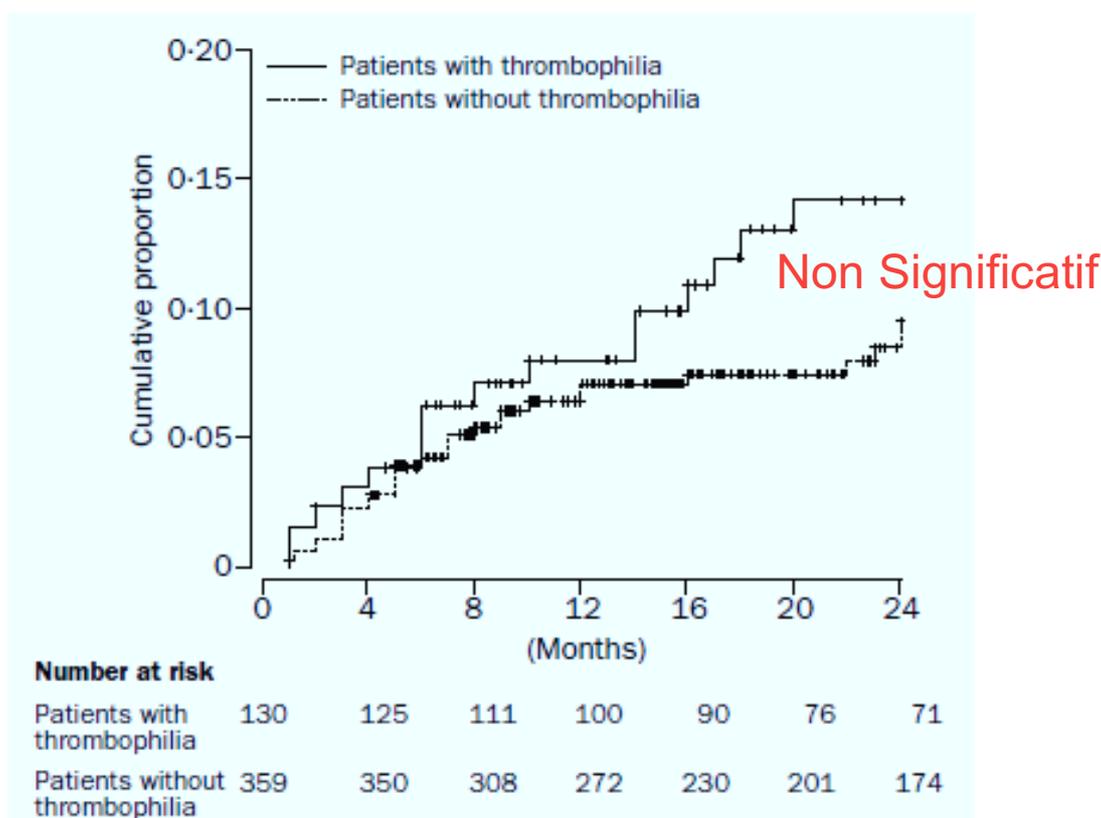


Figure 9 : Taux de récurrence thrombotique chez les patients avec et sans anomalie biologique de thrombophilie d'après Baglin et coll. Lancet 2003 :362 : 523-26.

En conséquence, d'après les recommandations GEHT (13), le risque de récurrence conféré par les facteurs biologiques de risques semble nul pour le FVL et le FIIG20210A hétérozygotes isolés, réel en cas de SAPL, et mal défini mais probable pour les déficits en inhibiteurs, mutation du FVL ou du FIIG20210A homozygotes et l'association de facteurs biologiques de risques. Ceci devrait faire limiter la prescription de ces bilans en pratique quotidienne.

V.2. Impact des bilans de thrombophilie

V.2.1. Effets positifs : Modification de l'attitude thérapeutique

En 2008, les recommandations de l'ACCP (34) (grades de recommandations : annexe 1) insistent sur le fait que le paramètre déterminant et indépendant du risque de récurrence thromboembolique veineux était l'existence ou non d'un facteur de risque initial (niveau 1). Le caractère non provoqué de la MTEV induit une majoration du risque supérieur à celle des facteurs biologiques de risques (niveau 2).

Ainsi, 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 risques (grade A). La durée du traitement anticoagulant ne doit pas être guidée par la présence d'un facteur biologique de risque isolé car ceux-ci ne sont pas un risque majeur de récurrence.

Les dernières recommandations de l'ACCP en 2012 (35) n'intègrent pas les bilans de thrombophilie dans la prise en charge thérapeutique des TVP non provoquées, elles s'appuient essentiellement sur le bénéfice-risque du traitement prolongé :

Chez les patients ayant une TVP non provoquée de la jambe (distal ou proximale), un traitement par anticoagulant est recommandé pendant au moins 3 mois par rapport au traitement d'une durée plus courte (Grade 1B). Après 3 mois de traitement, les patients souffrant de TVP non provoquées de la jambe doivent être évalués par rapport au bénéfice-risque du traitement prolongé.

