




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES



Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline

Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse

G. Pernod^{a,*}, C. Biron-Andreani^b, P.-E. Morange^c, F. Boehlen^d, J. Constans^e, F. Couturaud^f, L. Drouet^g, B. Jude^h, T. Lecompteⁱ, G. Le Gal^j, N. Trillot^h, D. Wahl^k, for the French group on haemostasis and thrombosis and the French Society of vascular medicine

^a Vascular Medicine Department, Grenoble University Hospital, 38043 Grenoble cedex 9, France

^b Haematology-Haemostasis Laboratory, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

^c Haematology-Haemostasis Laboratory, Marseille University Hospital, Marseille, France

^d Angiology-Haemostasis, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

^e Vascular Medicine Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

^f Pneumology Department, Brest University Hospital, Brest, France

^g Haematology-Haemostasis Laboratory, Lariboisière University Hospital, Paris, France

^h Haematology -Transfusion, Lille University Hospital, Lille, France

ⁱ Medical Haemostasis, Haematology Department, Nancy University Hospital, Nancy, France

^j Internal Medicine, Brest University Hospital, Brest, France

^k Vascular Medicine Department, Nancy University Hospital, Nancy, France

* Corresponding author.
E-mail: GPernod@chu-grenoble.fr.

Critical reading group (*groupe de relecture [nom et appartenance disciplinaire]*):

Intensive care anaesthetists (*anesthésistes réanimateurs*):

Gérard Audibert (Nancy), Anne Godier (Paris)

Hospital clinical biologists (*biologistes hospitaliers*):

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

Clinical biologists in private practice (*biologistes libéraux*):

Emmanuelle Bodé-Dotto (Nancy), Alexandra Meyer (Nancy)

Cardiologists (*cardiologues*): Jean-Baptiste Doco (Reims),

Emile Ferrari (Nice), Dr Philippe Garcia (Draguignan)

Obstetrical gynaecologists (*gynécologues obstétriciens*):

Philippe Edelman (Paris), Bassam Haddad (Paris), Jacques Mention (Amiens), Olivier Thiebaugeorges (Nancy)

Haemostasis specialists (*hémostasiens*): Élisabeth André

(Nancy), Nadine Aszenberg (Paris), Anne Bauters (Lille),

Catherine Boinot (Poitiers), Delphine Borgel (Paris), Yves

Dargaud (Lyon), Luc Darnige (Paris), Emmanuel de Maistre

(Dijon), Philippe de Moerloose (Genève), Émmanuelle de

Raucourt (Paris), Isabelle Thibaut Gouin (Paris), Jean-

Christophe Gris (Nîmes), Yves Gruel (Tours), Lélia Grunebaum

(Strasbourg), Marie-Hélène Horellou (Paris), Irène Juhan

Vague (Marseille), Jean-Jacques Lefrère (Amiens), Laurent

Macchi (Angers), Philippe Nguyen (Reims), Benoît Polack

(Grenoble), Évelyne Racadot (Besançon), Jean-François

Sched (Montpellier), Pierre Sié (Toulouse), Catherine

Ternisien (Nantes), Christine Vergnes (Bordeaux)

General practitioner (*médecin généraliste*): Élisabeth

Steyer (Metz)

Vascular medicine specialists (*médecins vasculaires*): Marie-

Thérèse Barrellier (Caen), Dominique Bravetti (Nancy),

Dominique Brisot (Montpellier), Alessandra Bura-Rivière

(Toulouse), Antoine Élias (Toulon), Joseph Emmerich (Paris),

Nicolas Falvo (Dijon), Christophe Griffon (Strasbourg),

Jean-Louis Guilmot (Tours), Jean-Pierre Laroche (Avignon),

Georges Leftheriotis (Angers), Serge Motte (Bruxelles),

Isabelle Quéré (Montpellier), Marc Righini (Genève),

Marie-Antoinette Sevestre (Amiens), Dominique Stephan

(Strasbourg), Béatrice Terriat (Dijon)

Methodologist (*méthodologiste*): Jean-Luc Bosson

(Grenoble)

Neurologist (*neurologue*): Jean-Christophe Lacour (CHU

Nancy)

Pneumologist (*pneumologue*): Florence Parent (Paris)

Psychologist (*psychologue*): Hélène Mention (Amiens)

Version anglaise

Abbreviations

APL	antiphospholipids antibodies
AT	antithrombin
OC	oral contraception
PE	pulmonary embolism
FIIG20210A	polymorphism G20210A of the prothrombin gene
FVL	polymorphism G1691A of factor V gene (factor V Leiden)
hcy	homocysteine
Hhcy	hyperhomocysteinaemia (plasmatic)

HR	hazard ratio
VTE	venous thromboembolic disease
PC	protein C
PS	protein S
TE	thromboembolic event or thromboembolism
HRT	hormonal replacement therapy for menopause
DVT	deep vein thrombosis
SVT	superficial vein thrombosis
RR	relative risk
OR	odds-ratio
APS	antiphospholipid syndrome

Methodology

Objectives

The aim of this work is to tempt to define the best indications for thrombophilia testing in VTE in clinical practice.

On behalf of the French Group for Haemostasis and Thrombosis (GEHT) and the French Society of Vascular Medicine (SFMV), a multidisciplinary group of medical professionals was set up. Using an analysis and review of the literature, their brief was to propose answers to the following five questions:

- can the detection of thrombophilia help in explaining the occurrence of an episode of VTE?
- can the detection of thrombophilia help in better assessing the risk of recurrence after a venous TE?
- does knowledge of the presence of thrombophilia in a patient who has already had VTE influence the future clinical management of exposure to circumstances with venous thromboembolic risk?
- should tests for thrombophilia be proposed in cases of SVT or of distal DVT?
- is there any value in testing for thrombophilia in asymptomatic patients with a family history of TE?

Methods

Our methodology was based on a critical analysis of the available scientific data and the reasoned opinion of a panel of experts within the working group.

The bibliographic research strategy consisted of a systematic search of Medline over the period 1990 to 2007, as well as prospective follow-up of the literature published between January 2007 and January 2009.

The search terms used were: venous thrombosis, PE, SVT, distal vein thrombosis, thrombophlebitis, thrombophilia: AT deficiency, PC deficiency, PS deficiency, inhibitors deficiency, FV Leiden, prothrombin mutation, homocysteinaemia, FVIII, idiopathic, family study, family members, familial thrombophilia, asymptomatic carriers, thrombophilia carriers, family history, recurrence, oral contraceptive, contraception, pregnancy, pregnancy-related TE, hormonal replacement therapy, oestrogen replacement therapy, surgery, orthopaedic surgery, major surgery, abdominal surgery.

We excluded articles describing the methodology of laboratory analyses, case reports and studies that did not address any of the five questions we posed:

We took into account data analysed by already existing consensus groups and their recommendations: SFAR 2005: venous TE prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines; the 8th American College of Chest Physicians (ACCP) conference of experts, June 2008, “Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Guideline”; the American College of Obstetrics and Gynecology, November 2007, “Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous TE and adverse pregnancy outcomes”.

Each selected article was analysed according to the principles of good critical reading of the literature and scored for their level of evidence according to the recommendations of the French supervisory health authority [Haute Autorité de santé (HAS)]. The recommendations were graded using the HAS framework.

In the absence of any relevant study, the recommendations are based on expert agreement.

Level of evidence from the literature (therapeutic studies)	Grade of recommendation
Level 1	Well established scientific evidence
High powered randomised controlled trials	A
Meta-analysis of randomised controlled trials	
Analysis of decisions based on well-designed studies	
Level 2	Limited scientific evidence
Low powered randomised controlled trials	B
Well-designed comparative randomised studies	
Cohort studies	
Level 3	
Case matched studies	
Level 4	Low level of evidence
Comparative studies with strong biases	C
Retrospective studies	
Case series	
In the absence of any study, the recommendations are based on expert agreement	

The first version of the recommendations was submitted to a panel of independent experts with the help of a critical assessment tool based on the AGREE grid. The comments were compiled and analysed by the review group before being integrated into the final version of the document.

This work received financial support from the GEHT, with the exclusion, in particular of any commercial firm.

Foreword

These recommendations concern laboratory investigations of VTE (deep and SVT, PE).

They do not address the problem of venous thrombosis at “unusual” sites (central nervous system, portal or hepatic vein thrombosis, etc.).

The term “thrombophilia” includes constitutional or acquired laboratory abnormalities in coagulation that predispose to VTE. In these recommendations only thrombophilia that have been most frequently reported in the literature and that are the most commonly investigated are considered: inhibitor deficiencies including AT, PC, PS; genetic polymorphisms such as the G1691A polymorphism of the FVL, the G20210A polymorphism of the prothrombin gene (FIIG20210A); APL; increase in FVIII concentration, Hhcy. Other parameters were excluded from our analysis, either because of a lack of available data or due to very heterogeneous data (such as increases in FIX or FXI, the Val34Leu polymorphism of FXIII gene, the 4G/5G polymorphism of PAI1 gene, Lp(a), etc.), or because they apply to particular thrombogenic pathologies that are outside the scope of the present analysis (JAK2 mutation characteristic of certain myeloproliferative diseases, etc.). Within each type of abnormality, we selected only those, of the possible variant forms, for which the thrombotic risk has been proved (for example the AT variants).

Medicoeconomic considerations are not addressed.

The opinions and preferences of the patients are not included.

Introduction

VTE, DVT and PE is a complex disorder resulting from the interaction of numerous risk factors, both genetic and environmental, which isolated or associated will constitute an individual predisposition to thrombotic events.

Numerous studies have demonstrated an association between thrombophilia (deficiencies in AT, PC, PS, FVL, FIIG20210A, APS, elevated FVIII, Hhcy) and VTE. They have enabled the identification of clinical situations in which such explorations may be proposed [1-4].

The conditions under which tests for thrombophilia should be made need to be clearly defined. Indeed, such explorations often do not take account of the role of acquired risk factors, which are often preponderant in the occurrence of the pathology [5] and poorly informed.

Recent advances in our knowledge and the currently available methods of investigation have considerably changed the field of VTE. This is the case for distal DVT, which currently accounts for nearly half the number of investigated and treated cases of VTE and which was previously excluded from consideration for thrombophilia testing. Finally, with the exception of APS, the impact of knowledge of thrombophilia on the clinical management of patients is very unclear and the available data often contradictory. Therefore, in a retrospective multicentre study performed in 1994 concerning carriers of a

phenotypic deficiency in AT, PC or PS, the prophylaxis significantly reduced the incidence of recurrence (OR changed from 4.8 to 1.3) [6]. On the other hand, in a recent retrospective study of practices between 2003 and 2004 in the Netherlands, testing for thrombophilia (deficiencies in inhibitors, genetic polymorphisms) led to no specific clinical management for 77% of patients studied [7]. Incidentally, at present there is no single laboratory test that allows patients with very high thromboembolic risk to be identified and then to compare the different possible therapeutic care plans for the patient as a function of the diagnosed thrombophilia. Thus, in their 8th consensus conference, the ACCP did not include laboratory parameters in the decision on the duration of anticoagulant treatment [8]. The value of testing for thrombophilia in daily practice remains unclear and open to discussion and this explains the sometimes opposing views regarding its use [9].

One of the difficulties in interpretation of the data is due to the rarity of the abnormalities. The most reliable data concerns frequently occurring genetic polymorphisms such as heterozygous FVL or FIIG20210A, with moderate thrombotic risk. For AT, PC or PS deficiencies, which have greater risk associated with them, prevalence analyses are much more scarce for two reasons:

- their rarity, which implies small highly selected cohorts;
- the general absence of genetic diagnosis, requiring resort to phenotypic analysis of “discrete” variables, where measurement is sometimes delicate (typically the dosage of PS), using different assays depending on the study, and for which the cut-off between patients and controls is disputable.

Lastly, for a given deficiency, the risk is also dependent on the subtype characterized. The thrombotic risk of heterozygous IIHBS type deficiencies in AT thus appears to be much lower than that of quantitative deficiencies and thus should not lead to special care.

Without questioning the value of assessing individuals participating in clinical trials so as to improve our knowledge of VTE, in the present work we have deliberately focused on the value of knowledge of thrombophilia

in the management of patients with VTE seen in everyday clinical practice.

Can the detection of a thrombophilia help in explaining the occurrence of an episode of VTE?

In clinical practice, one of the reasons frequently invoked to justify testing for thrombophilia is to provide an explanation for the occurrence of a TE. In fact, VTE is a multifactor disease [5] and generally results from the simultaneous conjunction of several risk factors, genetic and acquired [10]. In addition, the debate is sometimes distorted by the notion of relative or absolute TE risk. Thus the RR, in the absence of other concomitant risk factors, is reported to be 3.7 to 7.9 for FVL and 1.9 to 2.8 for FIIG20210A [11] (level 3). In fact, if one takes into account the high prevalence of these polymorphisms in the population and the incidence of VTE, these risks remain moderate in absolute terms. With an overall risk of VTE estimated at 1/1000, a mean risk multiplied by 5 for FVL and by 2 for FIIG20210A, then the absolute risk of VTE becomes 5/1000 for FVL and 2/1000 for FIIG20210A. If one accepts a mean frequency of 3% for FVL and for FIIG20210A, then for the French population of 60 millions people the incidence of thrombotic events linked to these polymorphisms remains low, 500 expected episodes per 100,000 with one FVL allele (0.5%) and 200 per 100,000 with one FIIG20210A allele (0.2%). Thus the majority of subjects carrying these genetic polymorphisms never develop VTE and in carriers of these polymorphisms the episode of TE occurs most often in association with other risk factors [5]. These theoretical estimates are also confirmed in practice. Thus, in a recently prospective Danish study of the general population, the annual incidence of VTE in heterozygous FVL individuals is 2.9/1000 adults compared to 1.1/1000 adults for noncarriers [12] (level 2).

The risk conferred by deficiencies in inhibitors seems to be greater, but the data is based on small studies with highly selected individuals. Thus, the incidence of a first event in family members of an index patient who also carries the deficiency in AT was reported to be between 0.4 and 1.7% per year [13,14] (Table 1).

Table 1 Risk of VTE in carriers of thrombophilia.

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
2	Risk of mortality in FVL (Heijmans, 1998)	Prospective cohort	660 patients > 85 years Follow-up 10 years	Mortality	Overall mortality in FVL: RR: 1 [0.7-1.5] (NS)
3	Mortality in family with FVL (Hille, 1997)	Case-control	171 carriers FVL compared to general population	Mortality	Mortality due to VTE 2.3 [0.1-13] (NS)
2	FVL and VTE risk in Danish population (Juil, 2004)	Prospective cohort	9253 patients Follow-up 23 years	Incidence VTE	Incidence 2.9/1000 FVL+ vs 1.1/1000 FVL-
2	Incidence of VTE in asymptomatic carriers of inhibitor deficiency (Sansou, 1999)	Prospective cohort	208 asymptomatic patients from thrombophilic families (inhibitor deficiency)	Incidence VTE	Overall annual incidence idiopathic VTE 0.8% [0.3-1.9]/AT deficiency 1.6%/PC 1%/PS 0.4%

Table (continued)

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
2	Risk of first VTE in carriers of thrombophilia: EPCOT (Vossen, 2005)	Prospective cohort	575 asymptomatic carriers vs 1118 ctrl Follow-up 5.7years	Incidence VTE	4.5% VTE events among carriers vs 0.6% non carriers Incidence VTE for thrombophilia 0.8%/person-year [0.5-1.2]: AT 1.7% [0.8-3.3], PC 0.7% [0.3-1.6], PS 0.8% [0.3-1.9], FVL 0.1% [0-0.6], multiple defects 1.6% [0.5-3.7]

AT: antithrombin; FVL: factor V Leiden; NS: non significant; PC: protein C; PS: protein S; RR: relative risk [with 95% confidence interval], VTE: venous thromboembolic disease.

These observations suggest that the risk of VTE is increased by the accumulation in the same individual of several risk factors and that the presence of one (or several) thrombophilia (apart from APS) is not a sufficient explanation in itself for the development of VTE [9,14-16] (level 2).

Can the detection of a thrombophilia help in better assessing the risk of recurrence following a venous TE?

This question deals primarily with the estimation of the risk of recurrence. The value of testing for thrombophilia when adjusting the duration of anticoagulant treatment will be considered in the light of the estimation of risk of recurrence and using data from the literature, when available.

The principal determinant of the risk of a recurrent TE after the withdrawal of anticoagulant treatment is the

presence or not, at the time of the initial episode, of a major reversible triggering clinical risk factor (Table 2). The risk of recurrence is thus low if the VTE was provoked by a reversible risk factor such as surgery (about 2-3% per year) and high in the absence of a provoking risk factor (about 9-10% per year). This is systematically observed in randomised controlled trials that evaluate different lengths of anticoagulant treatment. The major consequence of such a distinction lies in the length of anticoagulant treatment: the treatment of a provoked VTE is short (3 months), whereas the treatment of an unprovoked (or idiopathic) VTE must be prolonged [8]. Aside from the reversible or not character of the risk factors implicated in the occurrence of a VTE, the other risk factors, notably laboratory parameters, have mostly been evaluated in prospective cohort studies. However, the relative importance of these laboratory parameters in the risk of VTE recurrence, compared to the importance of the reversibility or not of the initial risk factors, is unknown for most of these factors.

Table 2 Recurrence risk after unprovoked VTE.

Level	References	Study	Number of patients/methods	Endpoint	Results
2	Incidence of VTE in relation to clinical risk factors (Baglin, 2003)	Prospective cohort	570 patients Follow-up 2 years	Recurrence	Idiopathic 19.4% vs provoked 0%
2	Prédictive value of DD for recurrent VTE (Palareti, 2003)	Prospective cohort	599 patients	Recurrence	Idiopathic vs provoked: RR: 2.7 [1.2-6.1]
2	Residual thrombosis as predictive of recurrence (Prandoni, 2003)	Prospective cohort	313 proximal DVT Follow-up 6 years	Recurrence	Idiopathic vs provoked: RR: 2.8 [1.5-5]
1	Comparison of 6 weeks vs 6 months of VKA: DURAC (Schulman, 1995)	RCT	897 first VTE Follow-up 24 months	Recurrence	Recurrence 12.1% for idiopathic VTE vs 4.8% for secondary VTE
2	Recurrence rate after first VTE in patient with familial thrombophilia (Vossen, 2005)	Prospective cohort	180 patients first VTE, familial thrombophilia, w/o anticoagulant	Recurrence	Recurrence rate 27% for first unprovoked VTE vs 18% for first provoked VTE

DD: D-dimers; DVT: deep vein thrombosis; RCT: randomised control trial; RR: relative risk [with 95% confidence interval]; VTE: venous thromboembolic disease.

Assessment of the risk of VTE recurrence

In this review, the role of certain clinical risk factors will be specifically analysed in the assessment of the risk of recurrence: the provoked or not character of the VTE, the existence of family history and age. The other “classical” clinical factors (proximal or distal location of the vein thrombosis, gender, number of episodes, etc.) as well as the influence of a cancer will not be considered, but must obviously play an integral part in the risk calculation.

Unprovoked VTE

Unfortunately the definition of “unprovoked” (or idiopathic) VTE varies from one study to another.

Certain studies consider that unprovoked thromboses are those that occur in the absence of cancer or outside a surgical context [16,17], whereas others restrict the notion of unprovoked to the absence of any known triggering factor (including taking oral contraceptives for example). Finally, the notion of a triggering factor is in itself imprecise in the majority of studies [18].

In this text we propose to define triggering circumstances (provoked VTE) in the following manner

(a) Major triggering circumstances

Plaster cast immobilisation and/or fracture of a lower limb or surgery under general anaesthesia lasting more than 30 minutes or bedrest for more than three days, occurring in the 3 previous months or active cancer in the 2 preceding years [19-22] (level 2)*

(b) Moderate or minor triggering circumstances

Pregnancy or post-partum, oestrogenic contraception or HRT in the year preceding the VTE, a journey lasting more than 6 h [20-23] (level 2)*

(c) In the absence of these circumstances the VTE is considered to be unprovoked (idiopathic)

*The level of evidence is based on consideration of the relevant trials, which were used to determine the length of treatment.

Concerning the risk of recurrence, all the following studies agree that the risk is due to the unprovoked character of the initial VTE

Schulman et al. compared 6 weeks versus 6 months of treatment after a first episode of VTE with a follow-up of 2 years [24]. Their subgroup analysis revealed that the risk of recurrence was lower in the group of patients who had had an initial episode of VTE with clearly identified and reversible triggering circumstances (4.8%) than in the group who presented with unprovoked VTE (12.1% after 6 months of treatment) (level 1). Several prospective studies have confirmed these findings, identifying clearly the non-provoked character of the VTE as the risk factor for recurrence (HR: 2.8 [1.5-5] [21]; RR: 2.7 [1.2-6.1] [25]) (level 2).

In a prospective cohort study of unselected patients (n = 570) treated for an average of 6 months and followed up for 2 years [23], the rate of recurrence of VTE after a first postsurgery episode was 0%. This risk was 8.8% in cases of first VTE occurring in a provoking but non-surgical

context (OC, plaster, immobilization, long journey, etc.) and 19.4% in cases of unprovoked VTE (p < 0.001) (level 2).

Using data from the EPCOT study (n = 180), Vossen et al. [26] also confirmed that the risk of recurrence was greater when the initial episode was unprovoked (79%) (level 2).

Family history

The definition of a family history varies between studies: the presence of a venous thrombotic event in a first degree parent, in a first or second degree parent or in two members of the family whatever their degree of parenthood. In addition, confirmation of the authenticity of the event in family members is hardly ever obtained and generally depends on oral interview. The sensitivity of questioning in the search for family history is often poor and estimated to be 49% [27]. Further, many groups do not include this notion in their reports.

A consideration of family history of VTE in the assessment of the risk of recurrence remains debated. Hron et al. [28] analysed data from 826 patients who had had a first unprovoked episode and were followed for 36 months after the termination of their anticoagulant treatment. Patients with deficiencies in physiological coagulation inhibitors, AT, PC, PS and APS were excluded. He reported a rate of recurrence of 12.1% in patients with a family history of VTE (at least 1 first degree relation) and 12.4% in individuals with no family history (RR: 1.0 [0.7-1.6] p = 0.9) (level 2). In a cohort of 314 patients presenting VTE, van Sluis et al. [29] reported a personal antecedent of thrombosis for 45% of patients with a positive family history (≥ 1 relation of 1st degree) versus 27% in the group with negative family history (OR: 1.7 [1.2-2.3]) (level 2) (Table 3).

In the absence of a consensual definition of family history of VTE, we propose in this text to only take into account first degree family antecedents (children, parents, siblings) and to define as informative in a thromboembolic perspective families in which at least two first degree relations have presented confirmed VTE [29] (level 4).

Age

The overall incidence of VTE is about one or two per 1000 people per year [30-34]. Although VTE is a multifactor pathology, one of the most important risk factors is age. In an epidemiological study, Heit et al. [35] analysed 2218 cases of first episode VTE. They found only four events occurring before the age of 15 years over a 25-year period. In contrast, the incidence of VTE increased exponentially after 50 to 60 reaching 1/100 per year from 75 upwards [32,35-37] (level 2). About 70% of patients presenting a first episode of VTE are over 60 years and 25% over 80 years [34]. In terms of interaction with thrombophilia, the scarcity of inhibitor deficiencies may explain the lack of information available and, as this comes from family studies rather than from the whole population, is thus difficult to extrapolate. In the EPCOT study, which looked at the incidence of VTE in asymptomatic patients from “thrombophilic” families [14], the mean age for the occurrence of a TE was 40 years for patients with inhibitor deficiencies

Table 3 Family history of VTE.

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
2	Family history for VTE and the risk of recurrence (Hron, 2006)	Prospective cohort	826 patients first idiopathic VTE Follow-up 36 months Familial history ≥ 1 first degree	Recurrence	12.1% for familial history vs 12.4%; RR: 1.0 [0.7-1.6] (NS)
3	Selective screening for the FVL mutation (Schambeck, 1997)	Case-control	101 patients VTE vs 609 Ctrl	PPV thrombophilia	Familial history VTE 1st degree: PPV FVL 14% vs PPV FVL 12% in Ctrl (NS)
2	Family history and inherited thrombophilia (van Sluis, 2006)	Prospective cohort	314 patients	Diagnosis of thrombophilia Incidence of VTE	Familial history Incidence VTE 45% vs 27% (LR: 1.7 [1.2-2.3]) Incidence of thrombophilia 42% (LR: 1.3 [0.9-2.1])

Ctrl: controls; FVL: factor V Leiden; LR: likelihood ratio [with 95% confidence interval]; NS: non significant; PPV: positive predictive value; RR: relative risk [with 95% confidence interval]; VTE: venous thromboembolic disease.

versus 63 years for FVL. Using a similar methodological approach, Couturaud et al. [38] showed that the presence of FVL did not appear to have any impact on the risk of a TE for subjects over 60 years of age (level 2).

