

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

*Prescribing and performing a biological assessment for thrombophilia: GFHT 2022 proposals
Part I: clinical aspects and prescription in classic venous thromboembolic disease*

Sous l'égide de Yves GRUEL¹ et Pierre MORANGE²

Rédacteurs et relecteurs : Nathalie TRILLOT³, Raphael MARLU⁴, Pierre SUCHON², Michel HANSS⁵,
Yesim DARGAUD⁵, Yves GRUEL¹, Pierre MORANGE²

1. Service d'Hématologie-Hémostase, CHRU de Tours, France.
2. AP-HM, CHU La Timone, Marseille, France.
3. Institut d'Hématologie Transfusion, CHU de Lille, France.
4. Laboratoire d'Hémostase, CHU de Grenoble, France.
5. Laboratoire d'Hématologie, CHU de Lyon, France.

Auteurs correspondants : Professeur Yves GRUEL et Docteur Nathalie TRILLOT

Courriel : gruel@univ-tours.fr ; nathalie.trillot@chu-lille.fr

Article reçu le 20/09/2022 et accepté le 26/09/2022

RÉSUMÉ

Une thrombophilie biologique est caractérisée par la présence d'un déficit en AT, PC, PS, d'un variant FV Leiden ou FII G20210A (thrombophilie constitutionnelle), ou d'anticorps antiphospholipides (thrombophilie acquise). Le GFHT présente ici leurs 16 propositions pratiques relatives à la recherche d'une thrombophilie dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse de l'adulte.

Il est proposé après une thrombose proximale et spontanée ou provoquée par un facteur déclenchant mineur (ou chez la femme dans un contexte hormonal), de ne prescrire systématiquement un bilan de thrombophilie constitutionnelle que chez les patients de moins de 50 ans. Par contre, le dosage du FVIII et la recherche d'une hyperhomocystéinémie ne sont pas proposés.

Il est proposé aussi en cas de thromboses familiales documentées si le bilan de thrombophilie initial est négatif, de rechercher avec un centre expert d'autres facteurs génétiques de risque par des analyses génomiques spécialisées.

Un bilan de thrombophilie n'est pas indiqué après un 1^{er} épisode de TVP distale provoqué ou non chez l'homme en l'absence d'antécédent familial, mais il est proposé en cas de récurrence non provoquée et si l'âge est < 50 ans. Après une thrombose veineuse superficielle, un bilan est proposé chez la femme jeune si l'événement est survenu spontanément sur veines non variqueuses ou dans un contexte hormonal car le résultat a un impact potentiel sur une grossesse ultérieure.

Lorsqu'un déficit en AT, PC, PS conférant un risque de thrombose est diagnostiqué chez un cas index, il est proposé d'explorer tous les apparentés du premier degré et les sujets symptomatiques. Cette stratégie sera étendue

en cas de double hétérozygotie FVL/FII20210A ou d'homozygotie, en ciblant dans ce dernier cas la fratrie. En cas d'hétérozygotie FVL ou FII20210A, il est proposé d'explorer prioritairement les femmes en âge de procréer et apparentées directs du cas index.

Toutes ces propositions ont obtenu après vote un accord professionnel fort.

Mots clés : thrombophilie, thromboses veineuses, déficit en antithrombine, déficit en protéine C, déficit en protéine S, facteur V Leiden, facteur II Leiden, anticorps antiphospholipides, enquête familiale.

ABSTRACT

A biological thrombophilia is characterized by the presence of a deficiency in AT, PC, PS, FV Leiden or FII G20210A variant (constitutional thrombophilia), or antiphospholipid antibodies (acquired thrombophilia). The GFHT presents here their 16 practical proposals for thrombophilia screening in the context of venous thromboembolic disease in adults.

It is proposed that after a spontaneous proximal thrombosis or one caused by a minor triggering factor (or in women in a hormonal context), a constitutional thrombophilia test should only be systematically prescribed for patients under 50 years of age. On the other hand, FVIII assay and hyperhomocysteinemia testing are not proposed.