1. Chez les patients avec une première TVP non provoquée proximale de la jambe et qui ont un risque de saignement faible ou modéré, un traitement anticoagulant prolongé de plus de 3 mois de traitement est recommandé (Grade 2B).
2. Chez les patients avec une première TVP non provoquée proximale de la jambe et qui ont un risque élevé de saignement, il est recommandé 3 mois de traitement anticoagulant.
3. Chez les patients avec une première TVP non provoquée distale de la jambe (voir la remarque), au moins 3 mois de traitements est recommandé chez ceux qui sont à risque de saignement faible ou modérée (grade 2B) et 3 mois de traitement anticoagulant chez les personnes avec un risque élevé de saignement (Grade 1B).
4. Chez les patients avec une seconde TVP non provoquée, un traitement anticoagulant prolongé de plus de 3 mois de traitement est recommandé chez ceux qui ont un risque de saignement faible (Grade 1B), et un traitement anticoagulant prolongé chez ceux qui sont à risque de saignement modéré (Grade 2B).
5. Chez les patients avec une seconde TVP non provoquée qui ont un risque élevé de saignement, 3 mois de traitement anticoagulant est recommandé au cours d'un traitement prolongé (Grade 2B).

Une étude hollandaise montre le très faible impact des bilans de thrombophilie sur la prise en charge du patient lors d'une récurrence de TVP (36)

Pour Christiansen et al. (20), les facteurs cliniques sont probablement plus importants que les anomalies de laboratoire dans la détermination de la durée de l'anticoagulation.

Dans la majorité des patients atteints de thrombose veineuse aiguë, les résultats du dépistage de la thrombophilie n'influencent pas la durée de l'anticoagulation orale. La seule population des patients bénéficiant clairement du dépistage de la thrombophilie dans cette situation sont les patients avec un syndrome des antiphospholipides nouvellement diagnostiqués, parce que l'anticoagulation prolongée peut éviter l'incidence élevée de récurrence dans cette population de patients. (37)

Malgré l'accroissement des connaissances sur l'étiologie de la thrombose veineuse, les tests de thrombophilie ne modifient pas en général, la prise en charge clinique des patients atteints de MTEV. Il y a quelques exceptions. Pour certaines femmes asymptomatiques en âge de procréer qui sont issues de familles avec une tendance à la thrombose veineuse et une anomalie thrombophilique, un test positif peut conduire à la décision d'installer une thromboprophylaxie post-partum, ou à la décision individuelle de ne pas utiliser les contraceptifs oestroprogestatifs oraux. Le dépistage familial des patients atteints de thrombophilie permet l'identification des porteurs asymptomatiques qui peuvent bénéficier d'une thromboprophylaxie. Cela peut être vrai pour les femmes en âge de procréer appartenant à des familles de thrombophilie. Chez les femmes présentant une grossesse compliquée d'un événement thrombotique, une prophylaxie peut être offerte pour prévenir les récurrences. (38)

Les tests de thrombophilie héréditaire n'affectent pas la gestion clinique de la plupart des patients atteints de MTEV, ils ne servent qu'à des fins limitées et ne devraient pas être effectués en routine. (39)(40)

Dans notre étude, seulement 5 bilans de thrombophilie constitutionnelle ont eu un impact sur la prise en charge du patient. Ceci est très discutable car les bilans de

thrombophilie ne détectent que la moitié des thrombophilies cliniques (3). Ces bilans sont ainsi souvent utilisés comme anxiolytiques pour le prescripteur. En effet, l'étude de Middeldorp (41) montre qu'il n'existe aucun effet bénéfique de prolonger une anticoagulothérapie sur le risque de récurrence de MTEV chez les patients qui ont été testés pour les thrombophilies constitutionnelles. En l'absence d'essais cliniques comparatifs entre une anticoagulation « classique » et une anticoagulation prolongée chez les patients ayant un test de thrombophilie constitutionnelle positif, il n'est pas justifié de prolonger l'anticoagulothérapie.

Ainsi, la thrombophilie héréditaire est maintenant considérée comme un modèle multicausal. Par conséquent, le dépistage des personnes atteintes de MTEV ou de leurs proches ne devrait pas être très systématique. (42)(43)(44)

V.2.2. Effets néfastes des bilans de thrombophilies

V.2.2.1. Impact psychologique

Il faut tenir compte des aspects psychologiques liés à la découverte de certaines anomalies. Si pour certains la découverte d'un facteur de risque génétique apporte une explication satisfaisante à leur problème clinique, pour d'autres le stress psychologique peut s'avérer délétère. La recherche des facteurs de risque génétiques nécessite un consentement écrit de la part du patient.