The risk of recurrence is also increased in an independent manner by age. In the 10-year follow-up of the DURAC patients [39], the rate of recurrence was greater when the first episode of VTE occurred over the age of 60 years (31%) than in younger patients (25%) (OR: 1.4 [1.0-1.8]). Thus, the risk of recurrence is estimated to be about 15 to 20% per decade after the first episode [35,40] (level 2). In a population aged more than 70 years, the presence of thrombophilia does not seem to influence the risk of recurrence due to age, particularly with regard to the FVL and FIIG20210A polymorphisms [41,42].

Lastly, one should be wary in the interpretation of antiphospholipid results in elderly patients more than 60 where the presence of antibodies does not necessarily indicate APS [43].

Thrombophilia

There are no completed trials in which testing for thrombophilia was the intervention and recurrent VTE was the outcome measure [44]. Most of the published studies on thrombophilia focused on the prevalence of various thrombophilic defects. The only trial that assessed the potential benefits and disadvantages of testing for thrombophilia was terminated early due to slow inclusion rates [45].

In this review, the various analysed studies, either due to contradictory results or because of an insufficient level of evidence, do not suggest that thrombophilia constitutes a major risk factor for recurrence [17,40,46-56] (level 1).

Thus, in the study by Baglin et al. [23], 85% of patients were tested for thrombophilia. However, in this study the presence of a thrombophilia did not influence the rate of recurrence (HR: 1.5 [0.8-2.8], $p = 0.19$), even in the unpro-

voked group or in patients without triggering surgery (HR: 1.3 [0.7-2.4], $p = 0.351$) (level 2).

Furthermore, in large randomised controlled trials comparing different lengths of anticoagulant treatment, none of these factors, with the exception of APS, was identified as an independent risk factor for recurrent TE. In addition, the RR conferred by these thrombophilia is often less than 1.5, largely inferior to age related or unprovoked VTE related risks (Table 4).

Finally, apart from classical gene-gene interactions for deficiencies or known polymorphisms other characteristics, for example erythrocyte blood group ABO, have an important role to play in loading or increasing the risk. This partly explains the variation in penetrance of these abnormalities between families and within the same family and the limits of a simple interpretation of results of thrombophilia tests.

FVL and FIIG20210A Polymorphisms

All the randomised controlled studies as well as the majority of large prospective and retrospective cohort studies provide no evidence for an association between isolated heterozygous FVL and FIIG20210A polymorphisms and an increased risk of recurrent TE [17,19,46,47,48-51,53-57,62] (level 1). In the Leiden Thrombophilia Study (LETS), a prospective cohort study [57], the risk of recurrence due to FVL is 1.3 [0.8-2.1] and due to FIIG20210A 0.7 [0.3-2.0]. In a recent meta-analysis [60], the impact of these polymorphisms on the risk of recurrence was reported (RR: 1.4 [1.1-1.8] for FVL and 1.7 [1.3-2.3] for FIIG20210A). Nevertheless, this work is based on a heterogeneous group of studies, does not use individual data and does not consider the role of other potential recurrence risk factors. In a randomised controlled trial, Ridker et al. [46] studied patient follow-up after a first or a recurrent "unprovoked" episode of VTE. After an initial phase of treatment (median

Table 4 Thrombophilia and recurrence risk of VTE (inhibitor deficiency and genetic polymorphisms, except FVIII and hyperhomocysteinemia).

Level	References	Study	Number of patients/ method	Endpoint	Results
2	Incidence of recurrent VTE (Baglin, 2003)	Prospective cohort	570 unselected patients with first VTE Follow-up 2 years	Recurrence	Cumulative recurrence 11% at 2y. All thrombophilia HR: 1.5 [0.82-2.77] FVL HR: 1.4 [0.7-2.8] FII HR: 1.7 [0.5-5.6]
4	Recurrence in patients with inhibitors deficiency (Brouwer, 2009)	Retrospective cohort	91 patients first VTE, AT, PC or PS deficiency Follow-up 4.6 years	Recurrence	Annual incidence all thrombophilia 7.7% [6.1-9.5] (AT 10% [6.1-15.4], PC 6% [3.9-8.7], PS 8.4% [5.8-11.7], vs 1% [0.03-5.5] for non-deficient RR for an unprovoked first VTE 1.5 [0.95-2.3]
2	Thrombophilia and recurrent VTE: LETS (Christiansen, 2005)	Prospective cohort	474 patients first VTE Follow-up 7.3 years	Recurrence	All thrombophilia: HR: 1.4 [0.9-2.2] FVL HR: 1.3 [0.8-2.1] FII HR: 0.7 [0.3-2] AT, PC or PS deficiency HR: 1.8 [0.9-3.8]
4	Risk of recurrence in FVL and FII (De Stefano 1999)	Retrospective cohort	395 patients first VTE	Recurrence	RR HTZ FVL: 1.1 [0.7-1.6] RR HTZ FVL + FII: 2.6 [1.3-5.1]
4	Risk of recurrent VTE in anticoagulant deficiency (De Stefano, 2006)	Retrospective Cohort	602 patients Follow-up 8 years	Recurrence	AT deficiency HR: 1.9 [1-3.9] PC or PS deficiency HR: 1.4 [0.9-2.2]
3	Risk of recurrence related to FVL (Eichinger, 1997)	Case-control	380 patients, first or recurrent VTE AT, PC, PS, APL, cancer excluded) Follow-up 19.3 months	Recurrence	Overall recurrence 9.9%: FVL+: 9.7% vs FVL: 8.9%/OR: 0.9 [0.5-1.8]
2	Recurrent VTE in FII (Eichinger, 1999)	Prospective cohort	492 patients Follow-up 24 months	Recurrence	OR: 0.7 [0.2-2.1]
2	Recurrent VTE in patients younger than 50 years (Garcia-Fuster, 2005)	Prospective cohort	98 patients first VTE Follow-up 117 months	Recurrence	All thrombophilia HR: 3.3 [1.3-8.6]
2	Recurrent VTE in thrombophilia (Ho, 2006)	Meta-analysis	10 studies - 3104 patients first VTE	Recurrence	FVL OR: 1.4 [1.1-1.7] FII OR: 1.7 [1.3-2.3]
1	Comparison 3 months vs extended anticoagulation (Kearon, 1999)	RCT	162 patients first idiopathic VTE Follow-up 10 months	Recurrence	FVL RR: 0.5 [0.1-1.8] FII RR: 2.2 [0.3-17] FVL + FII RR: 2 [0.2-16]
1	Comparison Low/intensity warfarin therapy (Kearon, 2003)	RCT	738 patients Follow-up 2.4 years	Recurrence	RR for FVL or FII: 1.1 [0.1-7.0]

Table (continued)

Level	References	Study	Number of patients/ method	Endpoint	Results
2	Recurrence In FVL and FII: DURAC (Lindmarker, 1999)	Prospective cohort	534 patients first VTE Follow-up 48 months	Recurrence	FVL OR: 0.9 [0.2-2.9] FII OR: 1.1 [0.4-2.7]
2	FII and risk of recurrent VTE (Miles, 2001)	Prospective cohort	218 men first VTE Follow-up 7.3 years	Recurrence	Recurrence FII 35.7% vs 11.8 w/o mutation (RR: 5.28 [2-14])
2	Long term clinical course of DVT (Prandoni, 1996)	Prospective cohort	355 patients Follow up 5 years	Recurrence	AT, PC, PS deficiency HR: 1.4 [1-2]
2	FVL and risk of recurrent idiopathic VTE (Ridker, 1995)	Prospective Cohort	77 patients idiopathic VTE Follow-up 68 months	Recurrence	7 recurrences/63 FVL- vs 4 recurrences/14 FVL HTZ (RR: 4.1, p = 0.047)
1	Low intensity VKA for prevention of recurrence: PREVENT (Ridker, 2003)	RCT	508 patients Follow-up 2.1 years Bras INR 1.5-2 vs placebo	Recurrence	recurrence for FVL or FII HR: 0.25 (0.07-0.87) vs 0.42 [0.2-0.86] for FVL and FII-
2	Thrombophilia and recurrent VTE (Santamaria, 2005)	Prospective cohort	195 patients first idiopathic VTE Follow-up 46.8 months	Recurrence	All thrombophilia HR: 1.8 [1-3.1]
2	Risk of recurrent VTE in patients FVL (Simioni, 1997)	Prospective cohort	251 unselected patients first VTE Follow-up 3.9 years	Recurrence	Recurrence FVL+ 39.7% vs 18.3% for FVL- HR: 2.4 (1.3-4.5)
2	Risk of recurrence in carriers FVL or FII (Simioni, 2000)	Prospective cohort	251 unselected patients first VTE Follow-up 8.3 years	Recurrence	At 10 years: recurrence for FVL 55.2% (HR: 2.4 [1.4-4.1], for FII 61.3% (HR: 2.4 [1.3-4.7], vs 23.1% without mutation
2	Recurrence rate after 1st VTE in patients with thrombophilia (Vossen, 2005)	Prospective cohort	180 patients FVL or inhibitor deficiency with first VTE Follow-up 5.6 years	Recurrence	Overall incidence 5% per year [3.6-6.7] in absence of treatment: AT deficiency 10.5% [3.8-22.8] PC deficiency 5.1% [2.5-9.4] PS deficiency 6.5% [2.8-11.8] FVL 3.5% [1.9-6.1] Multiple defects 5% [2-10.3]
1	Recurrent VTE in thrombophilia: THRIVE III (Wahlander, 2006)	RCT	1099 patients/ Melagatran vs placebo for secondary prevention of VTE	Recurrence	Recurrence in placebo group 10.5% no significant effect of any of the potential prothrombotic risk factors on the risk of recurrent VTE (e.g., HR: 1.13 [0.65-1.9] for PS or FVL)

AT: antithrombin; Ctrl: controls; DVT: deep vein thrombosis; FII: FG20210A; FVL: factor V Leiden; HR: hazard ratio [with 95% confidence interval]; HTZ: heterozygous; PC: protein C; PS: protein S; RCT: randomised controlled trial; RR: relative risk [with 95% confidence interval]; VTE: venous thromboembolic disease.

6.5 months) with VKA at conventional therapeutic doses (INR between 2.0 and 3.0), patients received either a placebo or treatment with VKA at a reduced dose (INR between 1.5 and 2.0). Over a mean period of follow-up of 4.3 years, the reduction in risk of recurrence in the active treatment group was 60% in the group without thrombophilia and 75% in the group with thrombophilia (NS) (level 1).

On the other hand, when several thrombophilia coexist, heterozygous FVL plus another polymorphism or deficiency or double heterozygous FVL or FIIG20210A or homozygous FVL or FIIG20210A, the risk of recurrent venous TE is significant [48,50,51,53,55,57] (RR for more than one thrombophilia 1.6 [1-2.7]) (level 2) and modification of the length of anticoagulant treatment should be envisaged [63].

Antithrombin, protein C and protein S deficiencies

The several prospective studies available concerning rare hereditary conditions such as deficiencies in AT, PC or PS report RRs of recurrence of between 1.4 and 1.8 [23,26,40,57]. In the prospective cohort study of Baglin et al. [23], the RR for recurrence was 1.8 [0.3-10.8] when a deficiency in PC was present, 1.0 [0.3-3.0] in cases with a deficiency in PS, whereas the risk of recurrence was increased to 2.6 [0.8-8.8] with AT deficiency (level 2). In the LETS [57], the risk was at the limits of significance for deficiencies in inhibitors (HR: 1.8 [0.9-3.8]) (level 2).

However, these studies have serious limitations. Due to the low prevalence of deficiencies and in consequence, a very limited number of events during follow-up, it is difficult to draw the conclusion that there is no effect of such deficiencies on the risk of recurrence. For example, in the two cohorts of 570 and 474 patients studied [23,57], only 45 and 25 cases respectively of deficiencies in AT, PC or PS inhibitors were included. The EPCOT study specifically looked at the risk of recurrence in 180 patients with a known family history of thrombophilia and without long-term anticoagulant treatment. After 6 years of follow-up, the overall annual incidence of recurrence was 5% [26]. The highest risk of VTE is found in male carriers of inhibitor deficiencies (a rate of 10.5% per year [3.9-22.9%] for PS deficiency, 0.8% per year [4-23.4%] for PC deficiency, 11.6% per year [2.4-33.9%] for AT deficiency) and in females only in the presence of an AT deficiency (incidence 9.5% per year [2-27.8%]) (level 2). The recent retrospective cohort analysis of Brouwer et al. shows similar results [64] (level 4). Over a 4.6 years of follow-up, annual incidence of recurrence after a first VTE event was 8.4% [5.8-11.7%] for PS deficiency, 6% [3.9-8.7%] for PC deficiency and 10% [6.1-15.4%] for AT deficiency compared to an estimated recurrence rate of 1% [0.03-5.5%] in patients without deficiency. Interestingly, in this cohort, the risk increased with other associated thrombophilia and also in case of first unprovoked VTE. These data underline the putative interest to test patients with unprovoked vein thrombosis for the presence of deficiencies of natural inhibitors, in concomitance with other potential risk factors for recurrence, to properly assess the VTE risk of recurrence to individualise future preventive strategies [65].

Lastly, the precise characteristics of the inhibitor deficiency are rarely clearly defined. There is an amalgam between the different types of deficiency making assessment of the risk difficult for example, between a

quantitative deficiency in AT and a deficiency of type IIHBS, which confer very different risks.

Thus, there is an elevated risk of recurrence linked to deficiencies in inhibitors and these deficiencies can be sufficiently important risk factors of recurrence that modification of the length of anticoagulant treatment should be considered [8,63].

Elevation of FVIII and hyperhomocysteinaemia

A large increase in plasma concentrations of factor VIII, in general defined as above the 90th percentile, has been associated with an increased risk of recurrent VTE (Table 5). In the case-control study of Kraaijenhagen et al. [66], the prevalence of a concentration of FVIII greater than 175% was 10% [4-21%], 19% [10-30%] and 33% [22-47%] respectively in the control group, at a first episode of VTE and at the time of recurrent VTE (level 3). In the same study, the increase in the risk of recurrence was estimated at 24% [11-38%] for every 10% increase in the concentration of FVIII. Likewise, Tirado et al. [67] found that a concentration of FVIII in excess of the 90th percentile confers a high risk of recurrence (OR: 2.3 [1.3- 4.1]) (level 3). Four studies have specifically considered the relationship between FVIII concentrations and the risk of recurrence after discontinuing treatment [57,68-70] (level 2). In the study by Kyrle et al. [68], patients who had relapsed had significantly higher concentrations of FVIII ($182 \pm 66\%$ versus $157 \pm 54\%$, $p < 0.01$). Among those with concentrations greater than 90th percentile, the RR of recurrence, after adjustment was 6.7 [3.0-14.8]. Similar results were reported by Cristina et al. [69]: RR: 5.4 [1.8-16.8]. Cosmi et al. [70] also studied recurrence of VTE after the withdrawal of anticoagulant treatment. A concentration of FVIII greater than 242% thirty days after stopping is associated with a RR of recurrence of 4.5 [1.7-12.2]. In contrast, Christiansen et al. [57], using a different threshold ($> 166\%$), did not detect any association (RR: 1.3, [0.8-2.1]). Throughout these observational studies, there seems to be a relationship between the plasma concentration of FVIII and the risk of recurrence. However, no randomised controlled study exists comparing different lengths of anticoagulant treatment based on the concentrations of FVIII. Furthermore, the concentration cut-off of FVIII that can be considered to induce a risk is variable from one study to another. In the light of these results, the value of measurement of the plasma concentration of FVIII in the management of recurrence and in particular in the determination of treatment length is uncertain.

As far as Hcy is concerned, its role in thromboembolic risk is primarily based on the description of homocystinuria, severe pathology due to enzymatic deficiencies affecting the metabolism of hcy. In addition to mental retardation observed from childhood onwards, in the absence of treatment, more than 50% of patients suffer arterial or venous thrombosis before the age of 30 years [71]. These features of constitutional homocystinuria are accompanied by severe Hhcy (in excess of $100 \mu\text{mol/L}$). From these observations, it has been suggested that a moderate increase in plasma hcy levels could be a risk factor for thrombosis. In a case-control study, a plasma concentration of hcy greater than the 95th percentile ($18.5 \mu\text{mol/L}$) confers a matched

Table 5 FVIII, hyperhomocysteinaemia and recurrence risk of VTE.

Level	References	Study	Number of patients/ method	Endpoint	Results
2	Thrombophilia and recurrent VTE: LETS (Christiansen, 2005)	Prospective cohort	474 patients first VTE Follow up 7.3 years	Recurrence	RR FVIII > 166% 1.3 [0.8-2.1] RR Hhcy (various cut-off): 0.9 [0.5-1.6]
2	DD and FVIII are risk factor for recurrence (Cosmi, 2008)	Prospective cohort	336 patients first idiopathic proximal VTE Dosage FVIII 30 days after VKA suspension Follow up 2 years	Recurrence	Overall recurrence 16.4% HR: 2.8 [1.6-4.8] for FVIII > 75th percentile (242 U/dl)
2	FVIII and recurrent VTE (Cristina, 2004)	Prospective cohort	564 patients first VTE Follow up 1.6 years	Recurrence	First idiopathic VTE: recurrence 12.6% per first secondary VTE, recurrence 5.5% First idiopathic VTE, FVIII > 90th percentile: RR: 6.21 [1.57-24.5]
1	Secondary prevention of VTE by lowering Hcy by B vitamins: VITRO (den Heijer, 2007)	RCT	701 patients first idiopathic VTE Hhcy > 75th percentile Follow up 2.5 years	Recurrence	HR for vitamin treatment vs placebo 0.8 [0.6-1.3]
2	Hhcyst and risk of recurrent VTE: AUREC (Eichinger, 1998)	Prospective cohort	264 patients first idiopathic VTE Hhcy > 95th percentile Follow up 24 months	Recurrence	Recurrence 18.2% in case of Hhcy vs 8.1% RR: 2.7 [1.3-5.8]
2	Hhcyst, vitamin B6 and risk of recurrent VTE (Eichinger, 2004)	Prospective cohort	602 patients first idiopathic VTE Follow up 2 years	Recurrence	Recurrent VTE 17.7% [11.1-24.2] for Hhcyst > 75th percentile vs 7.6% [5.1-10.1] (RR: 1.6 [1-2.4])
3	FVIII and risk for VTE (Kraaijenhagen 2000)	Case-control	60 patients first VTE vs 60 ctrl	Prevalence	Prevalence elevated FVIII 33% [22%-47%] in recurrent group vs 10% in control and 19% in single episode (175 U/dl)
2	FVIII and risk of recurrent VTE (Kyrle, 2000)	Prospective cohort	360 patients first VTE Follow up 30 months	Recurrence	RR: 1.1 [1-1.1] for each increase of 10U/dl FVIII For FVIII > 90th percentile, RR: 6.7 [3-14.8]
3	ABO group and FVIII risk factors for VTE (Tirado 2005)	Case-control	250 patients VTE vs 250 controls	Recurrence	FVIII > 90th percentile RR: 2.3 [1.3-4.1]
1	Hcy lowering therapy and risk for VTE: HOPE 2 (Ray 2007)	RCT	5522 patients treated by vitamins or placebo	Recurrence	RR: 1 [0.7-1.5] for vitamins vs placebo

Hcy: homocysteine; Hhcyst: hyperhomocysteinemia; HR: hazard ratio [with 95% confidence interval]; RCT: randomised controlled trial; RR: relative risk [with 95% confidence interval]; VTE: venous thromboembolic disease.

OR of VTE of 2.5 [1.2-5.2] [72] (level 3). This level of risk was confirmed by the first meta-analysis of 10 case-controlled studies (OR: 2.5 [1.8-3.5] [73]). These results have been further supported by a second meta-analysis by the same group, which included 24 retrospective and 3 prospective case-controlled studies. For the prospective studies they reported an OR of 1.3 [1.0-1.6] for an increase of 5 $\mu\text{mol/l}$ of total plasma hcy [74] (level 3). Nevertheless, the interpretation of results is sometimes delicate. The different studies included in the meta-analysis report an OR based on different cut-off definitions (comparison of quartiles, estimation of risk based on a relative increase in concentration, etc.). There is significant heterogeneity in the results of the retrospective studies that is not found in the prospective studies, but nonetheless the power of the latter remains weak. Furthermore, in the recent prospective case-controlled study HUNT 2 [75] which considers the thrombotic risk due to Hhcy (> 95th percentile) in the general population (cohort follow-up over 7 years), the risk is low (OR: 1.5 [0.9-2.3]) and is only predictive of a first event in males (OR: 2.2 [1.2-3.9]).

The results are contradictory concerning the risk of recurrent TE linked to Hhcy (Table 5). In the prospective cohort study AUREC, Eichinger et al. [76] reported a significant risk of recurrence over a period of 24 months after withdrawal of anticoagulant treatment (RR: 2.7 [1.3-5.8]) for hcy concentrations above the 95th percentile (level 2). This study was extended to a larger population of 602 patients who had suffered a first unprovoked episode. The patients were stratified according to the 75th percentile (with different cut-offs for men (10.9 $\mu\text{mol/L}$) and for women (9.5 $\mu\text{mol/L}$). Two years after stopping anticoagulant treatment, the probability of recurrence was greater among patients having Hhcy (17.7% [11.1-24.2%] versus 7.6% [5.1-10.1%]) (RR: 1.6 [1.0-2.4]). This RR remains significant after adjustment for other thrombophilia including FVIII [77] (level 2). On the other hand, the LETS did not detect any effect of Hhcy on the rate of recurrence (HR: 0.9 [0.5-1.6]) [57] (level 2). However, this study is not homogenous as the thresholds of hcy used by the different participating centres vary (16.7, 19.8 and 20.3 $\mu\text{mol/L}$).

The correction for moderate hyperhomocysteinemia by a vitamin therapy in order to reduce the risk of recurrent TE has been the object of two randomised controlled trials versus placebo. In the VITRO study [78] (level 1) the hcy threshold was fixed at the 75th percentile (> 12.6 $\mu\text{mol/L}$). The study by Ray et al. [79] forms part of the HOPE 2 study, in which the mean concentration of hcy is 11.5 $\mu\text{mol/L}$. In both studies, the administration of cocktails of vitamins B9, B6 and B12 led to a reduction in plasma concentrations of hcy (from 20 to 40%), but was without effect on the recurrence of TEs (1.0 [0.7-1.5] [74]; 0.8 [0.6-1.3]) [78].

As for FVIII, no randomised controlled trial exists comparing different lengths of anticoagulant treatment based on concentrations of hcy. In view of these results, the benefit of a measurement of plasma hcy levels in the management of recurrence, and in particular in the determination of treatment duration, is questionable. A measurement of plasma homocysteinaemia could be envisaged in more severe cases of thromboembolic disease in children and young adults, particularly when neurological symptoms are also present.

Antiphospholipid syndrome

Three studies based on the retrospective analysis of cohorts suggest that the risk of both arterial and venous recurrence TE is high in the presence of APL in symptomatic subjects (APS) and requires long-term anticoagulation [80-82] (level 4). Two randomised studies and one prospective cohort study suggest that, following the withdrawal of anticoagulant treatment, the persistence of anticardiolipin antibodies (aCL) [19,83] or of lupus anticoagulant [50] is associated with a twofold risk of TE recurrence as well as with a higher rate of mortality (level 1). Thus, over a follow-up period of 4 years, 6 months after the first TE, the persistence of aCL gives a rate of recurrence of 29% versus 14% in their absence ($p < 0.01$) [78] (level 1), as well as higher mortality (15% versus 6%) in these patients. In addition, among patients having aCL and recurrent TE, none suffered a new episode of VTE whilst on VKA treatment versus 20% in those treated only for 6 months [83]. However, this effect was not found at 10 years of follow-up [39].

The benefits and risks of high intensity anticoagulant treatment have been described in a randomised controlled study that included only patients who had suffered at least one episode of VTE or of arterial thrombosis, in association with APS [84]. Over a mean period of follow-up of 2.7 years, the risk of an arterial or venous thrombotic recurrence was not statistically different between patients having received VKA treatment with an INR between 3.1 and 4.0 and those with a conventional INR of between 2.0 and 3.0 (level 1). Furthermore, no difference, in terms of hemorrhagic complications was detected. This study is supported by the results of the European WAPS study [85] and confirms that an INR of between 2 and 3 constitutes the therapeutic range of choice for long-term VKA treatment after a first episode of VTE in the context of APS (level 1) (Table 6).

Summary and recommendations

1. The independent and determining parameter for risk of venous thromboembolic recurrence is the existence or not of an initial risk factor (level 1). Unprovoked VTE leads to an increase in the risk of recurrence that is greater than with thrombophilia (level 2).

Recommendations: the determination of whether the VTE was provoked or not is fundamental in the assessment of the risk of recurrence, irrelevant of any knowledge of possible thrombophilia (grade A).

2. The incidence of VTE, as well as the risk of recurrence, independently increase with age (level 2). Above 60 years of age, the presence of a thrombophilia does not appear to have any impact on the risk of a TE (level 2).

