

Bilan biologique de thrombophilie chez le sujet très âgé

Screening for thrombophilic abnormalities in very elderly patients

Hélène Anard-Michelot¹

Virginie Siguret^{2,4}

Isabelle Gouin-Thibault^{2,4}

Mélany Siriwardana³

Adeline Gouronnet³

Eric Pautas^{3,4}

¹ Service de médecine,

² Laboratoire d'hématologie,

³ Service de gériatrie 4,
Hôpital Charles Foix (AP-HP),
Ivry-sur-Seine

⁴ Inserm U765,

Faculté des sciences pharmaceutiques
et biologiques,
Université Paris Descartes
<virginie.siguret@parisdescartes.fr>

Résumé. L'impact des anomalies de l'hémostase prédisposant à la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) n'a été que très peu étudié chez les patients très âgés, alors que cette population est à haut risque thrombotique. Dans une cohorte de patients âgés ayant bénéficié d'un bilan biologique de thrombophilie et sélectionnés, nous avons évalué la prévalence des principales anomalies biologiques prédisposant à la MTEV : déficits en antithrombine, protéine C, protéine S, facteur V Leiden, mutation G20210A du gène du facteur II, anticorps antiphospholipides. Seuls ont été inclus les patients âgés de plus de 75 ans présentant une MTEV idiopathique à caractère récidivant et/ou atypique. Soixante-dix-huit patients d'âge moyen 86 ans ont été inclus. Aucun déficit constitutionnel en inhibiteur physiologique de la coagulation n'a été diagnostiqué. Le facteur V Leiden et la mutation du gène du facteur II ont été retrouvés à l'état hétérozygote respectivement chez 10 (12,8 %) et 6 (7,7 %) patients. Un patient était double hétérozygote pour chacune de ces mutations. Un syndrome des antiphospholipides a été diagnostiqué chez 2 patients. En parallèle sont présentés les résultats d'études menées dans des cohortes de patients âgés ou plus jeunes présentant une MTEV idiopathique, que celle-ci soit récidivante ou non. Les résultats de cette étude vont dans le sens des recommandations françaises récentes limitant l'indication d'une recherche d'anomalies constitutionnelles de l'hémostase en cas de MTEV chez un patient âgé de plus de 60 ans, notamment à cause du faible impact diagnostique sur la prise en charge thérapeutique.

Mots clés : thrombophilie, sujet âgé, facteur V Leiden, mutation G20210A du gène de la prothrombine

Abstract. Few data are available regarding biological risk factors for venous thromboembolism in the elderly who are at high risk of thrombosis. In the present study, we assessed the prevalence of antithrombin, protein C, protein S deficiency, G1691A factor V Leiden and G20210A prothrombin (FII) gene variant, and antiphospholipid antibodies in patients over 75 years who were referred to us for thrombophilia testing and who presented with unprovoked recurrent venous thromboembolic disease or venous thrombosis at unusual site. Seventy-eight patients, mean aged 86 years, were included in the cohort. No deficiency in natural coagulation inhibitors was found. Ten patients (12.8%) and 6 patients (7.7%) were found heterozygous carriers of the factor V Leiden and of the G20210A FII mutation, respectively. One patient was a double heterozygote. Two patients were diagnosed with antiphospholipid syndrome. These results are discussed along with those obtained in cohorts of elderly patients or in cohorts of younger patients presenting with idiopathic venous thromboembolic disease, either recurrent or not. Our results trend to confirm the recently published French recommendations regarding inherited

Article reçu le 17 janvier 2010,
accepté le 25 février 2010

Tirés à part : V. Siguret

thrombophilia screening in the elderly: in patients aged 60 years or older, testing should be limited given the weak impact of this finding on the anticoagulation management.