In the case of documented familial thrombosis, if the initial thrombophilia workup is negative, it is also suggested that other genetic risk factors be investigated by specialized genomic analysis in conjunction with an expert center.

A thrombophilia workup is not indicated after a first episode of distal DVT, whether provoked or not, in men in the absence of a family history, but it is suggested in the case of an unprovoked recurrence and if the age is < 50 years.

After a superficial venous thrombosis, a check-up is proposed in young women if the event occurred spontaneously in non-varicose veins or in a hormonal context because the result has a potential impact on the management of a subsequent pregnancy.

When an AT, PC, PS deficiency conferring a risk of thrombosis is diagnosed in a propositus, it is proposed to investigate all first-degree relatives and symptomatic subjects. This strategy will be extended in case of double FVL/FII20210A heterozygosity or homozygosity, in the latter case targeting the siblings. In case of FVL or FII20210A heterozygosity, it is proposed to explore as a priority women of childbearing age and direct relatives of the index case.

All these proposals have obtained a strong professional agreement after voting.

Keywords: thrombophilia, venous thrombosis, antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, factor V Leiden, factor II Leiden, antiphospholipid antibodies, family study.

Rev Francoph Hémost Thromb 2022 ; 4 (3) : 133-52.

INTRODUCTION

La recherche d'un facteur génétique de risque thrombotique est devenue pour de nombreux praticiens une problématique importante et l'organisation d'une activité biomédicale spécialisée s'est donc développée dans de nombreux centres depuis le début des années 1980. Auparavant, seul le déficit en antithrombine, identifié en 1965, était recherché chez quelques rares patients. Ensuite, ont été mis en évidence les déficits en protéine C et en protéine S, et dans les années 1990 les variations des gènes codant le facteur V (facteur V Leiden), et la prothrombine (facteur II 20210A), qui sont beaucoup plus fréquentes.

La recherche d'une « thrombophilie », comme l'on dit aujourd'hui, est désormais souvent proposée, les méthodes biologiques mises en œuvre étant plus performantes, plus fiables, plus accessibles et donc réalisables par un grand nombre de laboratoires, mais son intérêt pratique réel pour le patient est souvent discutable.

De fait, dans la plupart des cas, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) résulte d'une interaction délétère entre des facteurs environnementaux et génétiques de risque, sa forme la plus classique et fréquente se traduisant par des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et des embolies pulmonaires. Toutefois, la notion d'une thrombophilie chez un patient avec un antécédent thrombotique est souvent perçue comme ayant un impact faible pour prédire le risque de récurrence et définir la durée du traitement anticoagulant.

Dans ce contexte, la prescription d'un bilan de thrombophilie, qui inclut aussi la recherche d'anticorps antiphospholipides, doit toujours être argumentée et réservée surtout aux cas pour lesquels le résultat peut influencer le suivi et le traitement.

En pratique courante, les praticiens en hémostase sont parfois confrontés aussi à des thromboses plus atypiques de par leur localisation (veineuse cérébrale, splanchnique par exemple ou artérielle) ou de par les patients atteints (enfants, femmes jeunes, enceintes ou traitées par une hormonothérapie notamment), et toutes ces situations particulières peuvent justifier une expertise spécialisée en hémostase avec des prescriptions et des analyses spécifiques.

Enfin, plus récemment, des analyses génétiques approfondies ont permis d'identifier dans de rares familles informatives (c'est-à-dire avec plusieurs sujets avec MTEV sur plusieurs générations) mais avec un bilan usuel de thrombophilie négatif, de nouveaux facteurs associés à un risque majoré de MTEV et apportant un éclairage innovant sur la physiopathologie des thromboses.

