

Bilan de thrombophilie chez l'adulte dans le contexte de la MTEV

Synthèse du Comité Recommandations
de la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV)
d'après les recommandations du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (2022),
de la British Society for Haematology (2022) et de l'American Society of Haematology (2023)



Sources :

Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, Lang E, Moll S, Myers T, Bhatt M, Chai-Adisaksopha C, Colunga-Lozano LE, Karam SG, Zhang Y, Wiercioch W, Schünemann HJ, Iorio A. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism : thrombophilia testing. Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):7101-7138.

Arachchilage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022 Aug;198(3):443-458.

Trillot N, Dargaud Y, Gruel Y, Morange P. Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022 Partie II : prescription en cas de thromboses atypiques et lors de situations particulières. Rev Francoph Hémost Thromb 2022 ; 4 (4) : 197-230.

Trillot N, Marlu R, Suchon P, Hanss M, Dargaud Y, Gruel Y, Morange P. Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022 Partie I : aspects cliniques et prescription dans la maladie thromboembolique veineuse classique. Rev Francoph Hémost Thromb 2022 ; 4 (3) : 133-52.

Liens :

[American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing.](#)

[Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline](#)

[Rev-Francoph-Hemost-Thromb-2022-4-3-133-52-Dossier-thematique-PartI.pdf](#)

[Rev-Francoph-Hemost-Thromb-2022-4-4-197-230-Dossier-thematique-Part-II.pdf](#)

Membres du comité : C. Bonnin, J. Catella-Chatron, K. Ezzaki, C. Fourgeaud, L. Khider, M. Gras, FX. Himpens, R. Jacquet, G. Mahé, T. Mirault, JN. Poggi, S. Zuily

Abréviations

aPL : anticorps antiphospholipides

AT : antithrombine

ATCD : antécédents

Cal-R : calréticuline

COP : contraception œstroprogestative

EP : embolie pulmonaire

FVL : facteur V Leiden

HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne

JAK2 : Janus kinase 2 (mutations dans l'exon 14 (V617F) et dans l'exon 12)

Lp(a) : lipoprotéine (a)

MGP : mutation G20210A du gène de la prothrombine (FII)

MPL : mutations W515L et W515K de l'exon 10 du gène

MPL

NMP : néoplasie myéloproliférative

MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase

NFS : numération formule sanguine⁷

OVR : obstruction veineuse rétinienne

PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1

PC : protéine C

PS : protéine S

SERPINE1 : serine protéase inhibitor family E member 1

TAFI : thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

THM : traitement hormonal de la ménopause

TPFI : tissue factor pathway inhibitor

TV : thrombose veineuse

TVP : thrombose veineuse profonde

PLAN

Quand ?

Bilan de thrombophilie standard

Par situations cliniques

- EP/TVP proximale non provoquée
- EP/TVP proximale provoquée par facteur déclenchant mineur
- EP/TVP proximale provoquée par contexte hormonal
- EP/TVP proximale provoquée par facteur déclenchant majeur
- TVP distale
- TVS
- TVP du membre supérieur
- TV splanchnique
- TV cérébrale
- TV rétinienne
- TV ovarienne

Pour la femme

- sans ATCD de MTEV, en âge de procréer
- avec ATCD de MTEV, en âge de procréer
- avant assistance médicale à la procréation
- sans ATCD de MTEV, avant grossesse
- avec ATCD de MTEV, avant grossesse
- sans ATCD de MTEV, avant traitement hormonal de la ménopause
- avant traitement hormonal adjuvant pour un cancer du sein

Enquêtes familiales

- Enquête familiale en cas de thrombose d'un cas index
- Enquête du cas index - avec facteur de risque mineur de MTEV - en cas de thrombose familiale

Autres situations

Annexes facteurs de risque de MTEV
GFHT 2022 - ASH 2023 - BSH 2022



Sources

Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022 ; mise à jour des précédentes recommandations (Pernod G et al, J Mal Vasc. 2009 May;34(3):156-203).

Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism : thrombophilia testing. Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):7101-7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177.

Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022 Aug;198(3):443-458. doi: 10.1111/bjh.18239. Epub 2022 May 29.