Key words: thrombophilia, elderly, factor V Leiden, G20210A prothrombin gene mutation

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est connue depuis longtemps comme d'origine multifactorielle associant des facteurs de risque constitutionnels et acquis [1, 2]. Il existe des facteurs de risque liés au patient lui-même : l'âge supérieur à 60 ans, les antécédents de MTEV, l'obésité. Parmi les situations favorisant la survenue de MTEV en dehors d'un contexte traumatique ou chirurgical, celles les plus fréquemment rencontrées sont l'infarctus du myocarde récent, l'accident vasculaire cérébral récent, les néoplasies évolutives, la restriction de mobilité chez un patient âgé liée à une pathologie aiguë (insuffisance cardiaque ou insuffisance respiratoire sévère décompensée, sepsis sévère, maladie inflammatoire en poussée), les syndromes myéloprolifératifs, les syndromes néphrotiques, la déshydratation aiguë, le syndrome des anti-phospholipides, la grossesse et le post-partum [1]. Enfin, un certain nombre d'anomalies biologiques constitutionnelles sont associées à une prédisposition aux événements thromboemboliques veineux, parmi lesquels les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S), la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur V Leiden) à l'origine d'une résistance à la protéine C activée, et la mutation G20210A du gène du facteur II [3, 4]. Alors que beaucoup de données sont disponibles dans des cohortes de sujets jeunes ou d'âge moyen, la prévalence des anomalies biologiques prédisposant à la MTEV et leur retentissement sur le risque thrombotique n'ont été que très peu étudiés chez les patients très âgés [5, 6].

Dans un hôpital gériatrique universitaire de 800 lits, nous avons mené une étude observationnelle sur 55 mois, portant sur des patients âgés de plus de 75 ans ayant bénéficié d'un bilan biologique de thrombophilie : parmi ces patients ont été sélectionnés ceux ayant présenté un épisode thromboembolique veineux idiopathique à caractère récidivant et/ou insolite, dans le but de déterminer la prévalence des anomalies prédisposant à la MTEV dans cette cohorte.

Patients et méthodes

Critères d'inclusion des patients et recueil des données cliniques

Entre juillet 1999 et janvier 2004, ont été inclus de manière consécutive tous les patients d'origine cauca-

sienne, non apparentés, âgés de plus de 75 ans, hospitalisés ou consultants à l'hôpital Charles Foix (AP-HP), pour lesquels était demandé un bilan biologique de thrombophilie : ont été sélectionnés pour cette étude les patients qui présentaient un épisode thromboembolique veineux idiopathique à caractère récidivant et/ou insolite documenté. L'épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou d'embolie pulmonaire (EP) devait avoir été confirmé par écho-doppler veineux et/ou angioscanner thoracique. Était défini comme idiopathique un épisode de MTEV survenant en dehors des situations suivantes : chirurgie récente, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral datant de moins d'un mois, pathologie néoplasique évolutive, insuffisance cardiaque ou respiratoire décompensée, pathologie infectieuse ou inflammatoire aiguë, hémopathie, déshydratation aiguë, syndrome néphrotique. Le caractère récidivant était défini comme la survenue d'au moins deux épisodes thromboemboliques veineux au cours de la vie. Le caractère insolite de la thrombose était défini par sa localisation au niveau mésentérique, ou au niveau des veines rénales, des veines hépatiques, du tronc porte, des veines ovariennes, de la veine centrale de la rétine, du sinus longitudinal cérébral, d'un membre supérieur, ou par sa localisation bilatérale (TVP des deux membres inférieurs ou EP bilatérale). Étaient exclus les patients porteurs d'une thrombophilie héréditaire connue.

Pour tous les patients, les données suivantes ont été recueillies de manière prospective à l'aide d'un questionnaire standardisé : âge, sexe, nombre et dates des épisodes thromboemboliques et leurs types, existence d'antécédents familiaux de MTEV, facteurs de risque cliniques de thrombose (cf. *supra*), traitement anticoagulant en cours. Ces données ont été revues par deux experts cliniciens par analyse des dossiers cliniques.