La nécessité d'identifier ces familles et de les explorer de façon exhaustive par un centre de référence nous a d'ailleurs motivé à proposer une RCP nationale sur la thrombophilie sous l'égide du GFHT et du réseau sur la thrombose INNOVTE.

Toutes ces raisons expliquent que le GFHT a proposé en 2019 d'actualiser les propositions pratiques relatives à la prescription et à la réalisation des analyses biologiques de thrombophilie, la première édition de celles-ci ayant été révisée en 2009.

Le document qui vous est proposé est important, de qualité et comprend deux sections, l'une clinique et l'autre biologique, cette dernière ayant été publiée après révision il y a peu dans la *Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose* (RFHT).

Le texte ci-après présente nos propositions cliniques avec une première partie ciblée sur la MTEV classique de l'adulte. La seconde partie de nos propositions cliniques concerne des thromboses particulières ou atypiques et des patients spécifiques et sera publiée aussi dans la RFHT à la fin de l'année 2022.

Ce travail a mobilisé un grand nombre de rédacteurs et relecteurs mais chacune de nos propositions a été soumise à un vote exprimé par près de 100 membres du GFHT. Selon les réponses obtenues et les commentaires émis, certaines propositions ont été amendées et *in fine* toutes celles qui apparaissent dans ce document sauf une ont reçu un accord professionnel fort, avec plus de 70 % d'avis favorables et moins de 20 % d'avis défavorables.

Nous espérons que ce travail réalisé grâce aux efforts de beaucoup sera utile non seulement aux hémostasiens mais aussi à d'autres praticiens confrontés à des patients ayant une histoire thrombotique insolite.

LE BILAN DE THROMBOPHILIE POUR UNE MTEV TYPIQUE DE L'ADULTE

ARGUMENTAIRE

La MTEV est une pathologie multifactorielle qui résulte le plus souvent d'une interaction délétère entre des facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques. Toutefois, le déterminant principal du risque de récurrence thromboembolique est la présence ou non lors de l'épisode initial d'un facteur déclenchant majeur réversible. Ainsi, les patients ayant eu un premier épisode de MTEV provoqué par un facteur déclenchant majeur (chirurgie majeure – anesthésie générale > 30 min –, immobilisation plâtrée, alitement ≥ 3 jours) ont un risque de récurrence faible, < 1 % à 1 an. Ceux dont le premier épisode de MTEV a été provoqué par un facteur dé-

1^{re} QUESTION : Une thrombophilie biologique augmente-t-elle le risque de premier événement thromboembolique veineux proximal ou une récurrence ?

Proposition # 1 : Une thrombophilie biologique est caractérisée par la présence d'un déficit en AT, PC, PS, d'un variant FV Leiden ou FII G20210A (thrombophilie constitutionnelle), ou d'anticorps antiphospholipides (thrombophilie acquise), et il est proposé que toutes ces anomalies qui majorent le risque de premier événement thrombotique soient recherchées dans le cadre d'un bilan étiologique lorsqu'il est justifié. (Accord fort)

Proposition # 2 : Le FV Leiden et le FII20210A hétérozygotes isolés sont des thrombophilies mineures qui n'augmentent pas le risque de récurrence de manière cliniquement significative. Ce risque est plus élevé dans les autres thrombophilies constitutionnelles et il varie selon le statut génétique (homozygote, double hétérozygote, type de mutation), et la profondeur du déficit. (Accord fort)

clenchant mineur et réversible (exemple : chirurgie mineure, alitement < 3 jours) ont un risque de récurrence de 5 % à 1 an et 15 % à 5 ans. Les patients dont le premier épisode de MTEV est non provoqué, sans facteur déclenchant, ont un risque de récurrence élevé de 8 % à 1 an et de 30 % à 5 ans **1-4**.

Une thrombophilie biologique a un impact variable sur le risque de premier événement thromboembolique veineux et de récurrence, selon le type d'anomalie retrouvée.