L'impact psychologique et les conséquences d'être un porteur d'un défaut génétique thrombophilique est un inconvénient potentiel pour la réalisation des tests. La plupart des études qui portaient sur l'impact des tests de thrombophilie a montré que les patients avaient subi une faible détresse psychologique suite à des bilans de thrombophilie (45). Néanmoins, des études qualitatives décrivent plusieurs effets négatifs d'origine aussi bien psychologique que social (46)(47). Enfin, les individus porteurs d'une thrombophilie

biologique pourraient rencontrer des difficultés à obtenir des assurances-vie, indépendamment du fait qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques (46)

V.2.2.2. Impact financier

En France, la mesure des taux d'antithrombine, des protéines C et S, du facteur VIII et de l'homocystéine est cotée à la nomenclature des actes de biologie médicale, respectivement B40, B50, B50, et B40. Les actes non cotés ont une tarification variable : BHN 150 à 200 pour chaque polymorphisme, BHN 40 pour la mesure de la résistance à la protéine C activée, qui peut précéder ou remplacer la recherche du FV Leiden. Au total, le bilan de thrombophile décrit ci-dessus est coté B 180 + environ BHN 500, ce à quoi il faut prévoir d'ajouter le coût d'un contrôle éventuel.

Sur l'hôpital de La Rochelle, un bilan de thrombophilie complet coûte 230 euros. Le bilan de thrombophilie constitutionnelle revient à 149,20 euros

Dans le détail, nous avons :

AT	B 40	10.8 euros	
Prot C	B 50	13.5 euros	
Prot S	B 50	13.5 euros	
RPCA	B 60	16.2 euros	(BHN)
Mut F5	B 145	39.20 euros	(BHN)
Mut F2	B 207	56.0 euros	(BHN)
ACC	B 160	43.2 euros	
B2GP1	B 70	18.9 euros	
ACL	B 70	18.9 euros	

(NB : la lettre-clé B correspond à une analyse de biologie médicale, BHN correspond une analyse de biologie médicale hors nomenclature)

Pour un patient hospitalisé, le volume d'actes de biologie attaché aux groupes homogènes de malades (GHM) principaux « thrombophlébite veineuse » ou « embolie pulmonaire » dans l'échelle moyenne des coûts varie de 1000 à 1500 euros (le coût de la recherche des polymorphismes est inclus dans la dotation hospitalière dite de tarification à l'activité). Ce volume comprend la série d'examens à visée étiologiques, les examens nécessaires à la surveillance du traitement anticoagulant et tous autres examens de biologie justifiés par une comorbidité éventuelle. La réalisation d'un bilan de thrombophilie chez un patient hospitalisé doit donc rester exceptionnelle, sous peine d'une grave dérive budgétaire.

Un des inconvénients majeur de pratiquer les bilans de thrombophilies chez les patients ayant une thrombose veineuse est donc le coût élevé de ces tests. (48)

V.3. Limites de la méthode

De nombreux bilans de SAPL n'ont pas été pris en compte. Le mode d'entrée étant les bilans de thrombophilies constitutionnelles, ce sont ces dernières qui sont prises en comptes dans les dernières recommandations GEHT/SFMV. Notre objectif principal n'était pas de faire une étude de prévalence.

Le recueil de données était sur dossier informatique, nous n'étions donc pas en possession de tout le dossier médical. Certaines données manquantes pourraient se trouver sur dossier papier.

Il est également impossible de savoir si le contrôle d'un bilan pathologique a été réalisé en dehors de l'hôpital, dans un laboratoire de ville.

V.4. État des lieux sur l'hôpital de La Rochelle

V.4.1. Bilans incomplets

La plupart des bilans prescrits sur l'hôpital sont incomplets : (73,3%), ils ne sont donc pas interprétables. Il existe un bilan standard à demander (recommandation GEHT/SFMV) à la recherche d'une thrombophilie dans le cadre d'une thrombose veineuse. (13)

V.4.2. Bilans non justifiés

Cette étude nous a permis de révéler qu'environ deux tiers des bilans de thrombophilie veineuse constitutionnelle ne sont pas justifiés (68%), car :

- 32 patients ont plus de 60 ans (19%).
- Dans les 74 cas de MTEV, 30 cas n'étaient pas spontanés (39%).
- Dans les 80 cas de thromboses artérielles, on retrouve 10 bilans justifiés car ils ont été prescrits dans le cadre d'un AVC associé à un foramen ovale perméable (nous avons considéré ces recherches comme justifiées a posteriori même si l'indication de rechercher une thrombophilie veineuse dans cette indication reste néanmoins à démontrer). Donc 67 cas de thromboses artérielles ne nécessitaient pas de bilan de thrombophilie.
- 5 bilans ont été demandés dans un contexte néoplasique (2 myélomes, 1 adénocarcinome de prostate, un syndrome myéloprolifératif, une leucémie lymphoïde chronique).
- 1 cas de thrombose veineuse superficielle.
- 11 bilans demandés avec une indication non conventionnelle (cf. supra)
- 3 bilans ont été réalisés en externe sans étiologies retrouvées dans les dossiers informatiques.