Paramètres biologiques

Les tests de coagulation ont été réalisés sur l'automate BCT (Dade-Behring, Marburg, Allemagne). Les paramètres d'hémostase suivants ont été mesurés sur plasma : TP (Neoplastin CI[®], Stago, Asnières, France), TCA (APTT[®], Organon Teknika, Durham, NC), fibrinogène (Multifibren[®], Dade-Behring), activité de l'antithrombine (AT) (Stachrom Antithrombin[®], Stago), activité anticoagulante de la protéine C (PC) (Staclot PC[®], Stago),

activité de la protéine S (PS) (Staclot PS[®], Stago), dosage des anticorps anticardiolipine (IgG et IgM) par méthode Elisa (Coaliza anticardiolipine[®] Biogenic, Maugio, France). Un anticoagulant lupique a été recherché par au moins deux tests de coagulation : le temps de thromboplastine diluée (TTD) (Neoplastin CI[®], Stago) et/ou le test Staclot LA[®] (Stago) et/ou le temps de venin de vipère Russell dilué (Lac Screen[®], Lac Confirm[®], IL, Lexington, MA). La mutation G1691A du facteur V et la mutation G20210A du gène de la prothrombine ont été détectées selon des méthodes précédemment décrites [7], après recueil du consentement du patient.

Résultats

Soixante-dix-huit patients, 65 femmes (83 %) et 13 hommes (17 %), ayant présenté un épisode de MTEV idiopathique à caractère récidivant et/ou insolite ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients est de 86 ± 6 ans (extrêmes : 76-103 ans). Deux cent six épisodes de MTEV ont été recensés pour ces 78 patients, avec la répartition suivante : 147 (71 %) épisodes de TVP des membres inférieurs, 43 (21 %) épisodes d'EP dont 19 associées à une TVP des membres inférieurs, 16 (8 %) épisodes thromboemboliques veineux insolites (2 épisodes de TVP d'un membre inférieur associée à une EP bilatérale, 8 épisodes de TVP bilatérale des membres inférieurs, 5 épisodes de TVP du membre supérieur, 1 épisode d'EP bilatérale massive). La *figure 1* montre la distribution du nombre d'épisodes par patient. Vingt pour-cent des patients ont présenté un premier épisode de MTEV avant l'âge de 60 ans ; ce pourcentage est probablement sous-estimé car dans un tiers des cas, l'âge du premier épisode n'a pu être précisé, notamment lorsque l'épisode était survenu dans la jeunesse du patient.

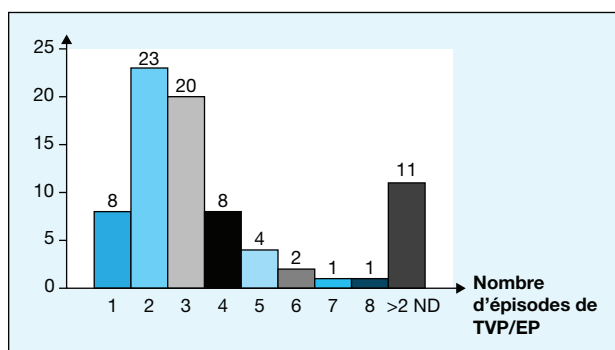


Figure 1. Répartition du nombre d'épisodes thromboemboliques veineux connus par patient. Les 11 patients pour lesquels le nombre exact n'a pas pu être retrouvé apparaissent dans la colonne « ≥ 2 non déterminé (ND) ».

Les antécédents familiaux sont inconnus pour 56 patients (72 %). Parmi les 22 patients pour lesquels ils sont connus, 8 ont des antécédents familiaux de MTEV et 14 n'en ont pas.

Aucun déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation (AT, PC, PS) n'a été mis en évidence. Un anticoagulant lupique a été diagnostiqué chez 2 patients et confirmé sur un deuxième prélèvement à distance d'au moins 12 semaines, permettant d'affirmer le diagnostic de syndrome des antiphospholipides ; dans un cas, l'anticoagulant lupique était associé à la présence d'anticorps IgG anticardiolipine à un titre supérieur à 40 U GPL (IgG 52 U GPL, IgM 4 U MPL).

Dix patients (12,8 %) sont hétérozygotes pour le facteur V Leiden et 6 patients (7,7 %) hétérozygotes pour la mutation G20210A du gène du facteur II. Un patient est double hétérozygote pour ces deux mutations sans autre anomalie (*figure 2*). Au total, l'une de ces deux anomalies a été identifiée chez 15 patients (19,2 %).