Recommendations: in cases of a first episode of proximal DVT and/or EP after 60 years of age, it is recommended not to undertake tests for thrombophilia (grade B).

3. The risk of recurrence due to thrombophilia is moderate compared to unprovoked VTE. It appears to be zero for isolated heterozygous FVL and FIIG20210A (level 1), real

Table 6 Antiphospholipid syndrome and recurrence risk of VTE.

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
1	Comparison of two intensities of warfarin for prevention of recurrent thrombosis in APS (Crowther, 2003)	RCT	114 patients first VTE INR 2-3 vs 3.1-4 Follow-up 2.7 years	Recurrence	INR 2-3: 3.4% vs 10.7% for INR > 3 (HR: 3.1 [0.6-15]) HR bleeding for INR > 3 1 [0.2-4.8]
1	High intensity warfarin vs conventional for prevention of recurrent thrombosis in APS: WAPS (Finazzi, 2005)	RCT	109 patients INR 2-3 vs 3-4.5 Follow-up 3.6 years	Recurrence	INR 2-3: 5.5% vs 11.1% for INR > 3 (HR: 1.97 [0.5-7.9]) Bleeding 27.8% for INR > 3 vs 14.6% (HR: 2.18 [0.9-5.1])
1	Comparison 3 months vs extended anticoagulation (Kearon, 1999)	RCT	162 patients first idiopathic VTE Follow-up 10 months	Recurrence	APS: HR: 4 [1.2-13] LA HR: 6.8 [1.5-31] ACL HR: 2.3 [0.5-11]
4	Management of thrombosis in APS (Khamatsa, 1995)	Retrospective cohort	147 patients VTE + APS (84% female)	Recurrence	69% patients had 186 recurrence Median time for recurrence 12 months (range 0.5-144) (1.3 recurrence/patient-year) the first - months after cessation of VKA Treatment with VKA INR > 3 more effective than lower INR (p < 0.001)
4	Retrospective review of patients with APS (Krnice-Barrie, 1995)	Retrospective cohort	61 patients Follow-up 77 months	Recurrence	Efficacy of VKA for INR > 1.5
4	APS: clinical course after the first episode (Rosove, 1992)	Retrospective cohort	70 patients Follow-up 361 patient-years	Recurrence	53% patients with recurrence Rate < 0.07 per patient-year for INR > 2
1	ACL predict early recurrence and death among patients with VTE: DURAC (Schulman, 1998)	RCT	412 patients first VTE Follow-up 4 years	Recurrence Mortality	Recurrence 29% in ACL vs 14% (p = 0.0013) Mortality 15% with ACL vs 6% (p = 0.01)
2	Recurrence and death 10 years after the first VTE: DURAC (Schulman, 2006)	Prospective cohort	545 patients first VTE treated 6 weeks or 6 months Follow-up 10 years	Recurrence Mortality	ACL+: 33% vs 28% ACL - (NS)

ACL: anticardiolipin antibodies; APS: antiphospholipid syndrome; HR: hazard ratio [with 95% confidence interval]; LA: lupus anticoagulant; NS: non significant; RCT: randomised controlled trial; VKA: vitamin K antagonists; VTE: venous thromboembolic disease.

in the case of APS, and poorly defined but probable for deficiencies in inhibitors, homozygous FVL or FIIG20210A or a combination of thrombophilia (level 2).

Recommendations: in the case of a first episode of proximal DVT and/or EP before 60 years:

- when the VTE was unprovoked, tests for thrombophilia are recommended (grade C),
- when the VTE occurred following major triggering circumstances (grade B) and in the absence of informative family data (grade C) tests for thrombophilia should not be systematically performed.

4. In the current state of knowledge, in clinical practice it is recommended to limit diagnostic laboratory tests for inhibitors, AT, PC, or PS, for genetic polymorphisms FVL and FIIG20210A to reveal homozygous and double heterozygous forms, and for the diagnosis of APS (grade C). In this context, the presence of such thrombophilia could reinforce the decision as to whether to start long-term treatment immediately after a first episode of unprovoked VTE.

The value of determining the level of plasma hcy in the management of risk of recurrence, and in particular in the determination of the length of treatment, is questionable. The measurement of plasma homocysteinaemia can be envisaged in severe forms of thromboembolic disease in children and young adults and in particular when accompanied by neurological disorders (grade C). The value of determining the plasma concentration of FVIII in the management of risk of recurrence, in particular for the determination of treatment duration, is questionable.

5. With the exception of the measurement of PC and PS concentrations, primary investigations should be anticipated during VKA treatment, particularly if the results of these tests could influence the length of treatment (expert agreement). Particular attention should be paid to the interpretation of the results.
6. The high heterogeneity in the clinical phenotype of these thrombophilia, and thus in the risk of recurrence, must be taken into account in the decision to stop or to prolong anticoagulant treatment. This decision requires evaluation by a specialised centre and the opinion of pluridisciplinary specialists in the case of major or complex thrombophilia (expert agreement).

Does knowledge of the presence of thrombophilia in a patient who has already had VTE influence the future clinical management of exposure to circumstances with venous thromboembolic risk?

Contraception

Oestrogenic OC is an established risk factor for VTE. An interaction has been demonstrated between thrombophilia and oestrogenic OC for the risk of venous TE [86].

Taking an oestrogenic OC, whatever its galenic form, is contraindicated in women with a personal history

of VTE, irrespective of their status in terms of the principal known thrombophilia (level 1).

In women having a history of VTE, the limited data from observational studies [87,88] suggest that contraception by progestogen alone can be used even in the presence of thrombophilia (level 3).

Thus, the presence (or not) of thrombophilia does not change the clinical attitude to adopt in the context of the prescription of an OC to a patient with a history of VTE.

Hormone replacement therapy for menopause

As for oestrogenic contraception taking, HRT using oral oestrogens is contraindicated in women with a history of VTE, whatever of their status in terms of the known thrombophilia.

The randomised study of Hoibraaten et al. [89] showed a very high risk of recurrent TE in women having an antecedent of VTE and treated by HRT with oral oestradiol: the incidence of thromboembolic recurrence was 8.5/100 patient-years on HRT against 1.1 on placebo (level 1). In this study, a systematic search for thrombophilia was performed (FVL, FIIG20210A, aCL, AT, PS, PC) [90]. Whatever the anomaly, the presence of thrombophilia was associated with a significantly increased risk of recurrence (out of 8 recurrences, 5 had a thrombophilia, which was major for 3 of them: 2 patients with anticardiolipin antibodies and 1 with homozygous FVL). At most, the presence of a thrombophilia could be, subject to the limited data available, a supplementary factor of risk of recurrence in the case of HRT (oestrogen per os) in a patient having a history of VTE (level 4).

Pregnancy

Three studies have primarily addressed this problem (Table 7). In the study of Brill-Edwards et al. [91], the risk of recurrent TE during pregnancy and post-partum was studied in a cohort of 125 pregnant women having antecedents of VTE. In this study, the women already having known thrombophilia were excluded. Three women had a recurrent TE during pregnancy, that is, a risk of recurrence of 2.4% (level 2). In patients with an antecedent of provoked VTE but without thrombophilia, the risk of recurrence had been estimated to be 0.0% [0.0-8.0%] in comparison to women with an unprovoked antecedent or with thrombophilia (5.9% [1.2-16.2%]). In the retrospective study of Pabinger et al. [92], 159 women having had one or more pregnancies after a previous venous TE were studied. Among them, 109 had not received prophylactic medication during their previous pregnancies. For 22 of these 109 women, the antecedent TE was explained by a major transitory risk factor. Seventy-two of them were taking OC at the time of this TE and 15 had no identified risk factor. Eight of the 197 pregnancies in the 109 women who had not received prophylaxis were complicated by venous TE (the cumulative risk at 9 months was 6.2%). The presence of thrombophilia was not associated with an increased risk of thrombosis (level 4). On the other hand, taking contraception at the time of the previous episode seemed to be linked to higher risk. This was the case for seven of the

Table 7 Pregnancy and risk of recurrent VTE.

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
4	Safety of withholding heparin in pregnant women with history of VTE (Brill Edwards, 2000)	Prospective cohort	125 pregnant women with first event of VTE Prophylactic treatment in post-partum (4-6 weeks)	Recurrence	Antepartum recurrence 2.4% [0.2-6.9] No recurrence in women without thrombophilia or previous temporary risk factor Recurrence in case of thrombophilia or idiopathic first event 5.9% [1.2-16.2]
4	Risk of recurrent VTE in pregnancy without prophylaxis (de Stefano, 2006)	Retrospective cohort	88 women (155 pregnancies, 120 puerperium) with history of VTE, w/o prophylaxis	Recurrence	Rate 5.8% [3-10.6] for pregnancy, 8.3% [4.5-14.6] for puerperium. First idiopathic VTE, related to pregnancy or contraceptive: rate 7.5% [4-13.7] for pregnancy No recurrence in case of provoked first VTE First VTE related to pregnancy: rate 15.5% [7.7-28.7] in puerperium
4	Risk of pregnancy-associated recurrent VTE (Pabinger, 2005)	Retrospective cohort	159 women (293 pregnancies) with history of VTE	Recurrence	8 recurrence/197 pregnancies w/o prophylaxis - no with prophylaxis 15 recurrence/284 deliveries
2	Management of antenatal VTE in UK and Ireland (Voke, 2007)	Prospective cohort	126 women, 16 (13%) first VTE	Management survey	15 patients with a first event during pregnancy or contraceptive

VTE: venous thromboembolic disease.

eight women with recurrence, i.e. a risk of recurrence of 9.7% (7/72) amongst the women who used contraception at the time of their previous TE compared to 1/37 (2.7%) for the rest of the study population. In another study of the same type [93], on 155 pregnancies in 88 women with an antecedent of thrombosis, the risk of recurrence during pregnancy was similar 5.8% [3-10.6%]. Again, there was no association between the presence of thrombophilia and the risk of recurrence, while the risk varied as a function of the characteristics of the first episode: the risk of recurrence was zero when the previous event had been provoked (0/36) and 7.5% [4-13.7%] when the antecedent was unprovoked, occurred during a previous pregnancy or whilst taking oestrogenic progestative contraception (level 2). The same conclusions were made by the "Anglo-Irish" prospective registry published in 2007 that followed VTE during pregnancy. Amongst the 126 women included, 16 women (13%) had an antecedent of TE: 15 having previously thrombosed whilst under OC or during a pregnancy and one had an unprovoked antecedent [94].

The risk of VTE conferred by thrombophilia during pregnancy is poorly known. Nevertheless, the most recent consensus from the American College of Obstetrics and Gynecology [95] and the ACCP [96] includes thrombophilia in the classification of risk, with the appropriate recommendations for therapeutic management. The same is true for the French consensus conference and the recommendations of the SFAR/ANAES [97] (which are given below):

"The level of risk for a woman can be classified according to her thrombophilia status and from this the appropriate preventative or therapeutic attitude may be determined:

- Major Risk**
- Multiple antecedents of VTE
 - Patients under long-term treatment with anticoagulants before pregnancy for an episode of thrombophilia related VTE
- High risk**
- Antecedent of VTE, without known risk factor
 - Antecedent of VTE associated with one of the following thrombophilia:
 - AT deficiency, APS
 - homozygous FVL or FIIG20210A
 - combined heterozygous anomalies (especially FIIG20210A + FVL)
 - Antecedent of VTE during a previous pregnancy or during oestrogen treatment
- Moderate risk**
- Antecedent of VTE, caused by a transient triggering factor
 - Antecedent of VTE with thrombophilia other than one given above
 - Presence of an asymptomatic thrombophilic defect detected in the context of VTE in a family member, in particular if:
 - AT deficiency, APS
 - homozygous FVL or FIIG20210A

- Low risk**
- combined heterozygous anomalies (especially FIIG20210A + FVL)
 - Emergency caesarean
 - Caesarean and associated major pelvic surgery
 - Presence of ≥ 3 weak risk factors
 - No risk factors
 - or presence of < 3 of the following factors:
 - age greater than 35 years, obesity (BMI > 30 or weight > 80 kg), varicose veins, high blood pressure
 - obstetric factors: caesarean, multiparity more than four, toxemia, prolonged strict bed rest, post-partum haemorrhage, etc.)
 - an underlying thrombogenic condition (nephrotic syndrome, active CIID, intercurrent systemic infection, etc.)”

- from “low” to “moderate“ for patients under 40 years;
- from “moderate“ to “high” for patients between 40 and 60 years;
- from “high” to “very high” if other risk factors are present (cancer);
- no modification for hip or knee prostheses, for hip fractures or for major trauma which are themselves classed as having very high risk.

Among the 629 patients in the cohort of Lindhal et al. [99] who had an antecedent of VTE and who underwent hip or knee prosthesis, the existence of resistance to activated PC did not constitute a risk factor for symptomatic recurrent postoperative VTE (RR: 1.5 [0.8-2.7]. These results have been confirmed by two other studies [61,100] (level 2)

Summary

For patients who have already suffered an episode of VTE, knowledge of thrombophilia does not seem to have any specific impact on the management of further exposure to a situation at risk, with the exception of pregnancy, for which the data remain contradictory (level 2).

In these three consensus reports, the identification of a thrombophilia in the context of VTE imposes at least a moderate risk. The presence of a “major” thrombophilia (AT deficiency, APS, homozygous FVL or FIIG20210A, or a combination of TM, especially heterozygous FVL + FIIG20210A) implies a high to major risk.

Surgery

Despite the absence of any recent study, an antecedent of VTE seems to constitute a risk factor of postoperative thrombosis. In the recommendations of SFAR 2005 and of the ACCP [98], an antecedent of VTE in general raises the risk category:

Should tests for thrombophilia be proposed in cases of SVT or of distal DVT?

Superficial vein thrombosis

- Two issues are addressed:
- are thrombophilia frequent in SVT?
 - does the identification of a thrombophilia have any impact on the treatment of SVT?

Table 8 Surgery and risk of recurrent VTE.

Level	References	Study	Number of patients/ method	Endpoint	Results
2	FVL: prevalence and thromboembolic complications after total hip replacement (Bowler, 2007)	Prospective cohort	113 patients total hip replacement All VTE prophylaxis Follow-up 2 years	Incidence first event	Prevalence FVL 2% Incidence VTE 5.3%, no FVL 2/107 FVL w/o VTE (NS)
2	APC-R as risk factor for VTE after hip or knee replacement (Lindahl, 1999)	Prospective cohort	645 patients with hip or knee replacement Prophylaxis during hospitalisation	3-months incidence VTE	Prevalence APC-R 14.1%, 9% had postoperative VTE vs 2% w/o APC-R (p < 0.0007) (RR: 5 [1.9-12.9])
2	FVL and FII as risk factor for VTE after total hip or knee replacement (Wahlander, 2002)	Prospective cohort	1600 patients with hip or knee replacement Prophylaxis with Melagatran or Dalteparin	4-6 weeks incidence VTE	Incidence total VTE FVL 32.4% vs 25.3% w/o FVL (OR: 1.4 [0.8-2.4]) FII 26.5% vs 25.7% w/o FII (OR: 1 [0.5-2.2]) Incidence symptomatic VTE FVL OR: 2.6 [0.9-7.7] FII OR: 5.6 [2.6-12.1]

APC-R: activated protein C resistance; FII: FG20210A; FVL: factor V Leiden; NS: non significant; OR: odds-ratio [with 95% confidence interval]; RR: relative risk [with 95% confidence interval]; VTE: venous thromboembolic disease.

Table 9 Thrombophilia and superficial vein thrombosis or distal deep vein thrombosis.

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
4	Thrombophilia in venous thrombosis (Caprini, 2005)	Retrospective cohort	166 patients DVT or SVT	Prevalence thrombophilia	Thrombophilia global 61% [47%-76%] SVT 36% [21%-51%] distal DVT 42% [14%-70%]
3	SVT and ACL (De Godoy, 2001)	Case-control	45 patients ≥ 2 SVT	Prevalence ACL	OR ACL 6.6 [2.5-17.8] Heterogeneous results
4	PS deficiency in repetitive SVT (De Godoy, 2003)	Case-reports	36 patients ≥ 2 SVT	Prevalence PS	5.5% PS deficiency
3	SVT: influence of FVL, FII and overweight (de Moerloose, 1998)	Case-control	112 patients SVT	Prevalence FVL, FII	OR FVL: 2.5 [1-6.2] OR FII: 3.3 [0.5-36.8] OR BMI > 28, 2.8 [1.6-5] After adjustment for BMI FVL and FII NS OR FVL non varicose veins 3.7 [1.1-13.1] independently associated
4	Hereditary PS deficiency (Engesser, 1997)	Retrospective cohort	12 families, 136 patients, 71 PS deficiency	Incidence VTE	55 VTE: DVT 74%, SVT 72%
4	Saphenous thrombophlebitis (Hanson, 1998)	Cases-report	3174 CUS; 32 SVT; 17 w/o cancer	Prevalence thrombophilia	Thrombophilia 6/17 (35%): AT 2, AT+PS 1, PS + APC-R 1, PS 1
4	FVL is associated with more distal location of DVT (Huisman, 2008)	Retrospective cohort	528 patients with DVT	Prevalence FVL	Prevalence FVL HTZ 9.1% Calf veins vs proximal: not difference ($p = 0.6$)
3	Genetic risk factors for SVT (Martinelli, 1999)	Case-control	63 patients first SVT (w/o varicose veins, cancer or autoimmune disease)	Prevalence thrombophilia	RR FVL: 6.1 [2.6-14.2] RR FII: 4.3 [1.5-12.6] RR inhibitor deficiency 12.9 [3.6-46.2]
4	Type and location of VTE in FVL or FII (Martinelli, 2007)	Retrospective cohort	115 patients FVL, 87 patients FII	Prevalence VTE	Distal DVT 16% w/o thrombophilia, 7% for FVL, 6% for FII ($p = 0.02$)
4	Thrombotic risk in hereditary AT, PC or PS deficiency (Pabinger, 1996)	Retrospective cohort	71 families with thrombophilia, 236 patients	Incidence VTE	AT deficiency: DVT 89%, SVT 44% PC deficiency: DVT 54%, SVT 59% PS: DVT 63%, STV 68%
2	SVT and risk for recurrent VTE (Schonauer, 2003)	Prospective cohort	615 patients first idiopathic VTE, w/o inhibitor deficiency, cancer or pregnancy Follow-up 30 months	Incidence SVT Recurrence VTE	Occurrence SVT 7.3%-RR FVIII for SVT: 2 [1-5.2] Recurrence VTE 27% of patients with SVT vs 12% w/o SVT RR: 2.1 [1-4.2]

ACL: anticardiolipin; APC-R: activated protein C resistance; AT: antithrombin; BMI: body mass index; Ctrl: controls; CUS: compression ultrasound; DVT: deep vein thrombosis; FII: FG20210A; FVL: factor V Leiden; OR: odds-ratio [with 95% confidence interval]; PC: protein C; PS: protein S; RCT: randomised controlled trial; RR: relative risk [with 95% confidence interval]; SVT: superficial vein thrombosis; VTE: venous thromboembolic disease

Engesser et al. [101] studied 136 members of 12 families with PS deficiency on the family, of which 71 subjects presented the deficiency. Venous thrombosis was found in 39 subjects (55%) and was recurrent in 77% of cases. The events were DVT in 74%, SVT in 72% and PE in 38%. This study suggests that in the case of PS deficiency, SVT is as frequent as DVT (level 4).

Pabinger et al. [102] performed a retrospective study of 237 patients coming from 71 families with deficits in inhibitors identified in 8 haemostasis laboratories. 69 patients from families with AT deficiency, 86 from families with PC deficiency and 75 from families with PS deficiency were studied. SVT was as frequent as DVT in those with familial PC (59% versus 54%) or PS (68% versus 63%) deficiency and less frequent than DVT in those with familial AT deficiency (44% versus 89%). The occurrence of at least two episodes of SVT was recorded for 10% of patients with familial AT deficiency, 21% of those with PC deficiency and 32% of those with PS deficiency (level 4).

Using a series of 3714 echoDoppler examinations of lower limb veins made in a hospital setting, Hanson et al. [103] studied 32 consecutive patients with SVT. The patients with associated DVT or with cancer were excluded and 17 patients were retained. Tests for thrombophilia were performed at the time of diagnosis of the episode of TE and repeated at least 5 months after the event. Ten patients (59%) had thrombophilia, of which only six (35%) still had abnormal laboratory results at 5 months (2 deficiencies in AT, 1 deficiency in AT and PS, 1 deficiency in PS associated with resistance to activated PC, and 1 isolated deficiency in PS) (level 4).

In these studies, no information is available on the presence or not of varicose veins in patients having SVT.

De Moerloose et al. [104] performed an unmatched case-control study with 112 consecutive patients with SVT and 180 healthy blood donors. FVL and FIIG20210A polymorphisms were found in 14% and 3.6% of the cases respectively (OR: 2.5 and 3.3). Being overweight was also found to be associated with the risk of SVT (OR: 2.8) (level 3). In this study, the prevalence of FVL was greater in patients who had SVT in a healthy vein than those with SVT in a varicose vein (OR: 3.7 [1.1-13.1], $p = 0.03$)

Martinelli et al. [105] studied 63 patients with a first episode of SVT, but excluded patients having SVT in varicose veins, those suffering from cancer or an autoimmune disease. Five hundred and thirty-seven healthy controls were included. Thrombophilia were more frequent in patients with SVT with an OR of 6.1 [2.6-14.2] for those with FVL, 4.3 [1.5-12.6] for FIIG20210A and 12.9 [3.6-46.2] for patients with inhibitor deficiencies. The OR did not change significantly when only the 43 patients with SVT as the only manifestation of thrombosis were considered (level 3).

De Godoy et al. performed two studies. The first, in 2001, included 45 patients with at least two episodes of SVT compared to 100 healthy blood donors [106]. He found aCL in 33% of patients and in 7% of the controls ($p < 0.05$) (level 3). This study has methodological limitations: the threshold for positivity is low (12.5 UMPL for IgM), positivity was essentially found for IgM (15 patients/18) and there was no repetition of the test at long-term. In his second study [107], De Godoy measured the activity of PS in 36 patients who had presented at least two episodes

of SVT and found 5.5% deficiencies in PS in these patients (level 4). Here again, the repartition between varicose veins or healthy veins was not reported.

Schonauer [108] studied the outcome of 615 patients who had had a first episode of VTE and were followed for on average 30 months. He recorded 45 SVT (7.3%) of which 12 (27%) also had a recurrence of DVT. Amongst the 570 patients who did not have SVT, 67 (12%) had a recurrence of VTE. Elevated levels of factor VIII were an independent predictive factor for SVT (RR: 2.0), and the occurrence of a SVT was a predictive risk factor for VTE (RR: 2.1) (level 2).

Caprini [109] studied 166 patients with DVT or SVT. Of the 39 patients with SVT 14 (36%) had a thrombophilia (versus 42% for those with distal DVT and 61% for DVT overall). These 14 patients presented either FVL ($n = 5$), FIIG20210A ($n = 3$), PC deficiency ($n = 1$), PS deficiency ($n = 1$), circulating lupus anticoagulant ($n = 1$) and aCL IgA ($n = 1$) (level 4).

Summary

It is extremely difficult to give values for the prevalence of thrombophilia in SVT. Indeed, most of the studies are retrospective, of small size, and include laboratory tests that are highly variable both in their scope and in their interpretation. In addition, the patients were included either following a first episode of SVT or after repeated SVT. Some studies excluded patients with SVT of varicose veins or those with cancer. It is likely that the type of SVT (healthy or varicose veins, saphenous trunk or small branch) influence the probability of finding thrombophilia.

At present, no information is available which permits a specific therapeutic approach to SVT according to the known thrombophilia.

Recommendations

Given the lack of evidence, testing for thrombophilia is not recommended in patients with SVT (grade C).

Distal Deep Vein Thrombosis

Two issues are addressed:

- are thrombophilia frequent in patients with distal DVT?
- Does the identification of thrombophilia have any impact on the treatment of distal DVT?

The retrospective study of practice of Caprini et al. [109] focused on the results of laboratory tests made at the time of a haemostasis consultation. Of the 166 investigations identified, 44 patients had DVT of which 27 (61%) had thrombophilia. Curiously, the 11 patients with "provoked" DVT all had thrombophilia. Of the 12 subpopliteal DVT, 5 patients (42%) had thrombophilia, including FVL ($n = 1$), Hhcy ($n = 2$) and circulating lupus anticoagulant ($n = 2$) (level 4). However, the author does not specify whether this circulating anticoagulant was stable with time and met the definition of APS.

Recently, Martinelli et al. [110] reported on a retrospective series of 402 patients with VTE, including 115 with FVL, 87 with the FIIG20210A mutation and 200 without thrombophilia. Comparing these three populations of

patients, this study found 6% of distal DVT in patients with FVL, 7% of distal DVT in those with FIIG20210A and 16% in subjects with no thrombophilia. This study suggests a lower incidence of thrombophilia in patients with distal DVT (level 4). Huisman et al. [111] reported contradictory results with an increased frequency of FVL with distal DVT compared to that with proximal DVT (level 4).