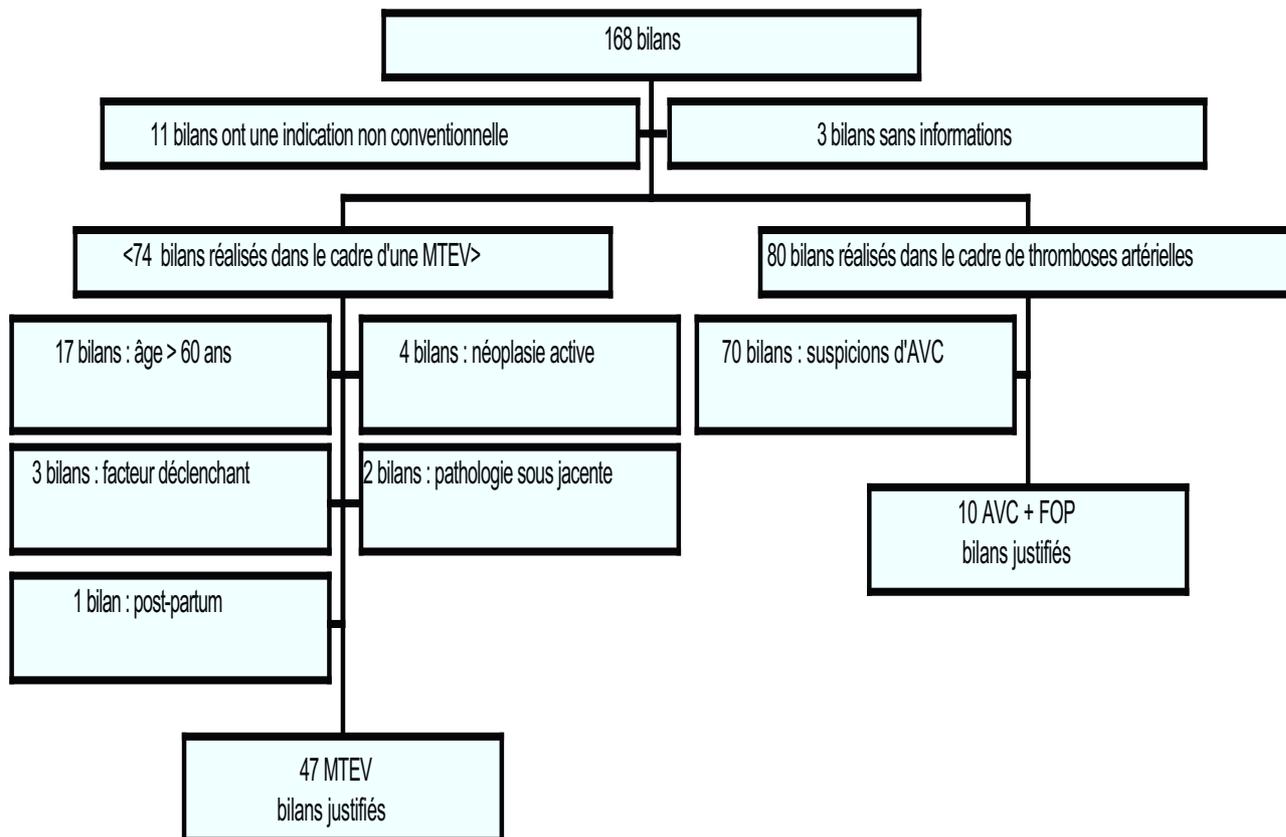


Figure 10 : étiologies, justifiées ou non, des bilans de thrombophilie

On pourrait donc réduire considérablement le nombre de bilans prescrit au CH de La Rochelle en suivant les dernières recommandations du GEHT. Surtout que la plupart ne sont pas contrôlés au besoin et n'ont que très peu d'impact en pratique quotidienne en termes de prise en charge thérapeutique.

D'un point de vue financier, nous aurions pu faire une économie de 16 561 euros entre juillet 2010 et juillet 2011 si les 111 bilans de thrombophilie constitutionnelle (ATIII, PC,PS, RPCA/mut FV, mut FII) injustifiés n'avaient pas été prescrit.

V.5. Propositions d'intervention sur l'hôpital

Plusieurs propositions ou actions vont être menées sur l'hôpital de la Rochelle pour essayer de diminuer le nombre de prescriptions de bilans de thrombophilie.

V.5.1. Propositions non retenues

Il s'agissait avant tout de propositions dites « négatives », visant à encadrer arbitrairement l'exercice des praticiens.