Discussion

Alors que l'âge avancé est en soi un facteur de risque important de MTEV et que les facteurs de risque cliniques sont bien identifiés au-delà de 75 ans [1, 8-10], peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la prévalence des anomalies biologiques prédisposant à la MTEV dans cette tranche d'âge. La cohorte que nous avons étudiée était constituée de 78 patients très âgés particulièrement sélectionnés, puisque seuls les patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie et présentant un épisode de MTEV idiopathique, à caractère récidivant et/ou insolite ont été inclus.

Aucun déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation (AT, PC, PS) n'a été diagnostiqué dans la cohorte

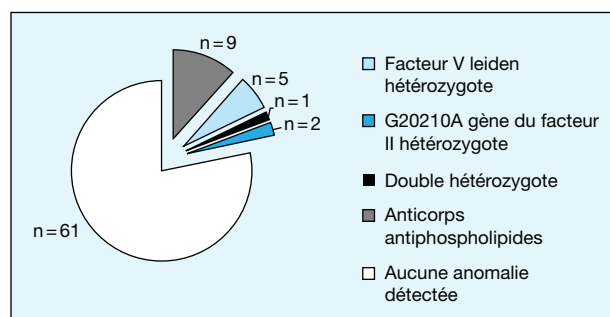


Figure 2. Prévalence des anomalies biologiques prédisposant à la MTEV dans la cohorte étudiée (n = 78).

étudiée, bien que certains patients aient présenté un premier épisode de MTEV alors qu'ils étaient jeunes. Il est à noter que ces déficits en inhibiteur physiologique de la coagulation sont très rares dans la population générale et peu fréquents dans les cohortes de patients avec une histoire de MTEV (*tableau 1*) [3, 4, 11]. Si l'on considère le risque relatif (RR) de survenue d'un épisode de MTEV, le déficit en AT est considéré comme un facteur de risque majeur tandis que les déficits en protéine C et S sont considérés comme des facteurs de risque plus modérés (*tableau 1*). La plupart des patients porteurs de ces déficits développent un premier épisode de MTEV avant l'âge de 40 ans et ont un risque accru de récurrences, variable selon la nature du déficit : le RR de récurrence est estimé entre 1,9 et 2,6 chez les déficitaires en AT, entre 1,4 et 1,8 chez les déficitaires en PC et entre 1,0 et 1,4 chez les déficitaires en PS [12]. Il est donc probable que les sujets déficitaires en inhibiteurs de la coagulation aient eu leur déficit diagnostiqué antérieurement et ont, de ce fait, été exclus de la cohorte.

Au contraire des prévalences très faibles des déficits en inhibiteurs de la coagulation, celles du facteur V Leiden et de la mutation G20210A du gène du facteur II sont élevées, respectivement de l'ordre de 5 % et de 2 % à l'état hétérozygote, dans la population caucasienne en France (*tableau 1*) [3, 4, 11]. Dans la cohorte de patients sélectionnés que nous avons étudiée, la prévalence s'élève à 12,8 % pour le facteur V Leiden à l'état hétérozygote, et à 7,7 % pour la mutation G20210A du gène du facteur II à l'état hétérozygote. Dans une étude que nous avons menée dans une cohorte de patients du même âge (âge moyen : 83 ans) avec une histoire de MTEV, mais sans caractère récidivant ou insolite systématique, la prévalence du facteur V Leiden était comparable (11,4 %) [13]. Ces chiffres sont certes plus élevés que ceux de la population générale mais en l'absence d'étude cas-témoins, il n'est pas possible de déterminer un risque relatif. Ces résultats peuvent être mis en parallèle de ceux obtenus dans des cohortes de patients d'âge moyen atteints de MTEV : la prévalence à l'état hétérozygote est de l'ordre de 20 % pour le facteur V Leiden (50 % chez les patients de familles thrombophiles) [11] et de 6 % pour la mutation du gène de la prothrombine [6]. Alors que les données de la littérature obtenues à partir de cohortes de patients d'âge moyen confirment bien que la survenue d'un premier épi-