These retrospective studies, on selected populations, whilst only providing limited evidence, are nevertheless in favour of a lower prevalence of thrombophilia in cases of distal DVT compared to those with proximal DVT. Lastly, the problem of whether anticoagulant treatment should be prescribed for distal DVT remains [112].

Summary

As for SVT, it is difficult to estimate the prevalence of thrombophilia in the case of distal DVT.

No data is available at present for adapting any specific therapeutic approach to distal DVT based on knowledge of thrombophilia.

Recommendations

In the absence of any clear data on the need for anticoagulant treatment of DVT in this localisation (and eventual adjustments to the therapy), laboratory testing for thrombophilia is not recommended for patients with a first

episode of distal DVT (grade C). However, testing could be conducted in some particular cases, especially if a high prevalence of thrombophilia with a high risk of recurrence is expected (for example in lupus patients where the frequency of finding APL is high) or in cases of recurrent unprovoked thromboses (≥ 2) where the first episode occurred before the age of 60 (expert agreement).

Is there any value in testing for thrombophilia in asymptomatic patients with a family history of TE?

Testing for thrombophilia could be considered for asymptomatic relatives of a first degree parent who has had VTE (index case), firstly, with a known thrombophilia identified in the index case; secondly, without a known family thrombophilia, either because testing was not performed in the parent who thrombosed (death, refusal, indication not validated, etc.) or because testing revealed no abnormality.

Knowledge of the status of the relative is of no value unless consideration of thrombophilia can modify the clinical management of the asymptomatic individual in relation to the risk of VTE. The following analysis is limited to the risk of VTE and not to obstetric complications. Only deficiencies in AT, PC and PS as well as FVL and FIIG20210A will be considered in this discussion (Table 10).

Table 10 VTE risk in asymptomatic family members.

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
4	Recurrence in patients with inhibitors deficiency (Brouwer, 2009)	Retrospective cohort	91 patients first VTE, AT, PC or PS deficiency Follow-up 4.6 years	Recurrence	Annual incidence all thrombophilia 7.7% [6.1-9.5] (AT 10% [6.1-15.4], PC 6% [3.9-8.7], PS 8.4% [5.8-11.7], vs 1% [0.03-5.5] for non-deficient) RR for an unprovoked first VTE 1.5 [0.95-2.3]
2	Incidence of VTE in first-degree relatives with FVL (Couturaud, 2006)	Retrospective/prospective cohort	553 first-degree relatives of 161 patients with VTE and FVL	Incidence VTE	Annual incidence with FVL 0.43% [0.3-0.56] vs 0.17% [0.07-0.27]; RR: 2.5 [1.3-4.7] 70% provoked events RR for FVL HMZ: 13 [5.2-32.8] vs no FVL
3	VTE risk in family members of unselected individuals with FVL: LETS (Lensen, 2000)	Case-control	197 relatives of unselected thrombosis patients with FVL 36 relatives of asymptomatic carriers	Prevalence FVL Incidence VTE	Incidence of VTE in relatives with FVL of symptomatic carriers 0.34% per year (idem to incidence in relatives with FVL of asymptomatic carriers) vs 1.7% per year in carriers of thrombophilic families At 58 years, thrombosis-free survivals 93% in non carriers vs 75% in carriers
4	FVL: the VTE risk in thrombophilic families (Lensen, 2000b)	Retrospective study	12 thrombophilic families of symptomatic probands (VTE) with FVL 182 first or second-degree relatives	Incidence FVL and VTE	Incidence rate of VTE: In carriers 0.56% per year In non-carriers 0.15% per year In general population 0.1% per year

Table (continued)

Level	References	Study	Number of patients/method	Endpoint	Results
4	Incidence of VTE in family members of patients with VTE and FVL (Middeldorp, 1998)	Retrospective study	437 first-degree relatives of 112 HTZ FVL, 30 relatives of 6 HMZ FVL	Incidence of VTE	Annual incidence in relatives of HTZ 0.45% [0.2-0.6] with mutation vs 0.1% [0.02-0.2] without FVL RR: 4.2 [1.8-9.9] 50% provoked events
2	Asymptomatic carriers of FVL and incidence of VTE (Middeldorp, 2001)	Prospective cohort	470 asymptomatic first-degree relatives with FVL of 247 symptomatic probands 1564 observation-years	Incidence VTE	Annual incidence 0.58% [0.3-1.1] Spontaneous 0.26% per year [0.07-0.65] Surgery, trauma, immobilisation 3.5% per year [0.1-17.8] Pregnancy 0% [0-19.5] Contraception 1.8% [0.4-5.2] per year of use HRT 2.9% [0.8-15.3]
2	Incidence of VTE in asymptomatic carriers of inhibitor deficiency (Sanson, 1999)	Prospective cohort	208 patients asymptomatic family members	Incidence VTE	Annual incidence 1.5% [0.7%-2.8%]: AT deficiency 1.6%, PC 1%, PS 0.4%.
4	Incidence of VTE in families with inherited thrombophilia (Simioni, 1999)	Retrospective cohort	793 family members of unselected patients with VTE and thrombophilia	Incidence VTE	Annual incidence AT 1.01%, vs 0.1% noncarriers PC or PS 0.4% vs 0.04% noncarriers RR: 10.6 Annual incidence FVL Total VTE 0.28% vs 0.09% noncarriers (RR: 2.8) Spontaneous VTE 0.11% vs 0.04% noncarriers (RR: 2.5) Additional risk factors increase the risk in AT, PC or PS (only oral contraceptive and pregnancy/post-partum in FVL)
2	Incidence of VTE in asymptomatic family members carriers of FVL (Simioni, 2002)	Prospective cohort	561 family members (313 carriers) and 248 noncarriers of 131 probands Follow-up 4 years	Incidence VTE	8 VTE events in HTZ Annual incidence FVL HTZ 0.7% [0.3-1.3] (2/8) Spontaneous: 0.17% [0.02-0.6] vs 0.1% [0.003-0.6] non carriers RR: 6.6 [1.1-39.8]
2	Risk of first thrombotic event in carriers of familial thrombophilic defect: EPCOT (Vossen, 2005)	Prospective cohort	575 asymptomatic carriers Follow-up 5.7 years	Incidence of VTE	Incidence first event 0.8% per year [0.5-1.2] vs 0.1% per year [0-0.2] for ctrl AT: 1.7 [0.8-3.3]; PC 0.7 [0.3-1.6], PS 0.8 [0.3-1.9], FVL 0.1 [0-0.6]

AT: antithrombin; FVL: factor V Leiden; HMZ: homozygous; HRT: hormone replacement therapy; HTZ: heterozygous; PC: protein C; PS: protein S; RR: relative risk [with 95% confidence interval]; VTE: venous thromboembolic disease.

We underscore the fact that testing for genetic mutations is strictly regulated in France by the code of public health (*Official Journal*, J.O. of 23 June 2000).

Risk of thrombosis in family members

An assessment of the risk of thrombosis in family members is often difficult and cannot only be based on knowledge of inherited thrombophilia that may have been identified in the family. Indeed, the penetrance of a deficiency is variable from one family to another and the clinical expression of a given deficiency or polymorphism within the same family is also variable.

The appreciation of thrombotic risk amongst family members raises two issues:

- when a hereditary thrombophilia is identified in the index case, is the risk of VTE in asymptomatic relatives carrying the same thrombophilia greater than that in relatives without a detectable thrombophilia?
- when no thrombophilia is detectable in the index case, what is the risk of VTE in first degree relatives?

Within one family, when a genetic thrombophilia is detected in the index case, the risk of VTE in the first degree relatives carrying the same thrombophilia is three times higher (deficiencies in AT, PC, PS and double heterozygosity) than in relatives who do not carry the thrombophilia [113,114]. This also appears to be true for the polymorphisms FVL and FIIG20210A.

In the study of Couturaud et al. [115], in 1916 family members with a first degree relationship to patients having a first episode of unprovoked VTE, the prevalence of VTE in the relatives is similar to that in the index case whether they carry FVL or FIIG20210A polymorphisms or not (adjusted OR: 1.5, $p = 0.09$). However, in this study, the major predictor of risk of VTE in family members is the age of occurrence of unprovoked VTE in the index cases: in the relatives of an index case who had an unprovoked VTE before 45 years the risk of VTE is three times higher than that of relatives of an index case who had an unprovoked VTE at over 71 years (OR: 3.3 $p < 0,001$) (level 2). Lastly, within families having FVL or FIIG20210A, the relatives who do not carry the polymorphism have a risk of VTE that is higher than that of the general population [113,114,116].

Finally, when thrombophilia has been identified in the index case, it would be licit to perform laboratory tests for the family members "at risk" for the same risk factor. However, the effectiveness of the preventive measures that could be offered is uncertain. Moreover, the absence of a thrombophilia in the index case does not rule out an increased risk among relatives, especially when the episode of the index case VTE was unprovoked. The role of certain parameters, such as age, is crucial.

It should be remembered that in the context of family studies, the assessment of risk in family members should take into account the informative quality of the family, defined as two first degree relatives with VTE. This in itself confers an increased risk of VTE for asymptomatic individuals even before any identification of thrombophilia (level 2).

Family studies when the index case has a thrombophilia

Assessment of risk associated with a polymorphism or an inhibitor deficiency in a direct relative

Two prospective studies have focused on the incidence of events in first degree relatives in the case of an inhibitor deficiency.

Sanson et al. [13] undertook a prospective study on a cohort of 208 asymptomatic subjects who had inhibitor deficiencies for AT (except for the IIHBS variant), PC and PS. Over the observation period, the overall incidence of VTE was 1.5% per year [0.7-2.8%] (level 2). The incidence of spontaneous episodes was higher than in the general population 0.8% per year [0.3-1.9%], but remained relatively low in absolute terms (deficiency in AT, $n = 5$; deficiency in PC, $n = 2$; deficiency in PS, $n = 2$). In contrast, 10% of the risk situations were complicated by an episode of VTE. Similar results were found in the EPCOT study [14] where the highest annual incidence of first DVT was seen in subjects deficient in AT (1.7% per year) and the lowest in carriers of FVL (0.1% per year) (level 2).

In a retrospective study, Brouwer et al. [10] described a rate of VTE events of 29, 31 and 33% in case of PS, PC and AT deficiencies respectively in relatives, versus 6%, 2% and 0% in non-deficient relatives. Fifty-two percent of events in relatives were related to associated acquired risk factors (annual incidence: 1.3 [0.7-2.3]) in case of concomitant risk factors versus 0.5 [0.01-2.8] per 100 patients-year. The presence of two or more thrombophilia increases the rate of VTE events more than eight times (Table 10).

Lastly, homozygous FVL is associated with a 13-fold increased risk of VTE [5.2-32.8] in first degree relatives [38].

Recommendations

The thrombotic risk, often considered as being particularly high for patients with AT deficiency, justifies testing for this deficiency in asymptomatic relatives (grade B). The decision must be adapted by the type of AT deficiency itself (the low risk conferred by type IIbHBS makes a family study questionable in this particular case).

When in doubt and in the absence of any study, the same approach should be adopted for other risk factors, such as deficiencies in PC and PS, homozygous polymorphisms for FVL or FIIG20210A as well as for double heterozygous cases (grade C).

There are no data on the actual conduct of such investigations in direct relatives. In the case of a family study, it is proposed to initially test for the thrombophilia identified in the index case. When this first investigation proves negative, the family study should be discontinued. On the other hand, if a thrombophilia is identified in the relative, it is recommended to continue the investigation with tests for possible combined deficits (expert agreement).

In contrast, opinions differ as to the usefulness of a family study in the case of FVL or heterozygous FIIG20210A. Indeed, numerous case-controlled studies have been carried out to determine the annual risk of VTE in family members of index cases with FVL [38,114,117-120] (level 3).

The results are variable from one study to another. Simioni et al. [120] showed an annual incidence of VTE of 0.1% [0.003-0.6%] in family members without FVL and of 0.7% [0.3-1.3%] in family members with FVL (level 2). In the study of Martinelli et al. [121] (level 3), the RR of VTE was 2.9 [1.5-5.7] in family members with heterozygous FVL, 2.0 [0.8-4.8] in family members with heterozygous FIIG20210A, and 6.6 [2.4-17.3] in family members with both heterozygous FVL and FIIG20210A. In this study, the absolute annual incidence of VTE remains low, at 0.066% in family members without FVL or FIIG20210A [0.03-0.1%], 0.19% in family members with heterozygous FVL [0.1-0.2%], 0.13% in family members with heterozygous FIIG20210A [0.06-0.2%], and 0.42% in family members with two heterozygous mutations [0.15-0.8%]. These results are similar to those reported by Couturaud et al. [38]. The impact of identification of these thrombophilic defects is doubtful in terms of the primary prevention of VTE in family members. Furthermore, some authors consider that a family study is unnecessary in the case of moderate risk factors of high prevalence (heterozygous FVL and FIIG20210A) because there is no need to apply measures to an asymptomatic subject identified in this way that would not be imposed on a carrier of the same risk factor coming from the general population [122].

A family study could thus be considered in the case of situations where there is a venous thrombotic risk (see below) and when there is a potential risk of double heterozygosity or homozygosity.

Family studies before prescription of an oral contraceptive

Table 11 summarizes the annual risk of VTE in a young woman with a first degree parent who has had a VTE associated with thrombophilia [123]. Table 11bis summarizes the annual incidence of VTE in the same category of women depending on whether oestrogenic OC were taken or not [14,114,119,121,124,125], (level 2).

Table 11 Annual risk of VTE in asymptomatic female first relatives of VTE index case.

	OR without OC [95% IC]	OR with OC [95% IC]
No thrombophilia	1	3.1 [2.2-4.4]
HTZ FVL	3.8 [2.2-6.4]	15.6 [8.7-28.1]
HTZ FII	1.3 [0.8-2.2]	6.1 [0.8-45.6]
HTZ FII + FVL	4 [1-16]	7.8 [1.6-37.4]
AT deficiency	3.2 [8.8-12.3]	12.6 [1.4-115.8]
PC deficiency	2.4 [1.2-5.1]	6.3 [1.7-23.9]
PS deficiency	5.3 [2.5-11.4]	4.9 [1.4-17.1]

AT: antithrombin; FII: FIIG20210A; FVL: factor V Leiden; HMZ: homozygous; HTZ: heterozygous; OR: odds-ratio; PC: protein C; PS: protein S; VTE: venous thromboembolic disease.

Table 11 bis Annual incidence of VTE in asymptomatic female first relatives of VTE index case.

	Without OC (%)	With OC (%)
No thrombophilia	0.01-0.21	0.02-0.5
HTZ FVL	0.05-0.2	0.1-0.6
HMZ FVL	0.8	0.07?
HTZ FII	0.1	?
HMZ FII	?	?
HTZ FII + FVL	0.4	0.2?
AT deficiency	1.7-1.8	2.5-5.1
PC deficiency	0.7-2.2	1.7-7.1
PS deficiency	0.5-0.8	1.3-2.4

AT: antithrombin; FII: FIIG20210A; FVL: factor V Leiden; HMZ: homozygous; HTZ: heterozygous; OR: odds-ratio; PC: protein C; PS: protein S; VTE: venous thromboembolic disease.

Van Vlijmen et al. [126] found that the absolute risk of VTE with OC is multiplied by 10 for women with inhibitor deficiencies compared to family members without the deficiency (4.6% versus 0.5%). This risk is 115 to 230 times superior to that for a woman from the general population taking OC (level 4).

In the study of Morange et al. [114], the risk conferred in family members by taking an oral contraceptive is not significant for FVL or FIIG20210A (OR: 2.9, [0.6-14.7]). In contrast, in cases of a family history of inhibitor deficiency, the RR is seven times higher and 24 times higher for women who are double heterozygous for FVL and FIIG20210A.

In a further study of Couturaud et al. [127], the risk of VTE in the relatives of FVL heterozygotes covered essentially episodes provoked by pregnancy or oestrogenic OC (level 2). This would suggest that these asymptomatic women would benefit from FVL testing in the context of a family study undertaken to aid in the choice of contraceptive method and eventual monitoring of pregnancies.

Recommendations

In cases of VTE in a first degree parent, testing for thrombophilia, previously found in the index case, should be considered before prescription of oestrogenic OC, as follows:

- *in the case of AT deficiency in the index case (excepting the low thrombotic risk variant), a family study is recommended (see above), especially before prescribing an OC (grade B) and treatment with oestrogenic OC is contraindicated if AT deficiency is detected;*
- *in general, the recommendation is the same for PC or PS deficiencies, although the consensus opinion is not as clear cut, particularly for PS deficiencies [128] (grade C);*
- *testing for FVL and FIIG20210A polymorphisms can also be considered in double heterozygous or homozygous families. If a polymorphism is then identified, it seems*

reasonable, as in the other cases, to discuss the risks and the possible alternatives to the prescription of oestrogenic OCs (grade C). This recommendation should be reconsidered in cases of previous exposure over several years to oestrogenic OCs, if one accepts that most VTE occur in the 6 to 12 months after starting OC [129];

- a family study in cases of isolated heterozygous FVL or FIIG20210A in the index case is debatable and should be considered case by case.

In all cases, if genetic thrombophilia is identified in the index case and tests of the asymptomatic relative prove negative, the informative quality of the family (described above), and thus the risks conferred by the family antecedents alone should be taken into account in the decision to use oestrogenic OC (grade B).

Family studies before prescription of hormone replacement therapy

The thinking is generally the same before prescription of HRT as that for OC, but the risk of VTE is 10 times higher in this category of the population compared to the risk of VTE in young women of child bearing age. However, there is very little data in the literature [123]. Moreover, alternatives to the oral route should be considered. In the ESTHER study, the presence of FVL or of FIIG20210A together with oral HRT increased the risk of VTE by 25 (level 3). In contrast, the risk is not significant when HRT is administered transdermally compared to no HRT [130-132] (level 3).

There is little data to support testing for thrombophilia prior to the prescription of HRT in an asymptomatic woman with a family antecedent of VTE and testing is not recommended (expert agreement).

Family studies in anticipation of a pregnancy

Table 12 summarizes the annual risk of VTE associated with pregnancy in asymptomatic women having a first degree parent who had VTE linked to thrombophilia. Table 12bis summarizes the annual incidence of VTE in the same category of women [14,121,124,125,133-139] (level 2).

Table 12 Annual risk of pregnancy-associated VTE in asymptomatic female first relatives of VTE index case.

	OR during pregnancy [95% IC]
HTZ FVL	8.3 [5.4-12.7]
HMZ FVL	34.4 [9.9-120]
HTZ FII	6.8 [2.5-18.8]
HMZ FII	23.9 [1.1-507.1]
HTZ FII + FVL	?
AT deficiency	4.7 [1.3-17]
PC deficiency	4.8 [2.1-10.6]
PS deficiency	3.2 [1.5-6.9]

AT: antithrombin; FII: FIIG20210A; FVL: factor V Leiden; HMZ: homozygous; HTZ: heterozygous; OR: odds-ratio; PC: protein C; PS: protein S; VTE: venous thromboembolic disease.

Table 12 bis Annual incidence of pregnancy-associated VTE in asymptomatic female first relatives of VTE index case.

	No pregnancy (%)	Pregnancy (%)
No thrombophilia	0.01-0.2	0.1
HTZ FVL	0.05-0.2	0.2-2.1
HMZ FVL	0.8	8-15.8
HTZ FII	0.1	0.5
HMZ FII	?	?
HTZ FII+FVL	0.4	4
AT deficiency	1.7-1.8	3-40
PC deficiency	0.7-2.2	1.7
PS deficiency	0.5-0.8	6.6

The risk of VTE during pregnancy for women with AT deficiency is on average 28%, that is, one pregnancy per four [133,140,141], 7% for deficiencies in PC and 6% for deficiencies in PS [114,133,140] and is considerably higher than in the general population (1 pregnancy/1000 is complicated by VTE) (Table 13).

In the EPCOT study [14], 575 asymptomatic women with a thrombophilic defect (AT deficiency, n = 96; PC deficiency, n = 143; PS deficiency, n = 107; FVL, n = 173; combined deficiencies, n = 56) and 118 controls were studied. Amongst the 28 pregnancies in the 24 women who had thrombophilia, 2 (7%) had thrombosis, whereas none of the 75 pregnancies in 61 women without thrombophilia had VTE during pregnancy (level 2). Folkeringa et al. [142] recently reported a study concerning asymptomatic members of families with inhibitor deficiencies. The frequency of VTE during pregnancy was 7% in women with deficiencies versus 0.4% in those with no deficiencies (18% versus 0%, 5% versus 0% and 2% versus 1% respectively for deficiencies in AT, PC and PS) (level 2).

The risk of VTE during pregnancy in asymptomatic women with heterozygous FVL or FIIG20210A does not exceed that of their relatives without the polymorphism [114,143] (level 2). On the other hand, in the meta-analysis of Robertson et al. [138], as well as in the case control study MEGA-Study [144], the risk during pregnancy and post-partum is increased by five to eightfold for women with FVL and two to sevenfold for those with FIIG20210A compared to pregnancies in women without the mutation (level 3).

The Italian Thrombophilia Group (Gruppo Italiano Trombophilia) recently retrospectively compared 52 double heterozygous FVL/FIIG20210A women with "single" heterozygous women and with women who did not carry the polymorphism, in terms of the incidence of a first VTE event during pregnancy [145]. The risk was shown to be low

Table 13 Family thrombophilia studies before pregnancy.

Level	References	Study	Number of patients/Method	Endpoint	Results
3	FII: a mild risk factor for VTE during pregnancy in family study (Bank, 2004)	Case-control	209 carriers FII vs 198 noncarriers	Incidence VTE	Annual incidence carriers 0.35% vs 0.18% noncarriers (OR 1.9 [0.9-4.1] For HMZ, OR: 6 [1.3-27.2])
4	Risk of VTE in carriers of thrombophilia (Bucciarelli, 1999)	Retrospective cohort	513 relatives form 233 families (proband VTE)	Prevalence VTE	Overall (per 100patients-years) 0.52 AT 1.07/PC 0.54/PS 0.50/APCR 0.30/double defect 0.67 mean age of VTE 30-40 years (21-40 years for women)
4	High risk of pregnancy-related VTE in women with thrombophilia (Folkerlinga, 2007)	Retrospective cohort	222 relatives (AT, PC or PS): 101 deficient vs 121 nondeficient	Prevalence VTE	29 first episodes VTE in deficient women: 12 (41%) related to pregnancy and 11 (38%) to use of oral contraceptives vs 1 of 5 and 3 of 5 episodes in non-deficient women.
4	Frequency of pregnancy-related VTE in anticoagulant factor-deficient (Friedrich, 1996)	Retrospective cohort	129 asymptomatic family members (women) of patients with VTE and AT, PC or PS deficiency	Prevalence VTE	Non-deficient carriers (<i>n</i> = 69): 198 pregnancies/1 VTE (0.5%) Deficient carriers: (<i>n</i> = 60): 161 pregnancies/7 VTE (4.1%)
4	Incidence of VTE among FVL carriers (Heit, 2005)	Retrospective study	Community-based study: 220 FVL	Prevalence VTE	10.9% carriers developed VTE Incidence rate 15-29 years: 0/30-44 years: 61/45-59 years: 244/> 60 years: 664 per 100,000 person-years 311 live births/130 carriers: no VTE during pregnancy or puerperium
4	Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe thrombophilia (Martinelli, 2001)	Retrospective study	15 FVL HMZ vs 39 FVL + FII vs 182 ctrl	Prevalence VTE	6 VTE events (1/3 trimester, 5 post-partum) FVL HMZ 15.8% [3.4-39.6] (RR: 41.3 [4.1-419.7], double HTZ 4% [0.5-13.7] (RR: 9.2 [0.8-103.2], ctrl 0.5%)
4	Risk of first VTE during pregnancy in double HTZ FVL and FII (Martinelli, 2008)	Retrospective study	52 double HTZ compared to 104 FVL HTZ, 104 FII, 104 w/o thrombophilia	Prevalence VTE	No VTE during pregnancy - all in puerperium Double carriers 1.8% [0.5-6.3] vs FVL 1.5% [0.5-4.3], FII 1% [0.2-3.6], noncarriers 0.4% [0-2.5]
4	Risk factors for pregnancy associated VTE (Mc Call, 1997)	Retrospective study	72,000 deliveries	Prevalence PE	51 DVT/11PE Incidence DVT Antenatal: 0.71/1000 [0.5-0.9] Puerperium 0.21 [0.11-0.31]
4	Risk of pregnancy-related VTE in women FVL HMZ (Middeldorp, 2001b)	Retrospective study	13 relatives FVL HMZ/24 pregnancies	Prevalence VTE	Risk pregnancy-related VTE 17% [4.7-37.4] per pregnancy
4	Pregnancy-associated risk for VTE in women FVL HMZ (Pabinger, 2000)	Retrospective study	64 HMZ FVL (212 pregnancies) vs 52 ctrl (118 pregnancies)	Prevalence VTE	Incidence pregnancy 4.2%/ puerperium 4.7% vs 0 in ctrls.