- Limiter le nombre de prescripteurs en nommant quelques "experts" éclairés : ceci est peu confraternel et délétère en termes de relations professionnelles. Cette piste est donc temporairement annulée.
- Limiter le nombre de prescriptions en obligeant le prescripteur à justifier les dosages (au besoin par oral)
- Annulation de certaines prescriptions selon des critères d'âge : proposition non retenue car remettant en cause le libre exercice des praticiens, y compris en s'amendant des recommandations des sociétés savantes.

V.5.2. Propositions retenues

- Le 06/12/2012 une réunion pour présenter le projet d'évaluation des pratiques professionnelles (E.P.P.) a rassemblé tous les médecins prescripteurs concernés par cette problématique. Les premiers résultats de l'étude ont donc été exposés et une éducation à la prescription des bilans de thrombophilie a été réalisée (annexe 2)

- Rédaction d'un protocole de prescription et mise à disposition sur le portail informatique de l'hôpital. Ceci semble difficile à mettre en œuvre car le support sera t'il vraiment utilisé?
- Mise en place d'un référent par pôle en bilan de thrombophilie qui pourrait être contacté en cas de doute sur la prescription du bilan et qui pourrait répondre rapidement à la question du clinicien avant la réalisation d'un bilan.
- Création d'un staff de thrombophilie pour une prise en charge harmonieuse des patients présentant une anomalie du bilan de thrombophilie et discussion préalable de la pertinence des bilans.
- Modifications des feuilles de prescription pour mieux individualiser les bilans nécessaires pour la recherche de thrombophilie veineuse et de thrombophilie artérielle et ainsi éviter les prescriptions de bilans de thrombophilie constitutionnelle dans le cadre de thromboses artérielles (annexe 3 : anciennes feuilles de prescription ; annexe 4 : nouvelles feuilles de prescription).

VI. CONCLUSION

Nous avons donc constaté que la plupart des bilans de thrombophilie prescrits sur l'hôpital de La Rochelle ne sont pas justifiés selon les dernières recommandations de la SFMV/GEHT. De plus, l'apport des bilans de thrombophilie dans la prise en charge thérapeutique du patient est un concept très discuté.

Le but des propositions et des actions réalisées sur l'hôpital de La Rochelle est donc de permettre la diminution et la rationalisation des prescriptions de ces bilans et donc de diminuer le coût engendré par les mauvaises prescriptions. Pour rationaliser la prescription des bilans, on peut se baser dans notre étude sur l'augmentation des bilans complets lorsque ceux-ci sont justifiés.

Pour juger de l'efficacité de ces mesures, une deuxième étude similaire sera réalisée à distance de la première.

Si ces mesures ne s'avéraient pas efficaces, on pourrait envisager des mesures plus radicales comme limiter le nombre de prescripteurs ou arrêter définitivement la prescription des bilans de thrombophilie sur l'hôpital de La Rochelle.

VII. ANNEXES

ANNEXE 1 : Niveau de preuve scientifique et grade de recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1	Preuve scientifique établie
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	A
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision basée sur des études bien menées	
Niveau 2	Présomption scientifique
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	B
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohorte	
Niveau 3	
Études cas-témoins	
Niveau 4	Faible niveau de preuve
Études comparatives comportant des biais importants	C
Études rétrospectives	
Séries de cas	
En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel	

VOLET 1 - PRESENTATION DU PROJET :

Thème choisi / intitulé de la démarche :

Bonne indication de prescription des bilans de thrombophilie. Création d'un staff de Maladie thrombo-embolique veineuse

Pôle(s) d'activité concerné(s) :

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Activités de bloc opératoire | <input checked="" type="checkbox"/> Médecine interne et cardio-vasculaires | <input checked="" type="checkbox"/> Médico-technique |
| <input checked="" type="checkbox"/> Femme - Enfant | <input checked="" type="checkbox"/> Neurologie-Oncologie-Pneumologie | <input type="checkbox"/> Urgence / Réanimation |
| <input type="checkbox"/> Gériatrie | <input type="checkbox"/> Médico-social | <input type="checkbox"/> Psychiatrie |

Coordonateur du projet : Nom / Fonction / Spécialité

(1) Dr RONCATO Christophe, Praticien Hospitalier, Unité Fonctionnelle d'Angiologie

Liste des membres participant : Nom / Fonction / Spécialité

- (2) Dr DUPLANTIER Cécile, Praticien Hospitalier, Service de Cardiologie
(3) Dr VALY Yann, Praticien Hospitalier, Service de Cardiologie
(4) Dr MILHEM Antoine, Praticien Hospitalier, Service de Cardiologie
(5) Dr BRU Paul, Praticien Hospitalier, Service de Cardiologie

(6) Dr DENIS Guillaume, Praticien Hospitalier, Service de médecine Interne (Rochefort)

(7) Dr LORCERIE Fanny, Praticien hospitalier, Unité Fonctionnelle d'Angiologie

(8) Dr RONCATO-SABERAN Mariam, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Interne Maladies Infectieuses
(9) Dr BROTTIER-MANCINI Elisabeth, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Interne Maladies Infectieuses
(10) Dr FABIA Lydia, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Interne Maladies Infectieuses

(8) Dr GOMBERT Bruno Praticien Hospitalier, Service de Médecine Polyvalente
(9) Dr CHANEL Armel, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Polyvalente
(10) Dr MARTIN Claire, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Polyvalente

(11) Dr POTTIER Marie Antoinette, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Non Programmée
(12) Dr PINSONNEAU Christophe, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Non Programmée

(13) Dr BREHANT Catherine, Praticien Hospitalier, Service de Biologie?