sode thrombotique veineux est favorisée chez les hétérozygotes porteurs du facteur V Leiden (RR 3 à 5) ou chez ceux porteurs de la mutation du gène de la prothrombine (RR 2 à 3) [3, 4, 11], les données chez le patient âgé sont moins claires. En 1997, Ridker *et al.* montraient que l'incidence d'une MTEV idiopathique était significativement plus élevée (environ 7 fois) chez les porteurs du FV Leiden comparativement aux non porteurs, au-delà de 70 ans [5]. Une étude cas-témoins menée dans le Finistère a permis de comparer la prévalence de la résistance à la protéine C activée avant et après l'âge de 70 ans chez des patients présentant un épisode de MTEV documenté, qu'il soit idiopathique ou non : le risque relatif est de 3,2 (IC 95% : 1,7 à 6,0) chez les moins de 70 ans contre 0,8 (IC 95% : 0,4 à 1,7) chez les plus de 70 ans [14] : il doit toutefois être noté que le caractère idiopathique ou non de la MTEV n'était pas pris en compte, notamment chez les patients les plus âgés chez lesquels les situations cliniques à risque de MTEV sont les plus fréquentes. Dans une étude hollandaise cas-témoins (« MEGA study »), incluant 238 patients âgés de plus de 70 ans et présentant un premier épisode de MTEV, la prévalence du facteur V Leiden était de 13 %, celle de la mutation du gène de la prothrombine de 6 % : le RR est de 2,2 mais avec un IC95% de 0,9 à 6,2 [6]. Enfin, dans une étude prospective de cohorte, Coppens *et al.* montrent que la mutation du gène de la prothrombine constitue toujours un facteur de risque d'un premier événement thromboembolique veineux après l'âge de 50 ans [15].

Contrairement aux déficits en inhibiteur physiologique de la coagulation, la présence du facteur V Leiden ou de celle du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote ne semble pas associée à un risque accru de récurrence [4]. À noter qu'à l'état homozygote, ou en cas d'anomalies combinées, le risque de thrombophilie est majeur avec un risque majoré de récurrence [3].

Enfin, à côté des anomalies constitutionnelles de thrombophilie, nous avons recherché des anticorps antiphospholipides, dont la présence persistante constitue un facteur majeur acquis de thrombophilie : le diagnostic de syndrome des antiphospholipides a été porté chez 2 patients (2,5 %) sans présager du caractère primitif ou secondaire de ce syndrome [16].

En dehors de ces considérations épidémiologiques, la question principale est celle de l'indication, dans la

Tableau 1. Données épidémiologiques sur les facteurs héréditaires de risque de MTEV [3, 4, 11].

	Déficit en AT (hétérozygote)	Déficit en PC	Déficit en PS	Mutation du facteur V Leiden	Mutation G20210A du gène de la prothrombine
Prévalence dans la population générale	1/2 000 à 1/5 000	1/200 à 1/700	0,5 à 1/1 000	5 %	2 %
Prévalence chez les patients atteints de MTEV	1 à 2 %	3 %	2 à 3 %	20-25 %	6 %
Risque relatif de MTEV	10 à 20	4 à 5	4 à 5	3 à 5	2 à 3