Table (continued)

Level	References	Study	Number of patients/Method	Endpoint	Results
3	Pregnancy, post partum and prothrombotic defects: risk of VTE in MEGA study (Pump, 2008)	Case-control	285 first VTE vs 857 ctrl	Incidence VTE	OR VTE for pregnancy 4.6 [2.7-7.8], highest in third trimester (OR: 8.8 [4.5-17.3]) OR VTE 3 months postdelivery 60 [26.5-135.9], highest in first 6 weeks (OR: 84 [31.7-222.6]) OR for FVL during pregnancy 52.2 [12.4-219.5]/OR FII: 30.7 [4.6-203.6] compared with non-pregnant w/o mutation
1	Thrombophilia in pregnancy (Robertson, 2006)	Meta-analysis	9 studies/2526 patients	Incidence VTE	FVL HMZ: OR: 34.4 [9.9-120] FVL HTZ: OR: 8.3 [5.4-12.7] FII HMZ: OR: 26.4 [1.2-559] FII HTZ: OR: 6 [2.5-10.8] AT: OR: 4.7 [1.3-16.9] PC: OR: 4.8 [2.1-10.6] PS: OR: 3.2 [1.5-6.9]
3	Gene-gene and gene-environment and risk of VTE in families with AT deficiency (van Boven, 1999)	Case-control	44 deficient (of 14 AT-deficient families) vs 44 nondeficient	Incidence VTE	Incidence VTE 1.1% per year [0.7-1.8] vs 0.05% [0.01-0.4] in ctrl AT + another genetic factor: 4.6% per year [1.9-11.1] AT + acquired risk situation 20.3% in the year of the risk event [12.0-34.3].
2	Risk of first VTE in carriers of familial thrombophilia (Vossen, 2005b)	Prospective cohort	575 asymptomatic carriers Follow-up 5.7 years	Incidence VTE	28 pregnancies/2 VTE (7%) vs 0 in ctrl

APC-R: activated protein C resistance; AT: antithrombin; ctrl: controls; DVT: deep vein thrombosis; FII: FG20210A; FVL: factor V Leiden; HMZ: homozygous; HTZ: heterozygous; OR: odds-ratio [with 95% confidence interval]; PC: protein C; PE: pulmonary embolism; PS: Protein S; RR : relative risk [with 95% confidence interval]; VTE: venous thromboembolic disease.

(1.8% [0.5-6.3]) compared to single heterozygotes and all events occurred in post-partum (level 4).

In its 2005 consensus report the French Society for Anaesthesia and Reanimation [92], recommends drug prophylaxis from post-partum for 6 to 8 weeks for patients with moderate risk, especially for asymptomatic women carrying markers for AT deficiency, a homozygous polymorphism of FVL or FIIG20210A or double heterozygous FVL/FIIG20210A detected during VTE in family members. In these recommendations single heterozygous FVL or FIIG20210A status as well as deficiencies in PC or PS in asymptomatic women were not taken into account. In contrast, the American College of Obstetrics and Gynecology [95] classes asymptomatic women with family antecedents of thrombophilic defects, whatever type they are, as having moderate risk and recommends, according to their classification, post-partum prophylaxis. The 8th consensus ACCP report [96] also proposes that asymptomatic women with thrombophilic defects (with the exception of AT deficiency) use an anticoagulant prophylactic during post-partum.

Summary

Thus, as for the prescription of OC or HRT, the data are contradictory regarding the value of testing for thrombophilia before pregnancy in women related by first degree to an index case.

Here again, there is consensus that testing should be performed in cases of family antecedents of VTE linked to AT deficiency and in general, in cases of PC or PS deficiency or in the context of homozygous or double heterozygous FVL or FIIG20210A families.

Such testing is of questionable value in cases of heterozygous FVL or FIIG20210A polymorphisms in the absence of clear evidence justifying prophylactic medication throughout pregnancy and post-partum.

Recommendations

It is recommended to propose testing to asymptomatic women of childbearing age in the case of familial AT, PC or PS deficiency, homozygous FVL or FIIG20210A or double

heterozygous FVL/FIIIG20210A (grade B). In cases where it would not be possible to adjust the management of pregnancies, a family study of asymptomatic women with an index case with heterozygous FVL or FIIIG20210A is more questionable (grade C).

Family studies prior to surgery with high thrombotic risk

A study has shown that in one-third adolescents (> 14 years) and adults with deficiency in AT, PC or PS, VTE occurs following abdominal surgery (including appendectomy) or lower limb trauma (with or without plaster immobilization) [102] (level 4). This is also found in the study of De Stefano et al. [6]. However, there is too little data to justify any change in the current recommendations for prophylaxis in surgical situations with high risk. Therefore, it is currently not justified to test asymptomatic relatives for thrombophilic defects prior to surgery with high thrombotic risk.

Family studies in the absence of any thrombophilia in the index case

In some circumstances, tests for thrombophilia were conducted in the index case and were negative. In other circumstances tests were not performed for the index case (death, refusal, indication not validated, etc.).

If the presence of inherited thrombophilia in a family is to have any impact on the way in which family members are cared for, then testing must firstly be performed in the index case:

- if testing of the index case for thrombophilia is possible, the above discussion applies. It should be remembered that caution should be taken in assessing the thrombotic risk in a family member whether the abnormality is present (for example, a heterozygous FVL mutation that would only slightly increase thrombotic risk) or not. Thrombotic risk is increased in family members of a patient who has had VTE even without evidence for thrombophilia [113,114];
- if it is not possible to test the index case for thrombophilia then the situation is even more complex. There are no studies on this subject in the literature. Nevertheless, in particular cases there may be some benefit in testing the family members (for example, death of a family member due to unprovoked PE at under 50 years of age), taking care to explain the limitations in the interpretation of the results, whether a thrombophilic defect is found or not [141].

Recommendations

When the thrombophilic status of the index case is unknown, testing asymptomatic first degree relatives is not recommended. This attitude could be revised when the index case has died or is lost to follow-up (expert agreement).

Summary of the recommendations

These recommendations concern investigations in the context of venous TE (deep and superficial venous thrombosis and PE).

They do not address the problem of venous thrombosis at “unusual” sites (central nervous system, thrombosis of the portal or hepatic vein, etc.).

“Thrombophilia” includes the constitutional (genetic) or acquired laboratory abnormalities in coagulation that predispose to VTE.

Investigations of venous thromboembolic diseases

Introduction

In this text we propose to define triggering circumstances (provoked VTE) in the following manner:

(a) Major triggering circumstances

Plaster cast immobilisation and/or fracture of a lower limb or surgery under general anaesthesia lasting more than 30 minutes or bedrest for more than 3 days, occurring in the 3 previous months or active cancer in the 2 preceding years (level 2)*

(b) Moderate or minor triggering circumstances

Pregnancy or post-partum, oestrogenic contraception or HRT in the year preceding the VTE, a journey lasting more than 6 h (level 2)*

(c) In the absence of these circumstances the VTE is considered to be unprovoked (idiopathic).

In the absence of a consensus definition of family history of VTE, we propose in this text to consider only family antecedents of first degree relatives (children, parents, siblings) and define as thromboembolically informative those families in which at least two first degree relatives have had confirmed VTE.

1. Determining whether a VTE was provoked or not is a key step in assessing the likelihood of recurrence, independent of any knowledge of possible thrombophilia (grade A)
2. Testing for thrombophilia markers is not recommended:
 - in cases of a first episode of proximal DVT and/or PE occurring after 60 years of age (grade B).
 - in cases of SVT (grade C).
 - in cases of a first episode of distal DVT (grade C), except for the detection of antiphospholipids/circulating anticoagulant circulents in lupus patients (expert agreement).
3. Systematic testing for thrombophilia markers is not recommended in the case of a first episode of proximal DVT and/or PE in men under 60 years of age after triggering circumstances (grade B) and in the absence of an informative family (grade C).
4. In the case of a TE it is recommended to test for thrombophilia markers
 - 4.1 In cases of a first episode of proximal DVT and/or PE:
 - when the first episode of unprovoked VTE occurs under 60 years of age and with the aim of possibly adapting the length of treatment and/or to define the steps to take for other members of the family (grade C);

- in women of childbearing age, whether the episode is provoked or not, due to the potential impact on the clinical management of pregnancies (grade C).

4.2 In cases of recurrence:

- any repeat proximal DVT and/or PE, provoked or not, where the first episode occurred under 60 years. However, in cases of unprovoked recurrence, requiring long-term anticoagulation, testing should be performed if the detection of thrombophilia is likely to result, in particular attention being given to the clinical management of a family member. It could be restricted to patients having descendants and siblings under 60 years of age (expert agreement);
- any recurrence of unprovoked distal DVT where the first episode occurred under 60 years of age (expert agreement).

5. In the current state of knowledge, in clinical practice it is recommended to limit diagnostic laboratory tests for inhibitors, AT, PC or PS, for genetic polymorphisms FVL and FIIG20210A to reveal homozygous and double heterozygous forms and for the diagnosis of APS (grade C). In this context, the presence of such thrombophilia could reinforce the decision as to whether to start long-term treatment immediately after a first episode of unprovoked VTE.

The value of measuring plasma concentrations of hcy in the management of the risk of recurrence, especially for estimation of the length of treatment, is uncertain. A measure of plasma homocysteinaemia can be considered for serious forms of thromboembolic disease in children and young adults, in particular if accompanied by a neurological disorder (grade C).

Likewise, the value of measuring plasma concentrations of FVIII in the management of the risk of recurrence, especially for estimation of the length of treatment, is uncertain.

6. Apart from measurements of the concentrations of PC and PS, primary intention testing can be considered whilst the patient is being treated with VKA, particularly if the results are likely to impact on the length of treatment (expert agreement). Particular attention should be paid to the interpretation of the results.

7. The high heterogeneity in the clinical phenotype of these thrombophilia markers, and thus the risk of recurrence, must be taken into account in any decision to stop or to continue anticoagulant treatment. In the case of major or complex thrombophilic defects, this decision requires evaluation in a specialised centre and the advice of a multidisciplinary team (expert agreement).

Family studies

Foreword

One should remember that in the context of family studies, assessment of risk in the family members must take into account the informative nature of the family, defined as two first degree relatives with VTE. This in itself confers an increased risk of VTE in asymptomatic individuals, apart from any identification of a thrombophilia marker.

Currently, no data exists on the how explorations themselves should be conducted in direct relatives. In the case of a family study, it is proposed to first test the relatives for the TM identified in the index case. If this initial investigation is negative then the family study should be halted. On the other hand, if a thrombophilic defect is detected in the relative, it is recommended to continue with the investigations to look for possible combined deficiencies (expert agreement).

8. It is recommended only to perform family studies on asymptomatic first degree relatives of less than 60 years of age (grade C).
9. It is recommended to propose family studies (males or females) in cases of AT deficiency (apart from type IIbHBS) (grade B). When in doubt and in the absence of a study, the same reasoning can be applied in the case of PC or PS deficiency, homozygous polymorphisms for FVL or FIIG20210A as well as for double heterozygotes (grade C).
10. In case of a diagnosis of heterozygous FVL or FIIG20210A polymorphism, it is recommended to only consider a family study for women of childbearing age and after clear information to the patient on the possible consequences (contraception, pregnancy, etc.) (grade C).
11. More specifically in women:
 - 11.1 Before prescription of oestrogenic OC, in the case of a single heterozygous FVL or FIIG20210A polymorphism in the index case, a family study is debatable and to be considered on a case by case basis (expert agreement).
 - 11.2 In all cases, if a genetic marker of inherited risk is detected in the index case and testing is negative in asymptomatic relatives, the decision to prescribe oestrogenic OC must take into account the informative quality of the family, as described above, and thus the risk conferred by family antecedents alone (grade B).
 - 11.3 In the absence of any potential impact on the clinical management of pregnancies, a family study in anticipation of pregnancy in asymptomatic women, in cases of heterozygous FVL or FIIG20210A in the index case, is debatable (grade C) and should be considered on a case by case basis (expert agreement).
 - 11.4 Before prescription of HRT, there are little data justifying testing for thrombophilia markers in an asymptomatic with a family antecedent of VTE, and testing is not recommended (expert agreement).
12. When the thrombophilic status of the index case is unknown, investigations in asymptomatic first degree relatives are not recommended. This attitude could be questioned when the index case has died or is lost to follow-up (expert agreement).

Version française

Abréviations

APL	antiphospholipides
AT	antithrombine
CO	contraception orale
EP	embolie pulmonaire
FBR	facteur biologiquement identifiable de risque (« thrombophilie biologique »)
FIIG20210A	polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine
FVL	polymorphisme G1691A du gène du facteur V (Facteur V Leiden)
hcy	homocystéine
Hhcy	hyperhomocystéinémie (plasmatique)
MTEV	maladie thromboembolique veineuse
PC	protéine C
PS	protéine S
TE	thromboembolique
THS	traitement hormonal substitutif de la ménopause
TVP	thrombose veineuse profonde
TVS	thrombose veineuse superficielle
RR	risque relatif
SAPL	syndrome des antiphospholipides

Méthodologie

Objectifs

L'objectif principal de ce travail, proposé par le groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT), est de définir au mieux les indications de recherche par test de laboratoire - biologie clinique - de facteurs biologiquement identifiables de risque (FBR) de MTEV.

Sous l'égide du GEHT et de la Société française de médecine vasculaire (SFMV), un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations a ainsi été constitué. Celui-ci a eu à répondre à cinq questions à partir de l'analyse et de la synthèse de la littérature :

- l'identification d'un FBR peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de MTEV ?
- l'identification d'un FBR contribue-t-elle à mieux évaluer le risque de récurrence après un événement TE veineux ?
- la connaissance de FBR chez un patient ayant déjà présenté une MTEV modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition future à une circonstance à risque TE ?
- faut-il proposer une recherche de FBR en cas de TVP distale ou de TVS ?
- quel est l'intérêt du dépistage de FBR chez les sujets asymptomatiques (étude familiale) ?

Méthodes d'élaboration

La méthode d'élaboration repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et le jugement argumenté des experts au sein du groupe de travail.

La recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation (janvier 2007) de la base de données Medline sur la période 1990 à 2007, ainsi que le suivi prospectif de la littérature entre janvier 2007 et janvier 2009.

L'interrogation a croisé les items suivants : venous thrombosis, PE SVT, distal vein thrombosis, thrombophlébitis, thrombophilia AT deficiency, PC deficiency, PS deficiency, inhibitors deficiency, FV Leiden, prothrombin mutation, homocysteinemia, FVIII, idiopathic, family study, family members, familial thrombophilia, asymptomatic carriers, thrombophilia carriers, family history, recurrence, oral contraceptive, contraception, pregnancy, pregnancy-related TE, hormonal replacement therapy, oestrogen replacement therapy, surgery, orthopaedic surgery, major surgery, abdominal surgery.

Ont été exclus de l'analyse les articles liés à la méthodologie des examens biologiques, ainsi que les case-reports et les articles ne permettant pas de répondre aux questions soulevées ;

- la prise en compte des données analysées par les groupes de consensus déjà existants et leurs recommandations : Sfar 2005 : « Prévention de la MTEV périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) » ; 8^e Conférence d'experts de l'ACCP juin 2008 : « Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Guideline » ; American College of Obstetrics and Gynecology novembre 2007 : « Antithrombotic therapy and pregnancy : consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous TE and adverse pregnancy outcomes ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de littérature et un niveau de preuve scientifique a été affecté selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS). Les recommandations ont également été cotées selon les grilles de la HAS.

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

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

L'élaboration de ce travail a bénéficié du soutien financier du GEHT, à l'exclusion notamment de toute firme commerciale.

Préambule

Ces recommandations concernent les explorations par tests de laboratoire (biologie clinique) de la MTEV (thromboses veineuses profondes et superficielles, embolies pulmonaires).

Elles n'abordent pas le problème des thromboses veineuses dites de sites « inhabituels » (système nerveux central, thrombose porte ou hépatique...).

Le terme de FBR, parfois encore appelé « thrombophilie biologique », regroupe les anomalies ou particularités constitutionnelles ou acquises de la coagulation qui

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<i>Niveau 1</i>	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	
<i>Niveau 2</i>	Présomption scientifique
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	B
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohorte	
<i>Niveau 3</i>	
Études cas-témoins	
<i>Niveau 4</i>	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	

prédisposent à la MTEV. Seuls ont été envisagés dans ce travail les FBR ayant été les plus étudiés dans la littérature et étant les plus couramment investigués : déficit en inhibiteur, AT, PC, PS, FVL (polymorphisme G1691A du gène du facteur V), polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine - FIIG20210A, anticorps APL, élévation du FVIII, Hhcy. Ont été exclus du champ de l'analyse d'autres paramètres, soit parce que les données à disposition sont trop peu nombreuses ou trop hétérogènes (tels que les augmentations de FIX, FXI, polymorphisme Val34Leu du FXIII, polymorphisme 4G/5G du PAI1, Lp(a)...), soit parce qu'elles s'adressent à des pathologies thrombogènes particulières qui sortent du cadre de la présente analyse (mutation JAK2 caractéristique de certains syndromes myéloprolifératifs, recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, etc.). Au sein de chaque anomalie ou particularité ne sont retenues, pour les éventuelles formes variantes, que celles dont le risque thrombotique est avéré (exemple des variants d'AT).

Les considérations médicoéconomiques ne sont pas abordées.

Les opinions et préférences des patients ne sont pas intégrées.

Introduction

La MTEV, TVP et EP, est une affection complexe, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux, qui isolés ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques.

De nombreuses études ont démontré une association entre certains FBR (déficit en AT, PC, PS, FVL, FIIG20210A,

SAPL, élévation du FVIII, Hhcy) et la MTEV. Elles ont permis d'identifier des situations cliniques dans lesquelles ces explorations peuvent être proposées [1-4].

Les indications de recherche de ces FBR demandent cependant à être précisées. En effet, ces explorations ne tiennent bien souvent pas compte de la part de facteurs de risques acquis, souvent prépondérante dans la survenue de la pathologie [5] et mal renseignée. L'évolution des connaissances et les moyens d'investigation actuels ont considérablement bouleversé le champ même de la MTEV. Il en est ainsi des thromboses veineuses profondes distales, qui représentent actuellement près de la moitié des cas de MTEV investiguées et traitées et qui ont été antérieurement exclues de la réflexion des thrombophilies. Enfin, en dehors du SAPL, l'impact de la connaissance d'un FBR sur la prise en charge des patients est très incertain 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) [6]. En revanche, dans une récente étude rétrospective de pratique menée entre 2003 et 2004 aux Pays-Bas, les explorations de FBR (déficits en inhibiteurs, polymorphismes génétiques) n'ont donné lieu à aucune prise en charge spécifique chez 77 % des patients investigués [7]. D'ailleurs, il n'y a actuellement aucune donnée qui permette d'identifier réellement, par la biologie clinique, les patients à très haut risque TE et de comparer différents schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction des facteurs biologiques de risque diagnostiqués. Ainsi, dans sa 8^e conférence de consensus, l'ACCP n'intègre pas les paramètres de laboratoire dans la décision de durée de traitement anticoagulant [8]. L'intérêt de la recherche

de FBR en pratique quotidienne reste donc incertain et discuté et explique les avis parfois opposés concernant sa réalisation [9].

L'une des difficultés à l'interprétation des données réside dans la rareté des anomalies. Les données les plus fiables concernent les FBR fréquents, polymorphismes génétiques tels que le FVL ou FIIG20210A hétérozygote, à risque thrombotique modéré. Pour les déficits en AT, PC, PS, à risque plus élevé, les analyses de prévalence sont beaucoup plus limitées pour deux raisons :

- leur rareté, ce qui implique que les séries sont petites et très sélectionnées ;
- l'absence générale de diagnostic génétique, obligeant à recourir à l'analyse phénotypique de variables « discrètes », dont le dosage est parfois délicat (typiquement le dosage de la PS), par des méthodes différentes en fonction des études et dont le cut-off entre sujets atteints ou non est discutable.

Enfin, pour un même déficit, le risque est fonction du type caractérisé. Le risque thrombotique des déficits en AT de type IIHBS hétérozygote apparaît ainsi beaucoup plus faible que celui des déficits quantitatifs et ne devrait pas donner lieu à une prise en charge particulière.

Sans remettre en cause l'intérêt de l'évaluation des individus dans des études de recherche clinique afin d'améliorer les connaissances dans le domaine de la MTEV, nous avons délibérément focalisé ce travail sur l'intérêt de la connaissance des FBR dans la prise en charge des patients avec MTEV en pratique clinique courante.

L'identification d'un FBR peut-elle contribuer à expliquer la survenue d'un épisode de MTEV ?

En pratique clinique, l'une des raisons fréquemment invoquée pour justifier une recherche de facteur biologique de risque est d'apporter une explication à la survenue d'un événement TE. En fait, la MTEV est une pathologie multifactorielle [5] et résulte généralement de la conjonction simultanée de plusieurs facteurs de risque, génétiques et acquis [10]. De plus, le débat est parfois faussé par la notion même de risque TE, relatif ou absolu. Ainsi, le RR, en l'absence d'autres facteurs de risque concomitants, est estimé à 3,7 à 7,9 pour le FVL et 1,9 à 2,8 pour le FIIG20210A [11] (niveau 3). En fait, si l'on prend en compte la forte prévalence de ces polymorphismes dans la population et l'incidence même de la MTEV, ces risques en terme absolu restent modestes. Pour un risque global de MTEV estimé de 1/1000, et un risque moyen multiplié par cinq pour le FVL et par deux pour le FIIG20210A, le risque absolu de MTEV devient de 5/1000 pour le FVL et de 2/1000 pour le FIIG20210A. Si l'on accepte une fréquence moyenne de 3 % du FVL et du FIIG20210A, pour une population française de 60 millions d'habitants, l'incidence des événements thrombotiques associée à ces polymorphismes reste faible, 500 épisodes attendus pour 100 000 avec un allèle FVL (0,5 %) et 200 pour 100 000 avec un allèle FIIG20210A (0,2 %). Ainsi la plupart des sujets présentant ces polymorphismes génétiques ne présenteront jamais de MTEV et l'épisode TE survient la plupart du temps chez les porteurs de ces

polymorphismes en présence d'autres facteurs de risque [5]. Ces estimations théoriques sont d'ailleurs confirmées en pratique. Ainsi, dans un essai prospectif danois portant sur la population générale, l'incidence annuelle de MTEV chez les sujets FVL hétérozygotes est de 2,9/1000 adultes comparée à 1,1/1000 adultes chez les non-porteurs [12] (niveau 2).

Le risque conféré par les déficits en inhibiteurs semble plus important, mais les données reposent sur de petites études dans lesquelles les individus ont été hautement sélectionnés. Ainsi, l'incidence de premier événement chez les apparentés d'un cas index et déficitaires en inhibiteurs a été rapportée entre 0,4 et 1,7 % par an [13,14] (Tableau 1).

Ces observations suggèrent que le risque de MTEV est augmenté par la combinaison chez un même individu de plusieurs facteurs de risque et que la présence d'un (voire plusieurs) FBR (en dehors du SAPL) n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV [9,15,16] (niveau 2).

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

Cette question aborde avant tout l'estimation du risque de récurrence. Sur cette estimation et sur la base des données de la littérature, lorsque celles-ci sont disponibles, sera également envisagé l'intérêt des facteurs biologiques de risque dans l'ajustement éventuel de la durée du traitement anticoagulant.

Le déterminant principal du risque de récurrence TE, après arrêt du traitement anticoagulant, est la présence ou non, au moment de l'épisode initial, d'un facteur de risque clinique déclenchant majeur réversible (Tableau 2). Le risque de récurrence est ainsi faible si la MTEV est provoquée par un tel facteur de risque réversible comme la chirurgie (environ 2 à 3 % par an) et élevé en l'absence d'un tel facteur provoquant (environ 9 à 10 % par an). Ce constat est observé de façon constante dans les essais randomisés contrôlés ayant évalué différentes durées de traitement anticoagulant. La conséquence majeure d'une telle distinction réside dans la durée du traitement anticoagulant : le traitement d'une MTEV provoquée est court (3 mois) tandis que le traitement d'une MTEV non provoquée ou idiopathique doit être prolongé [8]. En dehors du caractère réversible ou non des facteurs de risque majeurs impliqués dans la survenue de la MTEV, les autres facteurs de risque, notamment biologiques, ont été principalement évalués dans des études prospectives de cohorte. Toutefois, le poids relatif de ces facteurs biologiques sur le risque de récurrence de MTEV, comparé au poids du caractère réversible ou non du facteur de risque initial, est incertain pour la majorité de ces facteurs.