Justification / motivation du thème choisi :

La MTEV est une maladie multifactorielle pour lequel des facteurs de récides génétiques ont été identifiés, sans que l'on arrive clairement à identifier leur impact sur la prise en charge ultérieure des patients. Le coût de ces bilans de thrombophilie est non négligeable. Nous proposons de revoir la pertinence des prescriptions réalisés entre Juin 2010 et Juin 2011 en les comparant aux recommandations parues dans le Journal des Maladies Vasculaires en 2010

Objectifs / améliorations attendues :

Prévenir des prescriptions inutiles ;
Harmoniser les pratiques
Permettre une interprétation plus systématique et harmonieuse des résultats.

ANNEXE 3: Ancienne feuille de prescription des bilans de thrombophilie

LABORATOIRES de BIOLOGIE MEDICALE - CHG LA ROCHELLE
HEMOSTASE SPECIALISEE

V2 - 01/10

HEMOSTASE SPECIALISEE

Renseignements cliniques obligatoires : Hémophilie A Hémophilie B Maladie de Willebrand

Anti PF4 Héparine 2X  +1X  Feuille de score de probabilité (WarKentin) obligatoire

Exploration de la voie exogène

Facteur VII Facteur X

Exploration de la voie endogène

Facteur VIII (hémophilie A) Facteur IX (hémophilie B)

Facteur XI Facteur XII

Maladie de Willebrand 2X 

Recherche d' une maladie de Willebrand
Groupe sanguin Groupe O Autre groupe (à préciser) :

Surveillance d' une maladie de Willebrand

Epreuve au Minirin
 Avant 1 h après 4 h après 6 h après 12 h après

Temps de saignement : min sec

Temps d'occlusion (PFA 100)
Renseignements obligatoires : exploration plaquettaire protocole

Bilan de thrombophilie

Recherche d'anticoagulant circulant

AT3 Renseignement obligatoire : CIVD Kidrolase Chimio

Bilan de thrombose (AT3, Prot C, Prot S, RPCA) 3X 

Traitement obligatoire : AVK HBPM HEP autre à préciser :
Renseignement obligatoire : EP TVP AVC Autre (à préciser)

Mutation du gène du facteur V  Mutation du gène du facteur II  Consentement obligatoire

Recherche d' antifacteur

Anti facteur VIII Autre anti facteur à préciser :

Titrage d' antifacteur

Anti facteur VIII Autre anti facteur à préciser :

ANNEXE 4 : Nouvelle feuille de prescription des bilans de thrombophilie, mise en circulation le 27/08/2012.

GH LA ROCHELLE - RE - AUNIS - LABORATOIRE de BIOLOGIE MEDICALE
HEMOSTASE SPECIALISEE (2) V 20 - 04/12

MALADIE DE WILLEBRAND 2X

Recherche d'une maladie de Willebrand
Groupe sanguin : Groupe O Autre groupe (à préciser) : _____

Temps d'occlusion (PFA100)
 Surveillance d'une maladie de Willebrand
 Epreuve au Mimirin
 Avant 1 h après 2 h après 4 h après

BILAN DE THROMBOPHILIE

ARTERIELLE :

- Anticoagulant circulant 1X
- Ac anti Beta 2 GP1 1X
- Ac anti cardiolipines (IgG) 1X
- Mutation JAK2 (si plaq > 450 000) 2X
- Homocystéine 1X

VEINEUSE :

- 1X Anti thrombine
- 1X Prot C
- 1X Prot S
- 1X RPCA (+/- Mut gène Fact V)
- 1X Mut. du gène du facteur II
- 1X Anticoagulant circulant
- 1X Ac anti Beta 2 GP1
- 1X Ac anti cardiolipines (IgG)

Traitement obligatoire AVK HEP

TIH (THROMBOPENIE INDUITE PAR L HEPARINE)

Anti PF4 Héparine 2X + 1X **Feuille de score de probabilité (WarKentin) obligatoire**

EXPLORATION VOIE EXOGENE 1X

Facteur VII Facteur X

EXPLORATION VOIE ENDOGENE 1X

Renseignement clinique : Hémophilie A Hémophilie B

Facteur VIII Facteur IX Facteur XI Facteur XII

EXPLORATION HEMOSTASE PRIMAIRE 1X

Renseignements obligatoires : Exploration plaquettaire Surveillance traitement : Aspirine Plavix
 autre :