GFHT 2022	ASH 2023	BSH 2022
Accord fort	⊕⊕○○	Grade 1A
		Grade 1B
Accord faible	⊕○○○	Grade 2A
		Grade 2B

⊕⊕○○ recommandation forte basée sur un faible niveau de preuves concernant les effets

⊕○○○ : recommandation conditionnelle basée sur un très faible niveau de preuves concernant les effets

Accord fort : plus de 70% d'avis favorables et moins de 20% d'avis défavorables

Accord faible : moins de 70% d'avis favorables



Quand ?

- Si le résultat est susceptible d'influencer la prise en charge (BSH, 2022 - grade 2B)
- A partir de 3 mois après un épisode de thrombose aiguë (BSH, 2022 - grade 2B)



Bilan de thrombophilie standard

(en dehors des thromboses veineuses de site inhabituel)

- Bilan de thrombophilie biologique : déficit en AT, PC, PS, FV Leiden, FII G20210A, anticorps antiphospholipides, hémogramme et tests d'hémostase usuels (TCA, TP, fibrinogène) (GFHT 2022 – accord fort)
- Ne comprend pas les dosages suivants :
 - FVIII (GFHT 2022 – accord fort)
 - Lp(a), TFPI, TAFI, polymorphisme MTHFR, PAI-1, mutations FXIII, FXII, mutations Hong Kong et Cambridge du FV (GFHT 2022 – accord fort)
 - variants MTHFR, Serpine 1 (ASH 2022 – grade 2C)
- Homocystéine : dosage proposé en cas de thromboses graves et répétées chez l'adulte jeune (GFHT 2022 – accord fort)



EP/TVP proximale non provoquée

- Pas de bilan de thrombophilie suggéré pour guider la durée de traitement (ASH 2023 - ⊕○○○)
- Recherche d'aPL recommandée (BSH 2022 - grade 1 B)
- H/F < 50 ans : bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022- accord fort)
- H/F > 50 ans avec antécédents familiaux documentés : bilan de thrombophilie discuté (GFHT 2022- accord fort)



EP/TVP proximale provoquée par facteur déclenchant mineur

- recherche d'aPL suggérée (BSH, 2022 – grade 2C)
- H/F < 50 ans : bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022- accord fort)
- H/F > 50 ans avec antécédents familiaux documentés : bilan de thrombophilie discuté (GFHT 2022- accord fort)

Pas de bilan de thrombophilie :

- si mutation familiale déjà connue des FVL/FIIIG20210A (ASH 2023 - ⊕ooo)
- si notion familiale d'anomalie du bilan de thrombophilie sans précision (ASH 2023 - ⊕ooo)



EP/TVP proximale dans contexte hormonal (COP, grossesse, post-partum, THM, hormonothérapie)

- recherche d'aPL suggérée (BSH 2022 - grade 1 C)
- < 50 ans : bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022- accord fort)
- > 50 ans avec antécédents familiaux documentés : bilan de thrombophilie discuté (GFHT 2022- accord fort)
- associée à COP ou provoquée par grossesse / post-partum (traitement primaire de courte durée terminé) : bilan de thrombophilie suggéré (ASH 2023 - ⊕○○○)



EP/ TVP proximale provoquée par facteur déclenchant majeur

- chirurgical, traitement de courte durée terminé : pas de bilan de thrombophilie suggéré pour guider la durée de traitement anticoagulant (ASH 2023 - ⊕○○○)
- non chirurgical *, traitement de courte durée terminé : bilan de thrombophilie suggéré pour guider la durée de traitement anticoagulant (ASH 2023 - ⊕○○○)

* Cf. ASH 2020 : alitement en milieu hospitalier ≥ 3 jours avec maladie aiguë, césarienne.