Estimation du risque de récurrence de MTEV

Dans cette synthèse sera analysé spécifiquement le rôle de certains facteurs de risque cliniques : caractère provoqué ou non de la MTEV, existence d'antécédents familiaux, âge, dans l'estimation du risque de récurrence. Les autres facteurs cliniques « classiques » (localisation proximale ou distale

de la thrombose veineuse, sexe, nombre d'épisodes...), ainsi que l'impact du cancer ne seront volontairement pas envisagés, mais doivent bien entendu faire partie intégrante de l'estimation du risque.

Caractère « non provoqué » de la MTEV

La définition du caractère « non provoqué ou idiopathique » est malheureusement variable selon les études.

Certaines études considèrent que les thromboses idiopathiques sont celles qui surviennent hors cancer ou contexte chirurgical [17], alors que d'autres restreignent la notion d'idiopathique à l'absence de tout facteur déclenchant connu (y compris prise d'estroprogestatifs par exemple). Enfin, la notion de facteur favorisant est elle-même imprécise dans la plupart des études [18].

Il est proposé dans ce texte de définir les circonstances déclenchantes (MTEV provoquées) de la manière suivante

- (a) Circonstances déclenchantes majeures
Immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur ou chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes ou alitement pour plus de trois jours, survenu dans les trois mois précédents ou cancer actif dans les deux ans précédents [19-22] (niveau 2)*
- (b) Circonstances déclenchantes modérées ou mineures
Grossesse ou post-partum, contraception estroprogestative ou THS pris dans l'année ayant précédé la MTEV, voyage plus de six heures [20-23] (niveau 2)*
- (c) Le caractère strictement « non provoqué » (idiopathique) est retenu en dehors de ces situations.

*Le niveau de preuve donné repose sur la prise en compte des essais portant non pas sur la définition du caractère provoqué ou non, mais sur l'utilisation de cette classification dans la détermination de la durée du traitement.

En ce qui concerne le risque de récurrence, toutes ces études s'accordent cependant sur le risque conféré par le caractère non provoqué de la MTEV.

Dans l'étude de Schulman comparant six semaines versus six mois de traitement après un premier épisode de MTEV et suivi pendant deux ans [24], une analyse de sous-groupes avait révélé que le risque de récurrence était plus faible dans le groupe de patients ayant présenté un épisode de MTEV au cours d'une circonstance déclenchante identifiée et réversible (4,8 %) que dans le groupe ayant présenté une MTEV idiopathique (12,1 % après 6 mois de traitement) (niveau 1). Plusieurs études prospectives ont confirmé ces données, en identifiant clairement le caractère non provoqué de la MTEV comme facteur de risque de récurrence (RR : 2,8, [1,5-5] [21] ; RR : 2,75, [1,24-6,12] [25]) (niveau 2).

Dans une étude prospective de cohorte de patients non sélectionnés ($n = 570$) traités en moyenne six mois et suivi pendant deux ans [23], le taux de récurrence de MTEV après un premier épisode postchirurgical était de 0 %. Ce risque était de 8,8 % dans le cas de MTEV survenue dans un contexte favorisant non chirurgical (CO, plâtre, immobilisation, voyage...) et de 19,4 % en cas de MTEV idiopathique ($p < 0,001$) (niveau 2).

Vossen et al. [26] à partir de l'étude EPCOT ($n = 180$) confirme aussi un risque de récurrence supérieur lorsque l'épisode initial est non provoqué (79 %) (niveau 2).

Antécédents familiaux

La définition des antécédents familiaux est variable selon les études : présence d'un accident thrombotique veineux chez un parent du premier degré ou un parent du premier ou second degré ou deux membres de la famille quel que soit le degré de parenté. De plus, la confirmation de la réalité de l'accident chez les apparentés n'est quasiment jamais obtenue et repose généralement sur de simples données d'interrogatoire. La sensibilité de l'interrogatoire pour la recherche des antécédents familiaux serait faible, estimée à 49 % [27]. D'ailleurs, de nombreuses cohortes ne signalent pas cette notion dans leur descriptif.

La prise en compte des antécédents familiaux de MTEV dans l'appréciation du risque de récurrence reste débattue. Hron et al. [28], à partir de 826 patients ayant eu un premier épisode idiopathique et suivis 36 mois après arrêt du traitement anticoagulant (exclusion des déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation, AT, PC, PS et du SAPL), rapportent un taux de récurrence de 12,1 % chez les patients ayant une histoire familiale de MTEV (au moins 1 apparenté du premier degré) et 12,4 % chez les individus sans histoire familiale (RR : 1 [0,7-1,6], $p = 0,9$) (niveau 2). van Sluis et al. [29], dans une cohorte de 314 patients ayant présenté une MTEV, rapportent un antécédent personnel de thrombose chez 45 % des patients à histoire familiale positive (≥ 1 apparenté de 1er degré) versus 27 % dans le groupe à histoire familiale négative (RR : 1,7 [1,2-2,3]) (niveau 2) (Tableau 3).

En l'absence de définition consensuelle de l'histoire familiale de MTEV, il est proposé dans ce texte de ne prendre en compte que les antécédents familiaux de premier degré (enfants, parents, fratrie) et de définir comme informatives sur le plan TE les familles dans lesquelles au moins deux apparentés de premier degré ont présenté une MTEV objectivée [29] (niveau 4).

Âge

L'incidence globale de la MTEV est d'environ une à deux pour 1000 personnes par an [30-34]. La MTEV est une pathologie multifactorielle, mais l'un des plus importants facteurs de risque indépendant est l'âge. Dans l'étude épidémiologique de Heit et al. [35] analysant 2218 cas de premier épisode de MTEV, seuls quatre événements sont survenus avant l'âge de 15 ans sur une période de suivi de 25 ans. Au contraire, l'incidence de la MTEV augmente exponentiellement après 50 à 60 ans, pour atteindre 1/100 par an au-delà de 75 ans [32,35-37]. 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 [34]. En ce qui concerne l'interaction avec les facteurs biologiques de risque, la rareté des déficits en inhibiteurs explique que les informations parcellaires à notre disposition dérivent d'études familiales et non de population et sont donc difficilement extrapolables. Dans l'étude EPCOT qui s'est intéressée à l'incidence des événements TE chez des sujets

asymptomatiques issus de familles « thrombophiliques » [14], l'âge moyen de survenue d'événements TE 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 [38] (niveau 2).

Le risque de récurrence est également augmenté de manière indépendante par l'âge. Dans le suivi à dix ans de la cohorte DURAC [39], le taux de récurrence est plus important lorsque le premier épisode de MTEV est survenu après l'âge de 60 ans (31 %) que chez les individus les plus jeunes (25 %) (RR : 1,4 [1,0-1,8]). Le risque de récurrence est ainsi estimé à environ 15 à 20 % par décennie après le premier épisode [35,40] (niveau 2). Dans une population d'âge supérieur à 70 ans, la présence de facteurs biologiques de risque ne semble pas influencer le risque de récurrence conféré par l'âge, notamment en ce qui concerne les polymorphismes FVL et FIIG20210A [41,42].

Enfin, l'âge, au-delà de 60 ans, doit rendre prudente l'interprétation des résultats d'APL dont beaucoup, dans cette population, ne relèvent pas du SAPL [43].

Facteurs biologiquement identifiables de risque (FBR)

Aucune étude (essais randomisés ou non contrôlés) comparant le risque de récurrence après un évènement TE selon que les patients aient été investigués par rapport aux FBR n'est actuellement disponible [44]. La plupart des études se sont focalisées sur la prévalence des différents FBR. Un seul essai évaluant le bénéfice potentiel de détection des FBR sur la récurrence de MTEV a dû être interrompu compte tenu du faible taux d'inclusion [45].

Dans ce texte, les différentes études prises en compte, soit en raison de résultats contradictoires, soit en raison d'un niveau de preuve insuffisant, ne suggèrent pas que les FBR constituent un facteur de risque majeur de récurrence [17,40,46-61] (niveau 1). Ainsi, dans l'étude de Baglin et al. [23], 85 % des patients ont été explorés sur le plan des FBR. La présence d'un FBR n'affecte pas dans cette étude le taux de récurrence (HR : 1,5 [0,8-2,8], $p = 0,18$), y compris dans le groupe idiopathique ou sans facteur déclenchant chirurgical (HR : 1,3 [0,7-2,5], $p = 0,35$) (niveau 2).

En outre, dans les larges études randomisées contrôlées comparant différentes durées de traitement anticoagulant, aucun de ces facteurs, à l'exception du SAPL, n'a été identifié comme facteur indépendant du risque de récurrence TE. De plus, le RR conféré par ces FBR est souvent inférieur à 1,5, nettement inférieur au risque lié à l'âge ou au caractère idiopathique de la MTEV (Tableau 4).

Enfin, en dehors de l'interaction classique gène-gène des déficits ou polymorphismes connus, d'autres caractéristiques, par exemple le groupe sanguin érythrocytaire ABO, ont un rôle important pour pondérer ou augmenter le risque. Cela explique en partie la pénétrance variable de ces anomalies entre les familles et au sein d'une même famille et la limite d'une interprétation simple des résultats d'une recherche de FBR.

Polymorphismes FVL et FIIG20210A

Toutes les études randomisées contrôlées ainsi que la majorité des études de cohortes prospectives et rétro-

spectives portant sur de larges effectifs ne mettent pas en évidence d'association entre les polymorphismes FVL et FIIG20210A hétérozygotes isolés et un risque accru de récurrence TE [17,19,46,47,49-51,53-57,62] (niveau 1). Dans la Leiden Thrombophilia Study (LETS) [57], étude prospective de cohorte, le risque de récurrence conféré par le FVL est de 1,3 [0,8-2,1] et par le FIIG20210A de 0,7 [0,3-2]. Dans une méta-analyse récente [60], l'impact de ces polymorphismes sur le risque de récurrence a en revanche été rapporté (RR : 1,4 [1,1-1,8] pour le FVL et de 1,7 [1,3-2,3] pour le FIIG20210A). Néanmoins, ce travail repose sur des études hétérogènes, ne porte pas sur des données individuelles et ne prend pas en compte le rôle d'autres facteurs potentiels de récurrence. Dans un essai randomisé contrôlé, Ridker et al. [46] se sont intéressés au suivi des patients ayant une MTEV « idiopathique », qu'il s'agisse de premiers épisodes ou de récurrences. Après une première phase de traitement (médiane de 6,5 mois) par AVK à doses thérapeutiques conventionnelles (INR entre 2 et 3), les patients ont ensuite reçu soit un placebo soit un traitement par AVK à dose réduite (INR entre 1,5 et 2). Sur une moyenne de suivi de 4,3 ans, la réduction du risque de récurrence dans le groupe de traitement actif est de 60 % dans le groupe sans, et 75 % dans le groupe avec facteur biologique de risque (NS) (niveau 1).

En revanche, lorsqu'il existe plusieurs FBR, FVL hétérozygote plus autre (polymorphisme ou déficit) ou double hétérozygotie FVL ou FIIG20210A ou homozygote FVL ou FIIG20210A, le risque de récurrence TE veineux est significatif [48,50,51,53,55,57] (RR pour plus d'un facteur biologique de risque 1,6 [1-2,7]) (niveau 2) et peut faire envisager une adaptation de la durée du traitement anticoagulant [63].

Déficit en antithrombine, protéine C et protéine S

S'agissant de facteurs biologiques héréditaires rares tels que les déficits en AT, PC ou PS, plusieurs études prospectives sont disponibles, rapportant des risques relatifs de récurrence entre 1,4 et 1,8 [23,26,40,57]. Dans la cohorte prospective de Baglin et al. [23], le RR de récurrence était de 1,8 [0,3-10,8] en présence d'un déficit en PC, 1 [0,3-3] en cas de déficit en PS, tandis que le risque de récurrence était de 2,6 [0,8-8,8] en présence d'un déficit en AT (niveau 2). Dans la LETS [57], le risque est à la limite de la significativité pour les déficits en inhibiteurs (HR : 1,8 [0,9-3,8]) (niveau 2).

Ces études ont cependant des limites importantes. En raison de la faible prévalence des déficits et par conséquent d'un nombre très limité d'évènements au cours du suivi, il est difficile de conclure à l'absence d'effet de tels déficits sur le risque de récurrence. Ainsi les deux cohortes [23,57], de 570 et 474 patients, ne comportaient respectivement que 40 et 25 cas de déficit en inhibiteur AT, PC, PS. L'étude EPCOT a spécifiquement étudié le risque de récurrence chez 180 patients issus d'un contexte familial avec facteurs biologiques de risque connus et sans traitement anticoagulant au long cours. Après six ans de suivi, l'incidence annuelle de récurrence globale a été de 5 % [26]. Le risque de MTEV le plus élevé est retrouvé chez les hommes porteurs d'un déficit en inhibiteurs (incidence de 10,5 % par an [3,9-22,9 %] pour les déficits en PS, 10,8 % par an [4-23,4 %] pour les déficits en PC, 11,6 % par an [2,4-33,9 %] pour les déficits en AT) et chez les femmes uniquement en présence de déficit en AT (incidence 9,5 %

par an [2-27,8 %]) (niveau 2). Des résultats identiques ont été retrouvés dans la cohorte rétrospective de Brouwer et al. [64] (niveau 4). Sur une période de suivi de 4,6 ans, l'incidence annuelle de récurrence après premier événement est de 8,4 % [5,8-11,7 %] pour les déficits en PS, 6 % [3,9-8,7 %] pour PC et 10 % [6,1-15,4 %] pour AT par rapport à un taux de récurrence estimé à 1 % [0,03-5,5 %] parmi des patients sans déficits. Dans cette cohorte, le risque de récurrence est augmenté en cas des autres FBR associés, ainsi qu'en cas de premier épisode non provoqué (Tableau 4). Cela pourrait inciter à rechercher ces FBR en cas de MTEV non provoquée pour individualiser au mieux les différentes stratégies thérapeutiques [65].

Enfin, la caractéristique des déficits en inhibiteurs n'est jamais précisée. Les différents types de déficit, par exemple déficit quantitatif en AT et déficit de type IIHBS, qui confèrent un risque très différent, sont amalgamés et rendent difficile l'appréciation du risque.

Ainsi le risque de récurrence lié aux déficits en inhibiteur est augmenté et ces déficits peuvent être des facteurs de risque de récurrence importants, qui peuvent faire envisager une adaptation de la durée du traitement anticoagulant [8,63].

Élévation du FVIII et hyperhomocystéinémie

Une augmentation importante de la concentration plasmatique de facteur VIII, en général définie au-delà du 90^e percentile, a été associée à un risque accru de MTEV récidivante (Tableau 5). Dans l'étude cas-témoin de Kraaijenhagen et al. [66], la prévalence d'une concentration de FVIII supérieure à 175 % est respectivement de 10 % [4-21 %], 19 % [10-30 %] et 33 % [22-47 %] dans le groupe témoin, 1^{er} épisode de MTEV et MTEV récidivante (niveau 3). Dans cette même étude, l'augmentation du risque de récurrence a également été estimée à 24 % [11-38 %] pour chaque augmentation de 10 % de la concentration de FVIII. Dans l'étude de Tirado et al. [67], une concentration de FVIII au-delà du 90^e percentile confère également un risque élevé de récurrence (RR : 2,3 [1,3-4,1] (niveau 3). Quatre études se sont plus spécifiquement intéressées à la relation entre les concentrations de FVIII et le risque de récurrence à l'arrêt du traitement [57,68-70] (niveau 2). Dans l'étude de Kyrle et al. [68], 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 à la 90^e percentile, le RR de récurrence, après ajustement, est de 6,7 [3,0-14,8]. Des résultats identiques ont été rapportés par Cristina et al. [69], RR : 5,4 [1,8-16,8]. Cosmi et al. [70] ont également étudié la récurrence de MTEV à l'arrêt du traitement anticoagulant. Une concentration de FVIII supérieure à 242 % 30 jours après l'arrêt est associée à un RR de récurrence de 4,5 [1,7-12,2]. À l'inverse, Christiansen et al. [57], pour un seuil différent (> 166 %) ne détectent pas une telle association (1,3 [0,8-2,1]). Au travers de ces études observationnelles, il semble donc exister une relation entre la concentration plasmatique de FVIII et le risque de récurrence. En revanche, il n'existe aucun essai randomisé contrôlé comparant différentes durées de traitement anticoagulant sur la base des concentrations de FVIII. De plus, le seuil de FVIII induisant un risque est variable en fonction des

études. 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.

S'agissant de l'Hhcy, son rôle sur le risque TE repose au départ sur la description des homocystinuries, pathologies sévères dues à des déficits enzymatiques affectant le métabolisme de l'hcy. 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 [71]. Ces tableaux d'homocystinurie constitutionnelle s'accompagnent d'une Hhcy sévère (supérieure à 100 µmol/L). À partir de ces observations, il a été envisagé qu'une augmentation modérée des taux plasmatiques d'hcy pouvait être un facteur de risque de thrombose. Dans une étude cas-témoin, une concentration plasmatique d'hcy supérieure au 95^e percentile (18,5 µmol/L) confère un RR de MTEV de 2,5 [1,2-5,2] [72] (niveau 3). Ce risque a été confirmé par une première méta-analyse de dix études cas-témoins (RR : 2,5 [1,8-3,5] [73]. Ces données ont été confortées par une seconde méta-analyse de la même équipe, incluant 24 études cas-témoins rétrospectives et trois prospectives et rapportant, pour les études prospectives, un RR : 1,3 [1- 1,6] pour une augmentation de 5 µmol/L d'hcy plasmatique totale [74] (niveau 3). Néanmoins, l'interprétation des résultats est parfois délicate. Les différentes études incluses dans la méta-analyse rapportent des RR sur la base de différentes définitions de cut-off (comparaison de quartiles, estimation de risque sur une augmentation relative de concentration...). Il existe une hétérogénéité significative des résultats des études rétrospectives, qui n'est pas retrouvé dans les études prospectives mais dont la puissance reste néanmoins faible. D'ailleurs, dans la récente étude prospective cas-témoin HUNT 2 [75] qui s'est intéressée au risque thrombotique conféré par l'Hhcy (> 95^e percentile) dans la population générale (cohorte suivi sur 7 ans), le risque est faible (RR : 1,5 [0,9-2,3]), prédictif d'un premier événement uniquement chez les hommes (RR : 2,2 [1,2-3,9]).

En ce qui concerne le risque de récurrence TE lié à l'Hhcy (Hhcy), les résultats sont contradictoires (Tableau 5). Dans l'étude prospective de cohorte AUREC, Eichinger et al. [76] rapportent un risque significatif de récurrence sur une période de 24 mois après arrêt du traitement anticoagulant (RR : 2,7 [1,3-5,8]) pour des concentrations supérieures au 95^e percentile (niveau 2). Cette étude a été étendue à une population plus large de 602 patients victimes d'un premier épisode idiopathique. Les patients ont été stratifiés par rapport au 75^e percentile (les cut-off étant différents chez les hommes : 10,9 µmol/L et les femmes : 9,5 µmol/L). Deux ans après arrêt du traitement anticoagulant, la probabilité de récurrence est plus importante parmi les patients ayant une Hhcy (17,7 % [11,1-24,2 %] versus 7,6 % [5,1-10,1 %] (RR : 1,6 [1-2,4]). Ce RR reste significatif après ajustement sur les autres FBR dont le FVIII [77] (niveau 2). Au contraire, la LETS ne détecte pas d'effet de l'Hhcy sur le taux de récurrence (RR : 0,9 [0,5-1,6] [57] (niveau 2). Cette étude n'est cependant pas homogène car les seuils d'hcy des différents centres participants sont variables (16,7, 19,8 et 20,3 µmol/L).

La correction de l'Hhcy modérée par l'administration d'une vitaminothérapie pour réduire le risque de récurrence

TE a fait l'objet de deux essais randomisés contrôlés versus placebo. Dans l'étude VITRO [78] (niveau 1), le seuil d'hcy était fixé au 75^e percentile ($> 12,6 \mu\text{mol/L}$). L'étude de Ray et al. [79] est nichée dans l'étude HOPE 2, la concentration moyenne d'hcy est de $11,5 \mu\text{mol/L}$. Dans les deux études, l'administration de cocktails vitaminiques B9, B6, B12 permet une réduction des concentrations plasmatiques d'hcy (de 20 à 40 %), mais est sans effet sur la récurrence des événements TE (1 [0,7-1,5] [79] ; 0,8 [0,6-1,3] [78]).

Comme pour le FVIII, il n'existe aucun essai randomisé contrôlé comparant différentes durées de traitement anticoagulant sur la base des concentrations d'hcy. Au vu de ces résultats, l'intérêt de la détermination du taux plasmatique d'hcy dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, en vue de la détection d'Hhcy sévère ou éventuellement d'homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie TE chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique.

Syndrome des anticorps antiphospholipides

Trois études, basées sur l'analyse rétrospective de cohortes, laissent supposer que le risque de récurrence TE, tant artériel que veineux, est majeur en présence d'anticorps APL chez un sujet symptomatique (c'est-à-dire ayant un SAPL) et nécessite une anticoagulation au long cours [80-82] (niveau 4). Deux études randomisées et une étude de cohorte prospective indiquent que la persistance de la présence d'anticorps anticardiolipide (aCL) [19,83] ou d'anticoagulant lupique [50] est associée à un risque deux fois plus élevé de récurrence TE, ainsi qu'à une mortalité plus importante, après arrêt du traitement anticoagulant (niveau 1). Ainsi, sur une période de suivi de quatre ans, la persistance à six mois après le premier événement TE d'aCL confère un taux de récurrence de 29 % versus 14 % en l'absence ($p < 0,01$) [78] (niveau 1), ainsi qu'une mortalité accrue (15 % versus 6 %) chez ces patients. De plus, parmi les patients ayant des aCL et une récurrence TE, aucun n'a présenté de nouvel épisode de MTEV pendant le traitement AVK versus 20 % parmi ceux traités uniquement sur une période de six mois [83]. Cet effet n'a cependant pas été retrouvé à dix ans de suivi [39].

Les bénéfices et les risques d'un traitement anticoagulant d'intensité augmentée ont été évalués dans une étude randomisée contrôlée incluant uniquement des patients ayant présenté au moins un épisode de MTEV ou de thrombose artérielle, en association avec un SAPL [84]. Sur 2,7 ans de suivi moyen, le risque d'une récurrence thrombotique artérielle ou veineuse n'est pas statistiquement différent selon que les patients ont reçu un traitement par AVK avec un INR entre 3,1 et 4 ou avec un INR conventionnel entre 2 et 3 (niveau 1). Aucune différence en termes de complication hémorragique n'a été mise en évidence non plus. Cette étude, confortée par les résultats de l'étude européenne WAPS [85], confirme qu'un INR entre 2 et 3 constitue la zone thérapeutique de choix pour le traitement par AVK au long cours d'un premier épisode de MTEV dans le contexte de SAPL (niveau 1) (Tableau 6).

Synthèse et recommandations

1. Le paramètre déterminant et indépendant du risque de récurrence TE veineux est l'existence ou non d'un facteur de risque initial (niveau 1). Le caractère non provoqué de la MTEV induit une majoration du risque supérieure à celle des FBR (niveau 2).

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

2. L'incidence de la MTEV, ainsi que le risque de récurrence, augmente de manière indépendante avec l'âge (niveau 2). La présence de FBR ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'événement TE au-delà de 60 ans (niveau 2).

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

3. Le risque de récurrence conféré par les facteurs biologiques de risque est modéré comparé au caractère idiopathique de la MTEV (niveau 2). Ce risque de récurrence semble nul pour les FVL et FIIG20210A hétérozygotes isolés (niveau 1), réel en cas de SAPL et mal défini mais probable pour les déficits en inhibiteurs, FVL ou FIIG20210A homozygotes ou FBR combinés (niveau 2).

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

- *en cas de MTEV non provoquée, il est recommandé d'effectuer une recherche de FBR (grade C),*
 - *en cas de MTEV survenue après circonstances déclenchantes majeures (grade B) et en l'absence de famille informative (grade C), la recherche de FBR ne doit pas être systématiquement effectuée.*
4. En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de restreindre, en pratique clinique, les explorations de laboratoire au diagnostic de déficits en inhibiteurs, AT, PC, PS, aux 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 FBR peut renforcer la décision d'un traitement de longue durée dès le premier épisode de MTEV idiopathique. L'intérêt de la détermination du taux plasmatique d'hcy dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, en vue de la détection d'Hhcy sévère ou éventuellement d'homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie TE chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsque celle-ci s'accompagne d'un tableau neurologique (grade C). L'intérêt de la détermination de la concentration plasmatique du FVIII dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain.
 5. En dehors des mesures des concentrations des PC et PS, l'exploration de première intention sera envisagée même pendant le traitement par AVK, si les résultats de

celle-ci sont susceptibles d'influencer la durée du traitement (accord professionnel). Une attention particulière devra être portée à l'interprétation des résultats.

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

La connaissance de FBR chez un patient ayant déjà présenté une MTEV modifie-t-elle l'attitude à adopter en cas d'exposition future à une circonstance à risque TE ?