Temps d'occlusion (PFA100)

ANTI THROMBINE 1X

Dosage AT

Renseignements obligatoires : CIVD Kidrolase Chimio

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Nygaard KK, Brown GE. Essential thrombophilia: report of five cases. *Arch Intern Med.* 1937;59:82–106.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;13:516-30.
3. Merriman L, Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgrad Med J.* 2006;82:699-704.
4. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23:225-9.
5. Schved, J.F., Definition de la thrombophilie. *Ann Med Interne.* 2003;154:279-82.
6. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984;311:525-8.
7. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90:1004-8.
8. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342:1503-6.
9. Bertina, Koeleman, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369:64-7.
10. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. 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.
11. Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:259–65.

12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al., International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
13. G. Pernod, C. Biron-Andreani, P.-E. Morange, F. Boehlen, J. Constans, F. Couturaud et al. Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2009;34:156-203
14. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809-15.
15. De Moerloose P, Casini A, Boehlen F. Thrombophilie: quel bilan en 2012? *Rev Med Interne* 2012;10:10-16
14. Baglin T. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:127-37.
15. Tichelaar, Kluin-Nelemans, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2012;107:827-37.
16. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost.* 1994;72:352-8.
17. Coppens, van Mourik JA, Eckmann CM, Büller HR, Middeldorp S.. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007;10:1538-836.
18. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of internal medicine.* 1998;158:585-93.

19. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5:692-9.
20. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293:2352-61.
21. C. Y. Vossen, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Van Der Meer FJ, Pabinger I, Palareti G et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost.* 2005;3:459-64.
22. Couturaud, Kearon, Leroyer C, Mercier B, Abgrall JF, Le Gal G, et al. Incidence of venous thromboembolism in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. *Thromb Haemost.* 2006;96:744-9.
23. Bushnell C, Siddiqi Z, Morgenlander JC, Goldstein LB. Use of specialized coagulation testing in the evaluation of patients with acute ischemic stroke. *Neurology.* 2001;56:624-627
24. Hankey GJ, Eikelboom JW. Editorial comment--Routine thrombophilia testing in stroke patients is unjustified. *Stroke.* 2003;34:1826-7.
25. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol.* 2010;149:824-33.
26. Rintelen C, Pabinger I, Bettelheim P, Lechner K, Kyrle PA, Knöbl P, et al. Impact of the factor II: G20210A variant on the risk of venous thromboembolism in relatives from families with the factor V: R506Q mutation. *Eur J Haematol.* 2001;67:165-9.
27. Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D, Cappucci G, del Popolo A, Brancaccio V, et al. Coexistence of factor V Leiden and Factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999;82:1583-7.

- 28.Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998;104:332-8.
- 29.Lijfering WM, Coppens M, van de Poel MH, Middeldorp S, Hamulyák K, Bank I, et al. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinaemia is low and mainly depends on concomitant thrombophilic defects. *Thromb Haemost.* 2007;98:457-63.
- 30.Kyrle P, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *NEJM.* 2000;343:457–62.
- 31.Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtiero P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2004;24:504–10.
- 32.Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood.* 2009;113:5314-22
- 33.Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362:523-6.
34. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST.* 2008;133:381-453.
- 35.Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST.* 2012;141:419-94.

36. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1474-7.
37. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol.* 2008;143:321-35
38. Simioni P. Who should be tested for thrombophilia? *Curr Opin Hematol.* 2006;13:337-43.
39. Middeldorp, evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:275–281.
40. Cohn DM, Roshani S, Middeldorp S. Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. *emin Thromb Hemost.* 2007;33:573-81.
41. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;11:150-5.
42. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa.* 2008;37:19-30.
43. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica.* 2002;87:1095-108.
44. Kearon C. Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol.* 2012;19:363-70.
45. Varga EA, Kerlin BA, Wurster MW. Social and ethical controversies in thrombophilia testing and update on genetic risk factors for venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:549–61.
46. Van Korlaar IM, Vossen CY, Rosendaal FR, Bovill EG, Naud S, Cameron LD, et al. Attitudes toward genetic testing for thrombophilia in asymptomatic members of a large family with heritable protein C deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005 ;3:2437-44.
47. Legnani C, Razzaboni E, Gremigni P, Ricci PE, Favaretto E, Palareti G . Psychological impact of testing for thrombophilic alterations. Psychological impact of testing for thrombophilic alterations *Thromb Haemost.* 2006;96:348-55.

48. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. The Thrombosis : Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Screening for thrombophilia in high-risk situations : a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol.* 2005 ;131:80-90.

RESUME

Introduction : La maladie thromboembolique est une maladie multicausale résultant de l'association de facteurs de risques génétiques et environnementaux. Plusieurs facteurs de risques génétiques ont été identifiés dont les plus à risques sont les déficits en ATIII, Protéine C et S, les mutations du facteur V Leiden et du facteur II.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence de la prescription des bilans de thrombophilie et donc de prévenir les prescriptions inadaptées de ces bilans.