TVP distale

- 1^{er} épisode provoqué ou non provoqué, absence d'antécédent familial de MTEV : pas de bilan de thrombophilie chez l'homme (GFHT 2022 – accord fort)
- 1^{er} épisode non provoqué ou dans contexte hormonal chez la femme en âge de procréer : bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022 – accord fort)
- Récidive non provoquée par facteur déclenchant majeur H/F < 50 ans : bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022 – accord fort)



TV Superficielle

- 1^{er} épisode non provoqué ou dans contexte hormonal sur veines non variqueuses chez la femme en âge de procréer : bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022 – accord fort)
- Sur veines variqueuses : ne pas pratiquer de bilan de thrombophilie (GFHT 2022 – accord faible)

TVP du membre supérieur

- non provoquée, sans cause locale : bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022 – accord fort)
- chez la femme en âge de procréer : bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022 – accord fort)



TV splanchnique

- sans autre anomalie clinique ou biologique : bilan de thrombophilie non recommandé (BSH 2022 - grade 2B), recherche aPL recommandée (BSH 2022 - grade 1A), recherche des mutations de JAK2 suggérée (BSH 2022 - grade 2C)
- sans cause locale/régionale évidente (*cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, cancers abdominaux*) : bilan de thrombophilie* et recherche de NMP proposés (GFHT 2022 - accord fort)
- avec anomalie de la NFS suggérant une NMP : recherche de mutation exon 12 JAK2, Calréticuline et MPL recommandée (BSH 2022 – grade 1C)
- avec paramètres hématologiques anormaux (i.e. cytopénie, anémie) ou stigmates d'hémolyse (augmentation de la LDH, de la bilirubine, des réticulocytes) : recherche de clone HPN suggérée (BSH 2022 – grade 2C)
- et traitement anticoagulant initial terminé : bilan de thrombophilie* suggéré pour guider la durée de traitement (ASH 2023 - ⊕○○○)
- et traitement anticoagulant de durée indéterminée en cours : bilan de thrombophilie non suggéré (ASH 2023 - ⊕○○○)

* ASH et GFHT : bilan de thrombophilie = déficits AT, PC, PS, FVL, mutation G20210A FII, anticorps antiphospholipides



TV cérébrale

- toutes TVC : hémogramme, bilan de thrombophilie constitutionnelle et recherche aPL (GFHT 2022 – accord fort)
- sans facteur déclenchant clair et avec hémogramme normal : recherche des mutations de JAK2 suggérée (BSH 2022 – grade 2C)
- avec anomalie de la NFS suggérant une NMP : recherche de mutation exon 12 JAK2, Calréticuline et MPL recommandée (BSH 2022 – grade 1C)
- avec paramètres hématologiques anormaux (i.e. cytopénie, anémie) ou stigmates d'hémolyse (augmentation de la LDH, de la bilirubine, des réticulocytes) : recherche de clone HPN suggérée (BSH 2022 – grade 2C)
- et traitement anticoagulant initial terminé : bilan de thrombophilie suggéré pour guider la durée de traitement (ASH 2023 - ⊕○○)
- et traitement anticoagulant de durée indéterminée en cours : bilan de thrombophilie non suggéré (ASH 2023 - ⊕○○)



TV rétinienne

- absence d'ATCD personnel de MTEV : pas de bilan de thrombophilie proposé (GFHT 2022 – accord fort)
- obstruction veineuse rétinienne en l'absence de facteurs de risque associés à l'OVR* : recherche d'aPL à considérer (BSH 2022 – grade 2C)

**Diabète, HTA, hypercholestérolémie, hypertension intra-oculaire, glaucome.*

TV ovarienne

- absence d'ATCD personnel de MTEV : pas de bilan de thrombophilie (GFHT 2022 – accord fort)



Femme sans ATCD de MTEV, en âge de procréer

Pas de bilan de thrombophilie

- recommandé avant prescription de COP (GFHT 2022 – accord fort, ASH 2023 - ⊕⊕○○)
- suggéré avant prescription de COP, si ATCD familial de thrombose et statut de thrombophilie familiale inconnu (ASH 2023 - ⊕○○)
- suggéré avant prescription de COP, si ATCD familial de thrombose et mutation FVL ou FIIG20210A (ASH 2023 - ⊕○○)

Bilan de thrombophilie

- si thrombophilie familiale documentée : recherche proposée du facteur biologique de risque préalablement identifié (GFHT 2022 – accord fort)
- avant prescription COP, tester la thrombophilie connue suggérée si ATCD familial de thrombose et déficit en AT, PC ou PS connue dans la famille (ASH 2023 - ⊕○○)



Femme avec ATCD de MTEV, en âge de procréer.