Contraception

La CO estroprogestative est un facteur de risque établi de MTEV. Il existe une interaction démontrée entre facteur biologique de risque et CO estroprogestative pour le risque TE veineux [86].

La prise d'une CO estroprogestative, quelle que soit sa galénique, est contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent personnel de MTEV, quel que soit leur statut vis-à-vis des principaux facteurs biologiques de risque connus (niveau 1).

Chez une femme ayant un antécédent de MTEV, les données limitées issues d'études observationnelles [87,88] suggèrent qu'une contraception par progestatif seul puisse être utilisée, y compris en présence de facteur biologique de risque (niveau 3).

Ainsi, l'existence (ou non) de facteur biologique de risque ne change en rien l'attitude clinique à adopter dans le cadre de la prescription d'une CO chez une patiente ayant un antécédent de MTEV.

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Comme pour la contraception estroprogestative, la prise d'un THS utilisant des œstrogènes par voie orale est contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent de MTEV, quel que soit leur statut vis-à-vis des facteurs biologiques de risque connus.

L'essai randomisé de Hoibraaten et al. [89] a montré un risque très important de récurrence TE chez des femmes ayant un antécédent de MTEV et traitées par THS avec estradiol par voie orale : l'incidence de la récurrence TE était de 8,5/100 patients-années sous THS contre 1,1 sous placebo (niveau 1). Dans cet essai, une recherche systématique de facteur biologique de risque était réalisée (FVL, FIIG20210A, anticorps anticardiolipides, AT, PS, PC) [90]. Toutes anomalies confondues, la présence de facteur biologique était associée à un risque significativement accru de récurrence (sur 8 récurrences : 5 avaient un facteur biologique de risque, majeur pour 3 d'entre elles ; 2 patientes avec anticorps anticardiolipides et 1 avec un FVL homozygote). Tout au plus, l'existence de facteur biologique de risque pourrait constituer, sous réserve du caractère limité des données disponibles, un facteur de risque supplémentaire de récurrence en cas de THS (œstrogène

per os) chez une patiente ayant un antécédent de MTEV (niveau 4).

Grossesse

Trois études ont principalement étudié ce problème (Tableau 7). Dans l'étude de Brill-Edwards et al. [91], le risque de récurrence TE au cours de la grossesse et durant le post-partum a été étudié au sein d'une cohorte de 125 femmes enceintes ayant un antécédent de MTEV. Dans cette étude, les femmes ayant un facteur biologique de risque déjà connu ont été exclues. Trois femmes ont présenté une récurrence au cours de la grossesse, soit un risque de récurrence de 2,4 % (niveau 2). Le risque de récurrence a été estimé chez les patientes avec un antécédent provoqué et sans thrombophilie à 0 % [0-8 %], par rapport aux femmes avec un antécédent idiopathique ou une thrombophilie (5,9 % [1,2-16,2 %]). Dans l'étude rétrospective de Pabinger et al. [92], 159 femmes ayant eu une grossesse ou plus après un antécédent TE veineux ont été étudiées. Parmi elles, 109 n'ont pas reçu de prophylaxie au cours de leurs grossesses ultérieures. Chez ces 109 femmes, l'antécédent TE était expliqué par un facteur de risque majeur transitoire pour 22 d'entre elles. Soixante-douze d'entre elles prenaient une contraception au moment de cet épisode et 15 d'entre elles n'avaient aucun facteur de risque identifié. Huit des 197 grossesses chez les 109 femmes n'ayant pas reçu de prophylaxie se sont compliquées d'événements TE veineux (risque cumulé à 9 mois de 6,2 %). La présence de facteur biologique de risque n'était pas associée à un risque accru de thrombose (niveau 4). En revanche, la prise d'une contraception au moment de l'épisode antérieur semblait associée au risque. Elle était retrouvée chez sept des huit femmes ayant récidivé, soit un risque de récurrence de 9,7 % (7/72) parmi les femmes qui utilisaient une contraception au moment de leur antécédent TE contre 1/37 (2,7 %) pour le reste du collectif. Dans une autre étude du même type [93], portant sur 155 grossesses chez 88 femmes ayant un antécédent de thrombose, le risque de récurrence au cours de la grossesse était similaire, 5,8 % [3-10,6 %]. À nouveau, il n'y avait pas d'association entre la présence de facteur biologique de risque et le risque de récurrence, alors que ce risque variait en fonction des caractéristiques du premier épisode : le risque de récurrence était nul quand l'antécédent était provoqué (0/36) et de 7,5 % [4-13,7 %] quand l'antécédent était idiopathique ou survenu au cours d'une précédente grossesse ou de la prise d'une contraception estroprogestative (niveau 4). Les mêmes conclusions sont apportées par le registre « Anglo-Irlandais » prospectif de suivi de MTEV durant la grossesse publié en 2007. Parmi les 126 femmes incluses, 16 femmes (13 %) avaient un antécédent TE : 15 avaient précédemment thrombosé sous CO ou lors d'une grossesse, une avait un antécédent idiopathique [94].

Le risque de MTEV conféré par les FBR au cours de la grossesse est ainsi mal connu. Néanmoins, les consensus les plus récents, l'American College of Obstetrics and Gynecology [95] et l'ACCP [96] intègrent dans la classification du risque et donc la conduite thérapeutique, ces FBR. Il en est de même de la conférence de consensus française, et les recommandations de la Sfar/Anaes 2005 [97] (que nous reproduisons ici) :

« Le statut de thrombophilie permet de classer les femmes en niveau de risque, duquel découlera l'attitude préventive ou thérapeutique adaptée :

- Risque majeur**
- Antécédent de MTEV multiples
 - Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie
- Risque élevé**
- Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé
 - Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants :
 - déficit en AT, SAPL
 - FVL ou FIIG20210A homozygote
 - anomalies hétérozygotes combinées (surtout FIIG20210A + FVL)
 - Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement estrogénique
- Risque modéré**
- Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur
 - Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus)
 - Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si :
 - déficit en AT, SAPL
 - FVL ou FIIG20210A homozygote
 - anomalies hétérozygotes combinées (surtout FIIG20210A + FVL)
 - Césarienne en urgence
 - Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée
 - Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible
- Risque faible**
- Aucun facteur de risque
 - ou présence de < 3 facteurs suivants :
 - âge supérieur à 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA
 - facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité supérieure à quatre, prééclampsie, allitement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.)
 - maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)

Dans ces trois consensus, la mise en évidence d'un FBR au décours d'une MTEV définit au moins un risque modéré. La présence d'un FBR « majeur » (déficit en AT, SAPL, FVL ou FIIG20210A homozygote ou FBR combinées, notamment FVL + FIIG20210A hétérozygotes) définit un risque élevé à majeur.

Chirurgie

Même en l'absence d'étude récente, un antécédent de MTEV semble constituer un facteur de risque de thrombose

postopératoire. Dans les recommandations Sfar 2005 et ACCP [98], l'antécédent de MTEV fait progresser en général d'une catégorie de risque :

- de « faible » à « modéré » pour les moins de 40 ans ;
- de « modéré » à « élevé » pour les patients de 40 à 60 ans ;
- de « élevé » à « très élevé » si d'autres facteurs de risque sont présents (cancer) ;
- pas de modification pour les prothèses de hanche ou de genou, pour la fracture de hanche ou pour les traumatismes majeurs qui sont de toute façon classés en risque très élevé.

Parmi les 629 patients de la cohorte de Lindhal et al. [99] ayant un antécédent de MTEV et soumis à une prothèse de hanche ou de genou, l'existence chez ces patients d'une résistance à la PC activée ne constitue pas un facteur de risque de récurrence de MTEV symptomatique postopératoire (RR : 1,5 [0,8-2,7]). Ces données ont été confirmées dans deux autres études [61,100] (niveau 2) (Tableau 8).

Synthèse

En dehors de la grossesse (situation dans laquelle les données restent cependant contradictoires), la connaissance d'un FBR ne semble pas avoir d'impact spécifique sur la prise en charge lors d'une exposition à une situation à risque des patients ayant déjà eu un épisode de MTEV (niveau 2).

Faut-il proposer une recherche de FBR en cas de TVS ou de TVP distale ?

Thromboses veineuses superficielles

Deux questions sont abordées (Tableau 9) :

- les facteurs biologiques de risque sont-ils fréquents dans les TVS ?
- la mise en évidence d'un facteur biologique de risque a-t-elle un impact sur le traitement des TVS ?

Engesser et al. [101] ont étudié 136 membres de 12 familles avec déficit en PS, dont 71 personnes présentaient un déficit. Des thromboses veineuses ont été trouvées chez 39 patients (55 %), récurrentes dans 77 % des cas. Les évènements étaient une TVP dans 74 %, une TVS dans 72 % et une EP dans 38 %. Ce travail suggère que dans les déficits en PS, les TVS sont aussi fréquentes que les TVP (niveau 4).

Pabinger et al. [102] ont rétrospectivement étudié 237 patients issus de 71 familles avec déficits en inhibiteurs recensés dans huit laboratoires d'hémostase. Soixante-neuf patients issus de familles déficitaires en AT, 86 de familles déficitaires en PC et 75 de familles déficitaires en PS ont ainsi été étudiés. Les TVS étaient aussi fréquentes que les TVP dans les déficits en PC (59 % versus 54 %) et S (68 % versus 63 %) et moins fréquentes que les TVP dans les déficits en AT (44 % versus 89 %). La survenue d'au moins deux épisodes de TVS a été enregistrée chez 10 % des patients avec déficit en AT, 21 % des déficitaires en PC et 32 % des déficitaires en PS (niveau 4).

À partir d'une série hospitalière de 3714 examens par échodoppler des veines des membres inférieurs, Hanson et al. [103] ont étudié 32 patients consécutifs avec TVS. Les

patients avec TVP associée ou avec cancer ont été exclus et 17 patients ont été retenus. Le bilan biologique à la recherche de facteur biologique de risque a été effectué au moment du diagnostic de l'épisode TE et répété au moins cinq mois après l'évènement. Dix patients (59 %) avaient un facteur biologique de risque, dont seulement 6 (35 %) avaient toujours un bilan anormal à cinq mois (2 déficits en AT, 1 déficit en AT et PS, 1 déficit en PS associé à une résistance à la PC activée et 1 déficit isolé en PS) (niveau 4).

Dans ces études, aucune information n'est disponible sur l'existence ou non de varices chez les patients ayant présenté une TVS.

De Moerloose et al. [104] ont effectué une étude cas-témoin (non appariés) chez 112 patients consécutifs avec TVS et 180 donneurs de sang. Les polymorphismes FVL et FIIG20210A ont été trouvés dans 14 et 3,6 % des cas respectivement (OR : 2,5 et 3,3), non significatif après ajustement au poids. Le surpoids était aussi associé au risque de TVS (OR : 2,8) (niveau 3). Dans cette étude, la prévalence du FVL était plus importante chez les patients ayant présenté une TVS sur veine saine que sur veine variqueuse (RR : 3,7 [1,1-13,1], $p = 0,03$).

Martinelli et al. [105] ont étudié 63 patients avec un premier épisode de TVS en excluant ceux qui avaient une TVS sur veines variqueuses, ceux qui étaient atteints de cancer ou de maladie auto-immune. Cinq cent trente-sept témoins sains ont été inclus. Les facteurs biologiques de risque étaient plus fréquents chez les patients, RR pour les TVS de 6,1 [2,6-14,2] pour le FVL, 4,3 [1,5-12,6] pour le FIIG20210A et de 12,9 [3,6-46,2] pour les déficits en inhibiteurs. Les OR ne changeaient pas significativement lorsque seuls les 43 patients avec TVS comme unique manifestation de thrombose étaient considérés (niveau 3).

De Godoy et al. [106] ont inclus 45 patients avec au moins deux épisodes de TVS comparés à 100 donneurs de sang sains. Il a trouvé des anticorps anticardiolipides chez 33 % des patients et 7 % des témoins ($p < 0,05$) (niveau 3). Cette étude a des limites méthodologiques : les seuils de positivité sont bas (12,5 UMPL pour les IgM), la positivité est trouvée en IgM essentiellement (15 patients/18) et il n'y a pas de répétition du test à distance. Dans son second travail, De Godoy et al. [107] ont mesuré l'activité de la PS chez 36 patients ayant présenté au moins deux épisodes de TVS et trouvé 5,5 % de déficits en PS chez ces patients (niveau 4). Là encore, la répartition veine variqueuse ou non n'est pas connue.

Schonauer et al. [108] ont étudié le devenir de 615 patients ayant eu un premier épisode de MTEV suivi pendant 30 mois en moyenne. Il a noté 45 TVS (7,3 %) dont 12 (27 %) ont eu aussi une récurrence de TVP. Parmi les 570 patients qui n'ont pas eu de TVS, 67 (12 %) ont eu une récurrence de MTEV. L'élévation du facteur VIII était un facteur prédictif indépendant de TVS (RR : 2) et la survenue d'une TVS était un facteur prédictif du risque de MTEV (RR : 2,1) (niveau 2).

Caprini et al. [109] ont étudié 166 patients avec TVP ou TVS. Une TVS était présente chez 39 patients dont 14 (36 %) présentaient un FBR (versus 42 % pour les TVP distales et 61 % pour les TVP globalement). Ces 14 patients présentaient soit un FVL ($n = 5$), un FIIG20210A ($n = 3$), un déficit en PC ($n = 1$), un déficit en PS ($n = 1$), un anticoagulant circulant lupique ($n = 1$) et des anticorps anticardiolipides IgA ($n = 1$) (niveau 4).

Synthèse

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

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

Recommandations

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

Thromboses veineuses profondes (TVP) distales

Deux questions sont abordées (Tableau 9) :

- les FBR sont-ils fréquents dans les TVP distales ?
- la mise en évidence d'un FBR a-t-elle un impact sur le traitement des TVP distales ?

L'étude rétrospective de pratique de Caprini et al. [109] s'est intéressée aux résultats des explorations biologiques effectuées au cours d'une consultation d'hémostase. Sur 166 bilans recensés, 44 patients avaient une TVP dont 27 (61 %) avaient un FBR. Curieusement, les 11 patients avec TVP « provoquée » avaient tous un FBR. Sur 12 TVP sous-poplitées, 5 patients (42 %) avaient un FBR, dont FVL ($n = 1$), Hhcy ($n = 2$) et anticoagulant circulant de type lupique ($n = 2$) (niveau 4). En revanche, l'auteur ne précise pas si cet anticoagulant circulant était stable dans le temps et répondait à la définition du SAPL.

Récemment, Martinelli et al. [110] ont rapporté une série rétrospective de 402 patients avec MTEV dont 115 avec FVL, 87 avec mutation FIIG20210A et 200 sans FBR. En comparant ces trois populations de patients, cette étude a trouvé 6 % de TVP distales chez les patients avec FVL, 7 % de TVP distales chez les sujets avec FIIG20210A et 16 % chez les sujets sans FBR. Cette étude suggère une moindre fréquence des FBR dans les TVP distales (niveau 4). Huisman et al. [111] rapportent des résultats contradictoires puisqu'il note une fréquence augmentée du FVL lors de TVP distales par rapport aux TVP proximales (niveau 4).

Ces études rétrospectives, portant sur des populations sélectionnées, n'amènent que des preuves limitées mais sont en faveur d'une moindre prévalence des FBR en cas de TVP distale par rapport aux TVP proximales. Enfin, le problème de la nécessité du traitement par anticoagulants des TVP distales reste entier [112].

Synthèse

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

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

Recommandations

En l'absence de donnée claire sur la nécessité de traitement anticoagulant dans cette localisation (et donc de son ajustement éventuel), la recherche d'un FBR n'est pas recommandée chez les patients présentant un premier épisode de TVP distale (grade C). Toutefois, cette recherche pourra être réalisée dans certains cas particuliers, notamment si une forte prévalence de FBR à fort risque de récurrence est attendue (exemple des patients lupiques où la fréquence des anticorps APL est élevée) ou en cas de thromboses récidivantes non provoquées (≥ 2) dont le premier épisode est survenu avant 60 ans (accord professionnel).

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

La recherche de FBR est envisagée chez les apparentés asymptomatiques d'un parent de premier degré ayant présenté une MTEV (cas index), premièrement, avec FBR connu, mise en évidence chez le cas index ; deuxièmement, sans facteur biologique de risque familial connu, soit parce que la recherche n'a pas été effectuée chez le parent ayant thrombosé (décès, refus, indication non retenue, etc.), soit parce que cette exploration s'est avérée normale.

La connaissance du statut des apparentés n'a de réel intérêt que si la prise en compte des FBR modifie la prise en charge de l'individu asymptomatique par rapport au risque de MTEV. L'analyse suivante est limitée au risque de MTEV et non aux complications obstétricales. Seuls les déficits en AT, PC et PS ainsi que le FVL et FIIG20210A seront pris en compte dans cette discussion (Tableau 10).

On rappelle que la recherche de mutations génétiques répond à des règles précises du code de santé publique (J.O. du 23 juin 2000).

Risque thrombotique des apparentés

L'appréciation du risque thrombotique des apparentés est souvent difficile et ne peut reposer que sur la seule connaissance des facteurs biologiques de risque éventuellement mis en évidence dans une famille. En effet, la pénétrance des déficits est variable d'une famille à l'autre et l'expression clinique d'un même déficit ou polymorphisme au sein d'une même famille est également variable.

L'appréciation du risque thrombotique chez les apparentés soulève deux questions :

- lorsqu'un FBR héréditaire est identifié chez le cas index, le risque de MTEV chez les apparentés asymptomatiques porteurs du même FBR est-il supérieur à celui des apparentés sans FBR décelable ?
- lorsqu'aucun FBR n'est décelable chez le cas index, quel est le risque de MTEV chez les apparentés de premier degré ?

Au sein d'une famille, lorsqu'un FBR génétique est détecté chez le cas index, le risque de MTEV chez les apparentés au premier degré porteurs du même FBR est trois fois plus élevé (déficits AT, PC, PS et double hétérozygotie) que chez les apparentés non porteurs de ce FBR [113,114]. Cela semble également vrai pour les polymorphismes FVL et FIIG20210A.

Dans l'étude de Couturaud et al. [115], portant sur 1916 membres de famille au premier degré de patients ayant un premier épisode de MTEV idiopathique, la prévalence de MTEV chez les apparentés est similaire que les cas index soient porteurs du polymorphisme FVL ou FIIG20210A ou non (OR ajusté 1,5, $p = 0,09$). En revanche, dans cette étude, le facteur majeur prédictif du risque familial de MTEV est l'âge de survenue de la MTEV idiopathique chez les cas index : chez les apparentés de cas index ayant une MTEV idiopathique avant 45 ans, le risque de MTEV est trois fois plus élevé que chez les apparentés de cas index ayant une MTEV idiopathique après 71 ans (OR : 3,3 $p < 0,001$) (niveau 2). Enfin, au sein des familles présentant un FVL ou FIIG20210A, les apparentés n'ayant pas le polymorphisme ont un risque de MTEV supérieur à la population générale [113,114,116].

Finalement, lorsqu'un FBR est identifié chez le cas index, il est possible de dépister par la biologie les apparentés « à risque » porteurs du même facteur de risque. Toutefois, l'efficacité des éventuelles mesures préventives qui pourraient être proposées est incertaine. De plus, l'absence de FBR chez le cas index n'élimine pas un risque accru chez les apparentés, en particulier lorsque l'épisode de MTEV du cas index est idiopathique. Le rôle de certains paramètres, comme l'âge, apparaît déterminant.

Il est rappelé que dans le cadre des études familiales, l'appréciation du risque chez les apparentés doit prendre en compte le caractère informatif de la famille, définie comme deux apparentés de premier degré avec MTEV. Celui-ci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un FBR (niveau 2).

Étude familiale lorsqu'un facteur biologique de risque est identifié chez le cas index

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

Deux études prospectives se sont intéressées à l'incidence des événements chez des apparentés au premier degré en cas de déficit en inhibiteur.

Sanson et al. [13] ont mené une étude prospective d'une cohorte de 208 individus asymptomatiques présentant un déficit en inhibiteurs, AT (excepté les variants IIHBS), PC et PS. Sur la période d'observation, l'incidence globale de MTEV est de 1,5 % par an [0,7-2,8 %] (niveau 2). L'incidence des épisodes spontanés était plus importante que celle de la population générale, 0,8 % par an [0,3-1,9 %], mais reste relativement faible en valeur absolue (déficit en AT, $n = 5$; déficit PC, $n = 2$; déficit PS, $n = 2$). En revanche, 10 % des situations à risques se compliquent d'un épisode de MTEV. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude EPCOT [13] où l'incidence annuelle de première TVP la plus

importante était observée chez les déficitaires en AT (1,7 % par an) et la plus faible chez les porteurs du FVL (0,1 % par an) (niveau 2).

L'étude rétrospective de Brouwer et al. [10] retrouve, sur une période de suivi de 16 ans, une fréquence d'évènements MTEV de 29, 31 et 33 % pour des apparentés déficitaires respectivement en PS, PC et AT comparé à 6, 2 et 0 % pour des apparentés non déficitaires. Cinquante-deux pour cent des évènements chez les apparentés surviennent lors d'exposition à des facteurs de risque identifiés, donc potentiellement évitables (incidence annuelle : 1,32 [0,7-2,3]) en cas de facteurs surajoutés versus 0,5 [0,01-2,8] pour 100 patients-an). La combinaison chez un même apparenté asymptomatique de plusieurs FBR augmente l'incidence des évènements de plus de huit fois (Tableau 10).

Enfin, le FVL homozygote est associé à une augmentation du risque de MTEV de 13 fois [5,2-32,8] chez les apparentés du premier degré [38].

Recommandations

Le risque thrombotique souvent considéré comme particulièrement élevé d'un déficit en AT incite à la recherche de ce déficit chez les apparentés asymptomatiques (grade B). Cela doit être modulé par le type même de déficit en AT (le risque faible conféré notamment par le type IIbHBS rend dans ce cas discutable l'étude familiale).

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

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

En revanche, les avis sont divergents concernant l'utilité d'une étude familiale en cas de FVL ou FIIG20210A hétérozygote. En effet, de nombreuses études cas-témoins ont été effectuées pour déterminer le risque annuel de MTEV chez les apparentés de cas index porteurs du FVL [38,114,117-120] (niveau 3). Les résultats sont variables d'une étude à l'autre. Simioni et al. [120] montrent une incidence annuelle de MTEV de 0,1 % [0,003-0,6 %] chez les apparentés sans FVL et de 0,7 % [0,3-1,3 %] chez les apparentés avec FVL (niveau 2). Dans l'étude de Martinelli et al. [121] (niveau 3) le RR de MTEV est ainsi de 2,9 [1,5-5,7] chez les apparentés avec FVL hétérozygote, 2 [0,8-4,8] chez les apparentés avec FIIG20210A hétérozygote, 6,6 [2,4-17,3] chez les apparentés avec FVL et FIIG20210A hétérozygote. Dans cette étude, l'incidence annuelle absolue de MTEV reste faible, de 0,066 % chez les apparentés sans FVL ni FIIG20210A [0,03-0,1 %], 0,19 % chez les apparentés FVL hétérozygote [0,1-0,2 %], 0,13 % chez les apparentés avec FIIG20210A hétérozygote [0,06-0,2 %], 0,42 % chez

les apparentés avec les deux mutations hétérozygotes [0,1-0,8 %]. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Couturaud et al. [38]. L'impact de la mise en évidence de ces facteurs biologiques de risque apparaît incertain en termes de prévention primaire de la MTEV chez les apparentés. Aussi, certains auteurs estiment que l'étude familiale est inutile en cas de facteur de risque modéré de forte prévalence (FVL et FIIG20210A hétérozygote), car il n'y aurait pas lieu d'appliquer à un sujet asymptomatique ainsi identifié des mesures particulières qui ne seraient pas imposées au porteur du même facteur de risque issu de la population générale [122].

L'étude familiale pourrait donc être envisagée en cas de situation à risque thrombotique veineux (cf. ci-dessous) et du risque potentiel de double hétérozygotie ou d'homozygotie.

Étude familiale avant prescription d'une contraception orale

Le tableau 11 résume le risque annuel de MTEV chez une femme jeune dont un parent du premier degré a présenté une MTEV et associé à un facteur biologique de risque [123]. Le tableau 11bis résume l'incidence annuelle de MTEV chez cette même catégorie de femmes [14,114,119,121,124,125], en fonction de la prise ou non d'une CO estroprogestative (niveau 2).

Dans l'étude de van Vlijmen et al. [126], le risque absolu de MTEV sous CO est multiplié par dix chez des femmes avec déficit en inhibiteurs comparé aux apparentées sans déficit (4,6 % versus 0,5 %). Ce risque est 115 à 230 fois supérieur à celui d'une femme sous CO dans la population générale (niveau 4).