pratique gériatrique, de la recherche d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase prédisposant à la MTEV. Si, après un épisode thromboembolique veineux, l'âge ne suffit pas à exclure les patients des tests de dépistage d'une thrombophilie biologique, les recommandations actuelles limitent leur indication à des patients âgés présentant des épisodes récidivants dont le premier est survenu avant 60 ans [4, 17] ; à noter que ces recommandations ne concernent pas les épisodes thromboemboliques veineux à caractère insolite. À distance de l'épisode thrombotique, les recommandations proposent aussi une recherche de thrombophilie biologique dans le cas particulier où ses résultats sont susceptibles d'influencer la durée de traitement anticoagulant [4]. La durée de traitement reste dans la grande majorité des cas liée au contexte clinique, dominé par l'existence ou non d'un facteur déclenchant à l'épisode thromboembolique veineux [18]. Ainsi, la durée de traitement recommandée après une TVP ou une EP idiopathique est d'au moins 6 mois [18, 19]. L'autre élément clinique prépondérant est le caractère récidivant de la thrombose, la seule notion de MTEV récidivante incitant à une prolongation de l'anticoagulation. L'importance de ces deux facteurs cliniques rend le plus souvent inutile le fait d'identifier ou non une anomalie biologique de thrombophilie. Dans le cas où une telle anomalie est connue en dehors d'une situation de MTEV récidivante et/ou idiopathique, seules les thrombophilies dites « majeures » doivent être prises en compte comme facteurs incitant à prolonger le traitement anticoagulant (déficit en AT, mutations G20210A du gène du facteur II et G1691A du facteur V à l'état homozygote, anomalies combinées) [17]. Pour exemple, dans les dernières recommandations de l'Afssaps, pour un premier épisode de MTEV idiopathique, le traitement est prolongé entre 1 et 2 ans en cas de thrombophilie biologique majeure. Cette problématique de durée de traitement anticoagulant est fréquente en gériatrie, chez des patients âgés pour lesquels le rapport bénéfice/risque d'une prolongation est difficile à évaluer (patient « chuteur », observance douteuse, instabilité des INR). Il nous semble donc qu'une telle situation pourrait être une indication licite à la recherche de thrombophilie biologique chez un patient âgé qui serait considéré à haut risque hémorragique mais qui devrait théoriquement avoir un traitement anticoagulant prolongé pour MTEV idiopathique et/ou récidivante. Enfin, une autre problématique est celle de l'indication d'une enquête familiale en cas de thrombophilie biologique chez un patient âgé. Les indications actuelles du dépistage familial sont limitées aux femmes parentes au premier degré chez qui pourrait se poser le problème du choix d'une contraception orale ou du risque thrombotique pendant une grossesse [3, 4]. Plus l'âge du patient est élevé, plus cette éventualité devient évidemment exceptionnelle.

Conclusion

Les résultats de cette étude menée chez des sujets très âgés vont dans le sens des recommandations françaises récentes limitant l'indication d'une recherche d'anomalies constitutionnelles de l'hémostase en cas de MTEV chez un patient âgé de plus de 60 ans, notamment à cause du faible impact diagnostique sur la prise en charge thérapeutique des patients.

Conflit d'intérêts : aucun.

Références

- Emmerich J. Fréquence et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev Prat* 2003 ; 53 : 14-9.
- Pautas E, Siguret V. Maladie veineuse thrombo-embolique : aspects particuliers et/ou spécifiques aux sujets âgés de plus de 75 ans. In : Assayag P, Davy JM, Friocourt P, Puel J, Belmin J, Fiessinger JN, et al., eds. *Traité de médecine cardiovasculaire du sujet âgé*. Paris : Flammarion, 2007 : 288-97.
- Aiach M, Emmerich J. Thrombophilia genetics. In : Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. *Hemostasis and thrombosis : basic principles & clinical practice*. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins, 2006 : 779-93.
- Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. *Sang Thromb Vaiss* 2009 ; 21 : 5-11.
- Ridker PM, Glynn RJ, Miletich JP, Goldhaber SZ, Stampfer MJ, Hennekens CH. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 528-31.
- Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Doggen JM. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 310-7.
- Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, et al. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 506-10.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 793-800.
- Leizorovicz A, Cohen A, Turpie A, Olsson C, Vaitkus P, Goldhaber S. Prevent medical. randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thrombo-embolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004 ; 110 : 874-9.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Artemis Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients : randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006 ; 332 : 325-9.
- Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 : 301-4.

12. Middeldorp S, Van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients ? *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 321-35.
13. André E, Siguret V, Alhenc-Gelas M, Saint-Jean O, Gaussem P. Venous thrombosis in older people : prevalence of the factor V gene mutation Q506. *J Am Geriatr Soc* 1998 ; 46 : 1545-9.
14. Oger E, Lacut K, Le Gal G, Van Dreden P, Bressollette L, Scarabin PY, *et al.* Is APC resistance a risk factor for venous thromboembolism in patients over 70 years ? *Thromb Haemost* 2002 ; 88 : 587-91.
15. Coppens M, van de Poel MH, Bank I, Hamulyak K, van der Meer J, Veeger NJ, *et al.* A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood* 2006 ; 108 : 2604-7.
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey L, 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.
17. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thromb Vaiss* 2009 ; 21 : 12-39.
18. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS). Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonnes pratiques. Novembre 2009.
19. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008 ; 133 : 454S-545S.