- avant prescription de COP : le bilan de thrombophilie ne modifiera pas la contre-indication à la prescription d'une COP (GFHT, 2022 – accord fort)

Bilan de thrombophilie si

- EP/TVP proximale non provoquée (proposé, GFHT 2022- accord fort)
- EP/TVP proximale en contexte hormonal (proposé, GFHT 2022- accord fort; suggéré ASH 2023 - ⊕○○○)
- EP/TVP proximale provoquée par facteur déclenchant mineur (proposé, GFHT 2022- accord fort)
- EP/TVP proximale provoquée par facteur de risque transitoire majeur non chirurgical (suggéré, ASH 2023 - ⊕○○○)
- TVP distale non provoquée ou contexte hormonal (proposé, GFHT 2022 – accord fort)
- 1^{ère} TVS non provoquée ou contexte hormonal sur veine non variqueuse (proposé, GFHT 2022 – accord fort)
- TVP du membre supérieur (proposé, GFHT 2022 – accord fort)
- MTEV non provoquée : la recherche d'aPL devrait être réalisée en dehors de la grossesse (BSH 2022 – grade 2B)



Femme, avant assistance médicale à la procréation

Bilan de thrombophilie proposé si

- ATCD personnel de MTEV non provoquée ou provoquée (GFHT 2022 – accord fort)
- ATCD familial (1^{er} degré, avant 50 ans) de MTEV (GFHT 2022 – accord fort)
- ATCD familial de thrombophilie sévère connue (déficit en inhibiteurs, anomalie combinée, homozygotie, double hétérozygotie) (GFHT 2022 – accord fort)

Pas de bilan de thrombophilie recommandé si absence d'ATCD de MTEV personnel ou familial au 1^{er} degré < 50 ans (GFHT 2022 – accord fort)



Femme sans ATCD de MTEV, avant grossesse

Bilan de thrombophilie

- proposé chez l'apparentée directe symptomatique ou à défaut chez la patiente si ATCD familial de MTEV documentée non préalablement explorée (GFHT 2022 – accord fort)
- suggéré (tester la thrombophilie connue)
 - si ATCD familiaux de MTEV et FVL homozygote, combinaison FVL- MGP, déficit en AT connu (ASH 2023 - ⊕○○)
 - si ATCD familiaux de MTEV et déficit en PC/PS connu (suggestion de tester ou de ne pas tester) (ASH 2023 - ⊕○○)
- Si histoire familiale de déficit en AT ou de résistance à l'héparine : considérer la recherche d'un déficit en AT (BSH 2022 – grade 2 C)

Femme avec ATCD de MTEV, avant grossesse

Bilan de thrombophilie proposé si ATCD personnel de MTEV non provoquée ou avec facteur déclenchant transitoire (GFHT 2022 – accord fort)



Femme sans ATCD de MTEV, avant traitement hormonal de la ménopause

Bilan de thrombophilie si

- ATCD familial de MTEV : bilan de thrombophilie discuté dans un premier temps chez un apparenté direct symptomatique (GFHT 2022 – accord faible)
- ATCD familiaux de MTEV et déficit en AT/PC/PS connu dans la famille (ASH 2023 - ⊕○○)

Pas de bilan de thrombophilie

- en population générale (ASH 2023 - ⊕⊕○○)
- si ATCD familiaux de MTEV et thrombophilie inconnue dans la famille (ASH 2023 - ⊕⊕○○)
- si ATCD familiaux de MTEV avec thrombophilie connue FVL ou MGP (ASH 2023 - ⊕○○)



Femme, avant de prescrire un traitement hormonal adjuvant pour un cancer du sein (notamment tamoxifène)

Bilan de thrombophilie si

- ATCD personnel de MTEV (GFHT 2022 – accord faible)
- ATCD familial de MTEV (GFHT 2022 – accord faible)



Enquête familiale en cas de thrombose d'un cas index

Bilan de thrombophilie pour

- la famille au 1^{er} degré du cas index ayant thrombosé avec déficit en AT, PC ou PS (GFHT – accord fort, BSH 2022 – grade 2B)
- la fratrie du cas index ayant thrombosé avec double hétérozygotie ou homozygotie FVL/FII20210A (GFHT – accord fort)
- les femmes en âge de procréer et apparentées directes au cas index ayant thrombosé avec hétérozygotie FVL/FII20210A (GFHT 2022 – accord fort)