Les polymorphismes FV Leiden et FII G20210A fréquents à l'état hétérozygote, majorent peu le risque de récurrence

Tous deux majorent cependant le risque de premier épisode de MTEV

Pour la mutation FV Leiden, le risque relatif (RR) de MTEV est estimé à 3-8 à l'état hétérozygote et à 9-80 à l'état homozygote **5**. Le RR de MTEV pour le FII G20210A est de 2 à 3 à l'état hétérozygote **5** et très peu de données sont disponibles concernant les patients homozygotes. Plus spécifiquement, le RR d'embolie pulmonaire serait selon une méta-analyse de 2,06 (IC 95 % : 1,66-2,56) pour le FV Leiden et de 2,64 (IC 95 % : 1,92-3,63) pour le FII G20210A **6**.

Ces mutations à l'état hétérozygote ne semblent pas majorer significativement le risque de récurrence de MTEV

Les études de cohortes prospectives et rétrospectives ne mettent pas en évidence d'association forte entre les variants FV Leiden et FII G20210A à l'état hétérozygote et la récurrence de MTEV. Une méta-analyse retrouve un *odds ratio* (OR) de récurrence de 1,56 (IC 95 % : 1,14-2,12) pour la mutation FV Leiden hétérozygote et de 1,45 (IC 95 % : 0,96-2,20) pour la mutation FII G20210A hétérozygote **7**. Par contre, le

risque de récurrence était plus important chez les patients homozygotes pour le FV Leiden (OR = 2,65 ; IC 95 % : 1,2-6,0).

Dans une étude cas-témoins menée au sein d'une large cohorte de familles thrombophiles, Lifjering *et al.* **8** n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de récurrence de MTEV aussi bien chez les hétérozygotes FV Leiden (OR = 1,2 ; IC 95 % : 0,7-1,9) et FII G20210A (OR = 1,0 ; IC 95 % : 0,5-2,1) que chez les patients FV Leiden homozygotes (OR = 1,1 ; IC 95 % : 0,5-2,4) et les hétérozygotes composites FV Leiden et FII G20210A (OR = 1,0 ; IC 95 % : 0,6-1,9).

Dans une autre étude prospective, Sveinsdottir *et al.* rapportent un RR de récurrence de MTEV de 2,4 en cas de FV Leiden hétérozygote (OR = 2,4 ; IC 95 % : 1,6-3,6), et donc plus élevé que celui habituellement rapporté **9**.

Plus récemment, Tromeur *et al.* n'ont pas mis en évidence de sur-risque significatif de récurrence de MTEV chez les sujets avec un premier épisode d'embolie pulmonaire et un variant V Leiden ou FII G20210A à l'état hétérozygote (*hazard ratio* [HR] 1,17 ; IC 95 % : 0,64-2,12 et 0,62 ; IC 95 % : 0,23-0,71, respectivement) **10**. L'OR était plus élevé mais non significatif en cas de double hétérozygotie V Leiden/FII G20210A (OR = 2,37 ; IC 95 % : 0,32-17,3).

Les déficits en inhibiteurs (antithrombine, protéine C, protéine S), sont souvent associés à un risque thrombotique plus élevé

Les déficits quantitatifs en antithrombine majorent le risque de premier épisode de MTEV, avec un OR variant entre 10 à 30 selon les études.

Il existe plusieurs types de déficits en antithrombine : type 1 (quantitatif) le plus fréquent, type 2 (qualitatif) HBS (*Heparin Binding Site*), type 2 RS (*Reactive Site*) et type 2 pléiotropique (PE).

Le risque de MTEV dépend du type de déficit, de l'anomalie moléculaire en cause **11,12** et du taux d'AT **13,14**.