Dans l'étude de Morange et al. [114], le risque conféré par la prise d'une CO chez les apparentées est non significatif pour le FVL ou FIIG20210A (OR : 2,9 [0,6-14,7]). En revanche, en cas de déficit familial en inhibiteur, le RR est 7 fois supérieur et 24 fois supérieur chez les doubles hétérozygotes FVL et FIIG20210A.

Dans l'étude de Couturaud et al. [127], le risque de MTEV chez les apparentés FVL hétérozygotes recouvrait essentiellement des épisodes provoqués chez les femmes en rapport avec la grossesse et la prise d'une contraception estroprogestative (niveau 2). Cela suggérerait que ces femmes asymptomatiques pourraient bénéficier d'un screening FVL dans le cadre d'étude familiale en vue du choix de contraception et du suivi des grossesses.

Recommandations

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

- *en cas de déficit en AT chez le cas index (hors variant à faible risque thrombotique), une étude familiale est recommandée (cf. supra), notamment avant la prescription d'une CO (grade B) et un traitement par estroprogestatif chez les apparentées est contre-indiqué en cas de mise en évidence d'un déficit en AT chez l'apparentée ;*

- la recommandation est généralement la même en cas de déficit en PC ou en PS même si le consensus est moins clair, notamment en cas de déficit en PS [128] (grade C) ;
- la recherche d'un polymorphisme FVL et FIIG20210A peut également être envisagée dans les familles doubles hétérozygotes ou homozygotes. Si un polymorphisme est ainsi mis en évidence, il semble légitime, comme dans les autres cas, de discuter des risques et des alternatives possibles à la prescription d'estroprogestatifs (grade C). Cette recommandation est discutable en cas d'exposition préalable à des estroprogestatifs pendant de nombreuses années si on admet que la plupart des MTEV surviennent dans les 6 à 12 mois après l'introduction de la CO [129] ;
- l'étude familiale en cas de polymorphisme simple FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index est plus discutable et envisagée au cas par cas.

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

Étude familiale avant prescription d'un traitement hormonal substitutif

La réflexion est globalement la même avant la prescription d'un THS qu'avant celle d'une CO, mais le risque de MTEV est multiplié par dix dans cette catégorie de la population par rapport au risque de MTEV dans la population de femmes en âge de procréer. Il n'y a toutefois que très peu de données dans la littérature [113]. De plus, les alternatives à la voie orale peuvent être envisagées. Dans l'étude ESTHER, la présence du FVL ou du FIIG20210A associé à un THS par voie orale multiplie le risque de MTEV par 25 (niveau 3). En revanche, le risque est non significatif en cas de prescription d'un THS par voie transdermique par rapport à l'absence de THS [130-132] (niveau 3).

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

Étude familiale en prévision d'une grossesse

La tableau 12 résume le risque annuel de MTEV associé à la grossesse chez une femme asymptomatique dont un parent de premier degré a présenté une MTEV associée à un facteur biologique de risque. La tableau 12bis résume l'incidence annuelle de MTEV chez cette même catégorie de femmes [14,121,124,125,133-139] (niveau 2).

Le risque de MTEV pendant la grossesse pour les déficits en AT est d'en moyenne 28 % (soit 1 grossesse/4 [133,140,141]), 7 % pour les déficits en PC et 6 % chez les déficitaires en PS [114,133,140] soit largement supérieur à celui de la population générale (1 grossesse/1000 se compliquant de MTEV) (Tableau 13).

Dans l'étude EPCOT [14], 575 femmes asymptomatiques ayant un facteur biologique de risque (déficit AT, n = 96 ;

déficit PC, n = 143 ; déficit PS, n = 107 ; FVL, n = 173 ; déficit combiné; n = 56) et 118 témoins ont été étudiées. Parmi les 24 femmes ayant un facteur biologique de risque et ayant eu 28 grossesses, 2 (7 %) ont thrombosé alors qu'aucune des 61 femmes sans facteur biologique de risque et ayant eu 75 grossesses n'a eu de MTEV durant la grossesse (niveau 2). Folkeringa et al. [142] ont récemment rapporté un travail concernant les apparentées asymptomatiques issues de familles déficitaires en inhibiteurs. La fréquence des MTEV durant la grossesse est de 7 % chez les déficitaires versus 0,4 % chez les non-déficitaires (18 % versus 0 %, 5 % versus 0 % et 2 % versus 1 % respectivement pour les déficits en AT, PC et PS) (niveau 2).

Le risque de MTEV pendant la grossesse chez les femmes asymptomatiques avec FVL ou FIIG20210A hétérozygote n'est pas supérieur à celui de leurs apparentés sans le polymorphisme [114,143] (niveau 2). À l'inverse, dans la méta-analyse de Robertson et al. [138], ainsi que dans l'étude cas-témoins MEGA-Study [144], le risque durant la grossesse et le post-partum est multiplié par cinq à huit pour les femmes ayant un FVL, et deux à sept pour celles ayant le FIIG20210A, comparé aux femmes sans mutation menant une grossesse (niveau 3).

Le Gruppo Italiano Trombophilia a récemment comparé rétrospectivement 52 femmes doubles hétérozygotes FVL/FIIG20210A à des femmes hétérozygotes « simples » ou à des femmes non porteuses de polymorphisme quant à l'incidence d'un premier événement de MTEV pendant la grossesse [145]. Ce risque a été montré faible (1,8 %, [0,5-6,3]) comparé aux hétérozygotes simples, l'ensemble des événements étant survenu dans le post-partum (niveau 4).

La Société française d'anesthésie réanimation, dans son consensus 2005 [97], recommande une prophylaxie médicamenteuse du post-partum pendant six à huit semaines pour les patientes classées à risque modéré, comprenant notamment les femmes asymptomatiques porteuses d'un déficit en AT, d'un polymorphisme homozygote du FVL ou FIIG20210A ou d'un double polymorphisme hétérozygote FV/FIIG20210A, détecté dans le cadre d'une MTEV familiale. Dans ces recommandations, le statut hétérozygote simple FVL ou FIIG20210A, ainsi que les déficits en PC ou PS des femmes asymptomatiques n'est pas pris en compte. À l'inverse, l'American College of Obstetrics and Gynecology [95] classe en risque modéré les femmes asymptomatiques avec antécédents familiaux et facteur biologique de risque quel qu'il soit, justifiant selon leur classification une prophylaxie du post-partum. Le 8^e consensus ACCP [96] propose également pour les femmes avec facteur biologique de risque (hors déficit en AT) asymptomatiques, l'utilisation d'une prophylaxie anticoagulante dans le post-partum.

Synthèse

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

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

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

Recommandations

Il est recommandé de proposer une exploration de FBR chez les femmes asymptomatiques en âge de procréer en cas de déficit familial en AT, PC, PS, homozygotie FVL ou FIIG20210A ou double hétérozygotie FVL/FIIG20210A (grade B). En l'absence d'impact dans la prise en charge des grossesses, l'étude familiale chez les femmes asymptomatiques en cas de FVL ou FIIG20210A hétérozygote chez le cas index est plus discutable (grade C).

Étude familiale avant une chirurgie à risque thrombotique élevé

Une étude a montré que chez un tiers des adolescents (> 14 ans) et adultes avec un déficit en AT, PC ou PS, la MTEV se manifeste après une chirurgie abdominale (y compris appendicectomie) ou un traumatisme du membre inférieur (avec ou sans immobilisation plâtrée) [102] (niveau 4). Cela est retrouvé dans l'étude de De Stefano et al. [6]. Cependant, il existe trop peu de données justifiant la modulation des recommandations actuelles de prophylaxie en situation chirurgicale à risque élevé. Dès lors, la recherche d'un facteur biologique de risque chez les apparentés asymptomatiques avant une chirurgie à risque thrombotique élevé ne semble actuellement pas justifiée. On rappelle cependant, pour modérer ce propos, que plus de 50 % des accidents thrombotiques survenant notamment chez des apparentés déficitaires en inhibiteurs surviennent lors de circonstances déclenchantes [10]. Néanmoins, en cas de chirurgie à risque thrombotique élevé aucune attitude thérapeutique spécifique n'est proposée dans ces cas particuliers.

Étude familiale en l'absence de facteur biologique de risque identifié chez le cas index

Dans certaines situations, une recherche de facteur biologique de risque a été effectuée chez le cas index et s'est avérée négative. Dans d'autres situations, cette recherche n'a pas été effectuée chez le cas index (décès, refus, indication non retenue, etc.).

Si la présence d'un facteur biologique de risque doit modifier la prise en charge des apparentés, il faut effectuer cette recherche en premier lieu chez le cas index :

- si la recherche de facteur biologique de risque est possible chez le cas index, la discussion précédente est donc applicable, en sachant qu'il faut évaluer avec précaution le risque thrombotique que l'anomalie soit présente (par exemple une mutation hétérozygote du FVL qui n'augmente que peu le risque thrombotique) ou absente chez l'apparenté (le risque thrombotique étant augmenté chez les membres de la famille d'un patient ayant présenté une MTEV, même sans anomalie facteur biologique de risque) [113,114] ;
- si la recherche de facteur biologique de risque n'est pas possible chez le cas index, la situation est encore plus

complexe. Il n'y a pas d'étude à ce sujet dans la littérature. Il peut y avoir un intérêt à faire tout de même une exploration biologique chez l'apparenté dans des cas bien sélectionnés (décès chez un membre de la famille dû à une EP idiopathique avant 50 ans par exemple) en expliquant bien là encore les limites de l'interprétation des résultats, qu'un facteur biologique de risque soit trouvé ou non [146].

Recommandations

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

Synthèse des recommandations

Ces recommandations concernent les explorations dédiées à la MTEV (thromboses veineuses profondes et superficielles, embolies pulmonaires). Elles n'abordent pas le problème des thromboses veineuses de sites « inhabituels » (système nerveux central, thrombose porte ou hépatique...).

Le terme de facteur biologiquement identifiable de risque (FBR), recherché par test de laboratoire, encore appelé « thrombophilie biologique », regroupe les anomalies et particularités constitutionnelles (génétiques) ou acquises de la coagulation qui prédisposent à la TVP.

Explorations des maladies TE veineuses

Préambule

Il est proposé dans ce texte de définir les circonstances déclenchantes (MTEV provoquée) de la manière suivante

- (a) Circonstances déclenchantes majeures
Immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur ou chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes ou alitement de plus de trois jours, survenu dans les trois mois précédents, ou cancer actif dans les deux ans précédents (niveau 2)*
- (b) Circonstances déclenchantes modérées ou mineures
grossesse ou post-partum, contraception estroprogestative ou THS pris dans l'année ayant précédé la MTEV, voyage de plus de six heures (niveau 2)*
- (c) Le caractère strictement non provoqué (idiopathique) est retenu en dehors de ces situations

En l'absence de définition consensuelle de l'histoire familiale de MTEV, il est proposé dans ce texte de ne prendre en compte que les antécédents familiaux de premier degré (enfants, parents, fratrie) et de définir comme informatives sur le plan TE les familles dans lesquelles au moins deux apparentés de premier degré ont présenté une MTEV objectivée.

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'APL/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 TE, 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 de 1^{er} épisode de MTEV non provoquée survenu avant l'âge de 60 ans, dans le but d'adapter éventuellement la durée de traitement et de définir les conduites à tenir pour les apparentés (grade C),
 - chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses (grade C).
 - 4.2 En cas de récurrence
 - toute récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans. Cependant, en cas de récurrence non provoquée, justifiant une anticoagulation au long cours, cette exploration peut être réalisée chez le patient si la découverte d'un 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 premier 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'hcy dans la gestion du risque de récurrence, notamment l'estimation de la durée du traitement, est incertain.

Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, en vue de la détection d'Hcy sévère ou éventuellement d'homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie TE 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

Préambule

Il est rappelé que dans le cadre des études familiales, l'appréciation du risque chez les apparentés doit prendre en compte le caractère informatif de la famille, définie comme deux apparentés de premier degré avec MTEV. 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 en première intention, chez les apparentés, le FBR mis en évidence chez le cas index. En cas de négativité de cette première investigation, il est proposé de stopper l'étude familiale. Au contraire, si un 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 premier 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 CO estroprogestative, 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 estroprogestative doit être modulée par le caractère informatif de la famille décrit plus haut et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls (grade B).
- 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 premier degré n'est pas recommandée. Cette attitude peut se discuter lorsque le cas index est décédé ou perdu de vue (accord professionnel).

La médecine fondée sur les preuves ou *evidence-based medicine*, concept canadien proposé depuis plus de 20 ans, a été universellement acceptée. Le premier fruit a été la création du Collège des American Chest Physicians (ACCP) qui a édité les premières recommandations relatives aux traitements des différentes manifestations de la thrombose.

En a résulté une prolifération de recommandations de différentes Sociétés savantes qui, inévitablement, s'appuient sur les mêmes données de la littérature. Explicitées et rédigées dans la langue nationale, elles ont également l'avantage de tenir compte des spécificités nationales de la présence ou non d'un médicament, par exemple, de la présence d'un accord des autorités de santé propre à chaque pays ou de son absence pour une indication particulière du traitement. Cette évolution a cependant parfois l'inconvénient d'émettre un avis différent d'un pays à un autre, ce qui risque de réduire la force de conviction des recommandations.

C'est dans ce contexte que le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) a réuni un groupe de spécialistes du terrain pour échanger sur la pratique des explorations de thrombophilies dans les maladies thromboemboliques veineuses.

Un petit nombre de questions quotidiennes ont reçu une réponse avec un niveau d'évidence selon une cotation différente de celle de l'ACCP mais conforme à celle de la Haute Autorité de santé (HAS).

Ce travail important et de qualité a permis de faire des recommandations ou des suggestions professionnelles.

Il faut noter le cas particulier des accidents thromboemboliques chez les femmes enceintes pour lequel les auteurs de ce travail du GEHT n'ont pas rediscuté les précédentes recommandations françaises qui mériteraient d'être réactualisées. Force est de reconnaître l'absence d'études contrôlées permettant de rehausser les niveaux d'évidence, le plus souvent faibles dans ce chapitre, ce qui renforce l'importance du groupement médical au cas par cas.

Au total, les auteurs méritent des félicitations pour ce texte auquel le Journal des Maladies Vasculaires est heureux et honoré d'ouvrir ses colonnes pour le porter à la connaissance des médecins vasculaires intéressés au quotidien par ces questions.

MM Samama

References

- [1] Grody WA, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA, ACMG Factor V Leiden Working Group. American College of Medical Genetics Consensus. Statement on factor V Leiden mutation. *Testing. Genet Med* 2001;3:139-48.
- [2] Olson JD. College of American Pathologists Consensus Conference XXXVI: Diagnostic. Issues in thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1277-80.
- [3] Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1304-8.
- [4] Emmerich J. À qui faire un bilan de thrombophilie et lequel ? *Rev Prat* 2007;57:711-23.
- [5] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
- [6] 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.
- [7] Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, Büller HR, Middeldorp S. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5:1979-81.
- [8] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008;133(Suppl. 6):454S-545.
- [9] Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143:321-35.

- [10] Brouwer JLP, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans C, van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Ann Intern Med* 2006;145:807–15.
- [11] van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997;78:631–5.
- [12] Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004;140:330–7.
- [13] Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, Friederich PW, Huisman MV, et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C or protein S: a prospective cohort study. *Blood* 1999;94:3702–6.
- [14] Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, 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.
- [15] Hille ET, Westendorp RG, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in families with the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Blood* 1997;89:1963–7.
- [16] Heijmans BT, Westendorp RG, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort. *Thromb Haemost* 1998;80:607–9.
- [17] Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995;92:2800–2.
- [18] Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007;167:935–43.
- [19] Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901–7.
- [20] Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165–9.
- [21] Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7–12.
- [22] Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2002;137:955–60.
- [23] 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.
- [24] Schulman S, Riedin AN, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661–5.
- [25] Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdre L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003;108:313–8.
- [26] Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1992–7.
- [27] Schambeck CM, Schwender S, Haubitz I, Geisen UE, Grossmann RE, Keller F. Selective screening for the factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb Haemost* 1997;78:1480–3.
- [28] Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006;119:50–3.
- [29] van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, Tanck MW, Gerdes VE, Büller HR. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006;4:2182–7.
- [30] Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–8.
- [31] Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155–60.
- [32] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–60.
- [33] Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism aetiology. *Am J Med* 2004;117:19–25.
- [34] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692–9.
- [35] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452–63.
- [36] 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. *Arch Intern Med* 1998;158:585–93.
- [37] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761–8.
- [38] Couturaud F, Kearon C, 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.
- [39] Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4:734–42.
- [40] Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1–7.
- [41] Ridker PM, Glynn RJ, Miletich JP, Goldhaber SZ, Stampfer MJ, Hennekens CH. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of FV Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1997;126:528–31.
- [42] Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;6:1474–7.
- [43] Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome in the elderly: caution. *Circulation* 1998;97:2195–6.

- [44] Cohn D, Vansenne F, de Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD007069
- [45] Cohn DM, Middeldorp S. Early termination of the multicentre randomised clinical trial to evaluate the benefit of testing for thrombophilia following a first venous thromboembolism: the NOSTRADAMUS study. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2093-4.
- [46] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
- [47] Eichinger S, Pabinger I, Stumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Schneider B, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997;77:624-8.
- [48] van Den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Büller HR, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2227-32.
- [49] Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
- [50] Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin GA20210 gene variant. *Ann Intern Med* 1998;129:89-93.
- [51] De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-6.
- [52] De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica* 2006;91:695-8.
- [53] Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81:684-9.
- [54] Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Manfrin D, Tormene D, Gavasso S, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000;96:3329-33.
- [55] Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:215-8.
- [56] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thrombo-embolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
- [57] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2351-61.
- [58] Santamaria MG, Agnelli G, Taliani MR, Prandoni P, Moia M, Bazzan M, et al. Thrombophilic abnormalities and recurrence of venous thromboembolism in patients treated with standardized anticoagulant treatment. *Thromb Res* 2005;116:301-6.
- [59] Garcia-Fuster MJ, Forner MJ, Fernandez C, Gil J, Vaya A, Maldonado L. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005;34:6-12.
- [60] Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
- [61] Wåhlander K, Eriksson H, Lundström T, Billing Clason S, Wall U, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism or bleeding in relation to thrombophilic risk factors in patients receiving ximelagatran or placebo for long-term secondary prevention of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006;133:68-77.
- [62] Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81:14-7.
- [63] Schulman S, Ogren M. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006;96:258-66.
- [64] Brouwer JLP, Lifering WM, Kate MKT, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJGM, van der Meer J. High long term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2009;101:93-9.
- [65] Dentali F, Gianni M. VTE recurrence in patients with inherited deficiencies of natural anticoagulant. *J Thromb Haemost* 2009, 101:5-6.
- [66] Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
- [67] Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Vallvé C, et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005;93:468-74.
- [68] 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. *N Eng J Med* 2000;343:457-62.
- [69] 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.
- [70] Cosmi B, Legnani C, Cini M, Favaretto E, Palareti G. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2008;122:610-7.
- [71] Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inher Metab Dis* 2003;26:259-65.
- [72] den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
- [73] den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.
- [74] den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005 3:292-9.
- [75] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad PR, Cannegieter SC, Blom HJ, Rosendaal FR, et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population - results from the HUNT 2 study. *Br J Haematol* 2008;141:529-35.
- [76] Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566-9.
- [77] Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004;33:342-4.

- [78] den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WBJ, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007;109:139–44.
- [79] Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E, Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:761–7.
- [80] Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303–8.
- [81] Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993–7.
- [82] Krnic-Barrie S, Riester O'Connor C, Looney SW, Pierangeli S, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:2101–8.
- [83] Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104:332–8.
- [84] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the anti-phospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133–8.
- [85] Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848–53.
- [86] Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453–7.
- [87] Pelissier C, Basdevant A, Conard J, Egloff M, Husson T, Guyenne TT. Progestogen contraception using chlormadinone acetate in women presenting high vascular risk. (A gynecological, metabolic and vascular study) *Contracept Fertil Sex* 1987;15:45–54.
- [88] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437–41.
- [89] Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy - results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961–7.
- [90] Høibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism - results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001;85:775–81.
- [91] Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439–44.
- [92] Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:949–54.
- [93] De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioti T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006;135:386–91.
- [94] Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer NH, Hunt BJ, British Society for Haematology Obstetric Haematology Group. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational survey. *Br J Haematol* 2007;139:545–58.
- [95] Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457.e1–21.
- [96] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians Venous Thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008;133 (Suppl. 6):844S–86.
- [97] SFAR 2005. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2005: http://www.sfar.org/s/IMG/pdf/preventionmte_rpc.pdf.
- [98] 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 ed.). *Chest* 2008;133(Suppl. 6):381S–453.
- [99] Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee - a prospective study. *Thromb Haemost* 1999;81:18–21.
- [100] Bowler DJ, Bale E, O'Byrne J. Factor V Leiden: prevalence and thromboembolic complications after total hip replacement in Ireland. *Ir J Med Sci* 2007;176:273–7.
- [101] Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987;106:677–82.
- [102] Pabinger I, Schneider M. Hereditary deficit in antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) Study Group in Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742–8.
- [103] Hanson JN, Ascher E, DePippo P, Lorenzen E, Scheinman M, Yorkovich W, et al. Saphenous vein thrombophlebitis (SVT): a deceptively benign disease. *J Vasc Surg* 1998;27:677–80.
- [104] De Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of the lower limb: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239–41.
- [105] Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo, Manucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:1215–7.
- [106] De Godoy JM, Bataglia F, Braile M. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies - report of association. *Angiology* 2001;52:127–9.
- [107] De Godoy JM, Braile DM. Protein S deficiency in repetitive superficial thrombophlebitis. *Clin Appl Thromb Haemost* 2003;9:61–2.
- [108] Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2003;37:834–38.
- [109] Caprini JA, Goldshtein S, Glase CJ, Kataway H. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:550–5.
- [110] Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, Manucci PM. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5:98–101.

- [111] Huisman MV, Klok FA, Karami Djurabi R, Tormene D, Simioni P, Prandoni P. Factor V Leiden is associated with more distal location of deep vein thrombosis of the leg. *J Thromb Haemost* 2008;6:544-5.
- [112] Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006;95:56-64.
- [113] Lensen R, Rosendaal F, Vandenbroucke J, Bertina R. Factor V Leiden: the venous thrombotic risk in thrombophilic families. *Br J Haematol* 2000;110:939-45.
- [114] Morange PE, Aillaud MF, Frère C, Brunet D, Barthet MC, Morange S, et al. Risk of a first venous or arterial event in carriers of a familial thrombophilic defect. XXI Congress International Society of Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 2007 [abstr O-T-008].
- [115] Couturaud F, Leroyer C, Julian J, Kahn S, Ginsberg J, Wells P, et al. Risk of venous thromboembolism in first degree relatives of patients with unprovoked VTE who do not have factor V Leiden or the G20210A prothrombin gene mutation. XXI Congress International Society of Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 2007 [abstr O-T-010].
- [116] Lensen RP, Bertina RM, de Ronde H, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2000;83:817-21.
- [117] Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van der Meer J, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:15-20.
- [118] Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van Der Meer J, et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001;135:322-7.
- [119] Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202.
- [120] Simioni P, Tormene D, Prandoni P, Zerbinati P, Gavasso S, Cefalo P, et al. Incidence of venous thromboembolism in asymptomatic family members who are carriers of factor V Leiden: a prospective cohort study. *Blood* 2002;99:1938-42.
- [121] Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000;111:1223-9.
- [122] Sie P. Bilan biologique de la thrombose veineuse : quelles conditions et quel coût ? *Sang Thromb Vaiss* 2006;18:523-8.
- [123] Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10:1-110.
- [124] Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril* 1999;72:646-51.
- [125] Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost* 2005;3:305-11.
- [126] van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007;167:282-9.
- [127] Couturaud F, Leroyer C, Mottier D, groupe d'étude de la thrombose de Bretagne Occidentale (GETBO). Risk factors and clinical presentation of venous thromboembolism according to the age of relatives of patients with factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2008;99:793-4.
- [128] Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study Group on natural inhibitors. *Thromb Haemost* 1994;71:548-52.
- [129] Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160:49-52.
- [130] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.
- [131] Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495-500.
- [132] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
- [133] Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125:955-60.
- [134] McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.
- [135] Pabinger I, Nemes L, Rintelen C, Koder S, Lechler E, Loreth RM, et al. Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Hematol J* 2000;1:37-41.
- [136] Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:800-3.
- [137] Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, van der Meer J, Büller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001;113:553-5.
- [138] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
- [139] Simioni P. Who should be tested for thrombophilia? *Curr Opin Hematol* 2006;13:337-343.
- [140] Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1026-33.
- [141] van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999;94:2590-4.
- [142] Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, van der Meer J. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2007;138:110-6.
- [143] Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, van Pampus ECM, Koopman MMW, Hamulyak K, et al. Prothrombin 20210A

- mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1932–7.
- [144] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–7.
- [145] Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, Tormene D, Valdrè L, Grandone E, et al. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost* 2008;6:494–8.
- [146] Pernod G, Jouk PS, Bosson JL, Carpentier PH, Polack B. More on: asymptomatic thrombophilia - a family affair. *J Thromb Haemost* 2005;3:1329–30.