Pas de bilan de thrombophilie pour

- la famille au 1^{er} degré du cas index ayant thrombosé (BSH 2022 - grade 2B et 1A)



Enquête chez le patient avec facteur de risque mineur de MTEV

Bilan de thrombophilie (pour guider une éventuelle thromboprophylaxie) si

- ATCD familiaux de MTEV et déficit en AT, PC ou PS (ASH - ⊕○○○) : tester la thrombophilie connue et toutes les autres
- ATCD familiaux au 1^{er} degré de déficit en AT, PC ou PS, sans ATCD de MTEV (ASH - ⊕○○○) : tester la thrombophilie connue

Pas de bilan de thrombophilie (pour guider une éventuelle thromboprophylaxie) si

- ATCD familiaux de MTEV et FVL ou mutation G20210A du gène de la prothrombine (MGP) connu (ASH - ⊕○○○)
- ATCD familiaux de MTEV et statut thrombophilique inconnu (ASH - ⊕○○○)
- ATCD familiaux de FVL ou mutation G20210A du gène de la prothrombine (MGP) connu (ASH - ⊕○○○)

Recherche d'autres facteurs génétiques de risque en centre expert si thromboses familiales documentées (au moins 3 apparentés du 1^{er} degré atteints) et bilan de thrombophilie initial négatif (GFHT 2022 – accord fort)



Autres situations

Bilan de thrombophilie suggéré si

Patients ambulatoires avec cancer, traitement systémique et ATCD familiaux de MTEV, à risque faible ou intermédiaire de MTEV (ASH 2023 - ⊕○○○)



Tableau 12 Définition des facteurs de risque cliniques de MVTE.

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois	Cancer actif
Mineur ^c	Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

^c Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).



Facteurs de risque de MTEV

Facteurs de risque transitoires de MTEV (disparaissant après qu'ils aient provoqué la MTEV)

Majeurs (existants au cours des 3 mois précédent le diagnostic)

Chirurgie avec anesthésie générale ≥ 30 mn

Alitement en milieu hospitalier ≥ 3 jours avec maladie aiguë

Césarienne

Mineurs (existants au cours des 2 mois précédent le diagnostic) ; exemples :

Chirurgie avec anesthésie générale < 30 mn

Alitement en milieu hospitalier < 3 jours avec maladie aiguë

Traitements oestrogéniques (contraception orale, THM)

Grossesse et post-partum

Alitement à domicile ≥ 3 jours avec maladie aiguë

Traumatisme de membre inférieur avec diminution de mobilité ≥ 3 jours

Facteurs de risque persistants de MTEV (persistant après l'apparition de la MTEV)

Cancer actif

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Infections chroniques

Immobilisation au long cours (ex : traumatisme de la moelle épinière)



Annexe 3

BSH 2022

En référence à :

Schindewolf M, Weitz JI. *Thromb Haemost.* 2020;120(1):14–26.

Risk factor and category
Minor transient
Immobilization (due to a medical disorder, excluding BMI > 30 kg/m ² , and major surgery)
Lower limb trauma with transient impairment of mobility (including orthopedic surgery/arthroscopy, but excluding hip or knee replacement)
Pregnancy, puerperium (including cesarean section)
Air travel > 8 hours
Use of estrogen therapy (hormonal contraceptive or postmenopausal therapy)
Minor persistent
BMI > 30 kg/m ²
CHF
CrCl < 50 mL/min
Family history of VTE or known thrombophilia ^a
IBD (diagnosed in accordance with the European Crohn's and Colitis Organisation guidelines)
Lower extremity paralysis or paresis
Major transient
Major surgery or trauma (major surgery or major trauma, excluding leg injuries)
Cesarean section
Major persistent
Active cancer at baseline (diagnosis or treatment < 6 months or recurrent or metastatic cancer [excluding basal cell or squamous cell skin cancer])

Abbreviations: BMI, body mass index; CHF, congestive heart failure; CrCl, creatinine clearance; IBD, inflammatory bowel disease; VTE, venous thromboembolism.

^aIncluding deficiency of antithrombin, protein C, protein S, factor V Leiden or prothrombin gene mutation, and antiphospholipid syndrome; however, due to differences in thrombogenicity, different types of thrombophilia should be considered individually.