Patients et méthode : Étude rétrospective entre juillet 2010 et juillet 2011 sur recueil des données biologiques en laboratoire et analyse des dossiers médicaux sur données informatiques. 195 bilans ont été réalisés sur cette période. 27 bilans ont été exclus de l'étude car les indications ne rentraient pas dans le cadre des recommandations GEHT. 168 bilans ont donc été inclus et analysés.

Résultat : Le Sex-ratio est de 0,51. L'âge moyen est de 47 ans. 20% des patients ont plus de 60 ans. Seulement 26,7% des bilans de thrombophilie sont complets, et 23,8% des bilans sont interprétables par manque de contrôles. Ceci pose un problème d'interprétation des résultats. 57 dossiers sont justifiés selon les recommandations GEHT. Parmi eux, 47 dossiers de MTEV et 10 dossiers de thrombose artérielle associant un AVC et un foramen ovale perméable. Quand les dossiers sont justifiés, 43,8% des dossiers sont complets. Dans 7 cas (4%) il y a eu un impact sur la prise en charge du patient.

Discussion : De nombreuses études ont montré le faible impact des bilans de thrombophilie sur la prise en charge du patient porteur d'une maladie thrombo-embolique et en prévention du risque de récurrence. De plus, le coût de ces bilans n'est pas négligeable ainsi que l'impact psychologique auprès des patients porteurs d'une thrombophilie. À l'hôpital de La Rochelle, 68% des bilans de thrombophilie ne sont pas justifiés et 73,3% sont incomplets. On pourrait donc réduire considérablement le nombre de bilans prescrits à l'hôpital. Les propositions retenues pour cela sont principalement l'éducation des prescripteurs, la mise en place d'un référent par pôle en matière de bilan de thrombophilie, la création d'un staff de thrombophilie et la modification des feuilles de prescription des bilans pour mieux individualiser les étiologies artérielles et veineuses.

Conclusion : Pour évaluer l'efficacité de ces propositions, une étude similaire sera réalisée à distance et pourrait aboutir à l'interdiction de prescrire ces bilans si elles s'avéraient inefficaces.

Mots-clefs : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombophilie constitutionnelle

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction : La maladie thromboembolique est une maladie multicausale résultant de l'association de facteurs de risques génétiques et environnementaux. Plusieurs facteurs de risques génétiques ont été identifiés dont les plus à risques sont les déficits en ATIII, Protéine C et S, les mutations du facteur V Leiden et du facteur II.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence de la prescription des bilans de thrombophilie et donc de prévenir les prescriptions inadaptées de ces bilans.

Patients et méthode : Étude rétrospective entre juillet 2010 et juillet 2011 sur recueil des données biologiques en laboratoire et analyse des dossiers médicaux sur données informatiques. 195 bilans ont été réalisés sur cette période. 27 bilans ont été exclus de l'étude car les indications ne rentraient pas dans le cadre des recommandations GEHT. 168 bilans ont donc été inclus et analysés.

Résultat : Le Sex-ratio est de 0,51. L'âge moyen est de 47 ans. 20% des patients ont plus de 60 ans. Seulement 26,7% des bilans de thrombophilie sont complets, et 23,8% des bilans sont interprétables par manque de contrôles. Ceci pose un problème d'interprétation des résultats. 57 dossiers sont justifiés selon les recommandations GEHT. Parmi eux, 47 dossiers de MTEV et 10 dossiers de thrombose artérielle associant un AVC et un foramen ovale perméable. Quand les dossiers sont justifiés, 43,8% des dossiers sont complets. Dans 7 cas (4%) il y a eu un impact sur la prise en charge du patient.

Discussion : De nombreuses études ont montré le faible impact des bilans de thrombophilie sur la prise en charge du patient porteur d'une maladie thrombo-embolique et en prévention du risque de récurrence. De plus, le coût de ces bilans n'est pas négligeable ainsi que l'impact psychologique auprès des patients porteurs d'une thrombophilie. À l'hôpital de La Rochelle, 68% des bilans de thrombophilie ne sont pas justifiés et 73,3% sont incomplets. On pourrait donc réduire considérablement le nombre de bilans prescrits à l'hôpital. Les propositions retenues pour cela sont principalement l'éducation des prescripteurs, la mise en place d'un référent par pôle en matière de bilan de thrombophilie, la création d'un staff de thrombophilie et la modification des feuilles de prescription des bilans pour mieux individualiser les étiologies artérielles et veineuses.

Conclusion : Pour évaluer l'efficacité de ces propositions, une étude similaire sera réalisée à distance et pourrait aboutir à l'interdiction de prescrire ces bilans si elles s'avéraient inefficaces.

Mots-clefs : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombophilie constitutionnelle