De fait, plusieurs études ont montré que le risque de MTEV dans les déficits de type 2 HBS est inférieur à celui associé aux types 1 et 2 RS. Croles *et al.* ont ainsi rapporté, dans une méta-analyse bayésienne **15**, un risque 4,3 fois inférieur en cas de type 2 HBS par rapport aux déficits de type 1 (OR = 4,3 ; IC 95 % : 1,5-7,9). Dans la même population, Alhenc Gelas *et al.* **11** retrouvent aussi un OR de 0,28 (IC 95 % : 0,20-0,40). Cependant, les déficits en AT HBS semblent aussi hétérogènes avec un sous-groupe (mutation AT Budapest) qui présenterait un risque de MTEV non statistiquement différent de celui associé aux déficits en AT de type 1 (OR = 0,61 ; IC 95 % : 0,31-1,20) **11**.

Deux études récentes ont également montré que le risque thrombotique dans les déficits quantitatifs était corrélé au taux d'AT. Bucciarelli *et al.* **13** ont montré, dans une étude cas-témoins de 1 401 patients ayant présenté un 1^{er} épisode de MTEV (*versus* 1 847 contrôles), que le risque de MTEV croît avec la sévérité du déficit. L'OR comparativement à des sujets avec un taux d'AT > 100 % était égal à 2,00 (IC 95 % : 1,44-2,78) pour des taux d'AT compris entre 76 et 85 %, à 4,77 (IC 95 % : 1,93-11,83) pour des taux entre 61 et 75 % et à 7,74 (IC 95 % : 1,59-37,7) pour des taux entre 45 et 60 %. Le risque était encore plus élevé en cas de MTEV non provoquée (OR = 23,1 ; IC 95 % : 4,39-122) et des taux d'AT compris entre 45 et 60 %. Ces résultats ont ensuite été confirmés dans une étude cas-témoins avec 952 patients (*versus* 1 904 témoins) avec un OR de 2,11 (IC 95 % : 1,35-3,29) pour des taux compris entre 70 et 80 % et de 6,90 [IC 95 % : 3,44-13,83] pour des taux < 70 % **14**.

Le risque de récurrence de MTEV est augmenté en cas de déficit quantitatif en AT

Di Minno *et al.* **16**, dans une étude prospective de 823 patients, rapportent une augmentation significative du risque de récurrence après ajustement sur les facteurs déclenchants majeurs et la durée d'anticoagulation avec un HR égal à 3,48 (IC 95 % : 2,16-5,61) pour des taux d'antithrombine < 70 % et à 2,40 (IC 95 % : 1,51-3,80) et pour des taux entre 70 et 80 %.

Une méta-analyse **17** de 4 études **16,18-20** rapporte un OR de 3,61 (IC 95 % : 1,46-8,95) pour le risque de récurrence en cas de déficit en antithrombine. Toutefois, selon une méta-analyse plus récente ayant regroupé les résultats de 10 études **15**, cette majoration du risque serait plus faible (2,1 ; IC 95 % : 0,2-4,0).

De manière contradictoire, seule une étude française **10** retrouve une augmentation non significative du risque de

récurrence de MTEV (HR 2,08 ; IC 95 % : 0,51-8,51), en cas de déficit en antithrombine après un premier épisode d'embolie pulmonaire.

Les déficits en protéine C majorent aussi le risque de premier épisode et de récurrence de MTEV. Le RR de récurrence varie de 5 à 10 selon les études **5,13**, et dépend de la sévérité du déficit.

Bucciarelli *et al.* **13** ont montré dans une étude ayant comparé 1 401 patients avec un 1^{er} épisode de MTEV à 1 847 témoins, un risque variable de MTEV avec un OR de 2,21 (IC 95 % : 1,54-3,18) pour des taux de PC compris entre 61 et 75 % et de 5,35 (IC 95 % : 1,35-21,15) pour des taux entre 45 et 60 %, comparativement à des taux de PC > 100 %. Le RR d'épisode de MTEV non provoquée était aussi plus élevé (OR = 13,47 ; IC 95 % : 3,18-57,1) pour des taux de PC entre 45 et 60 %. Cette étude portait exclusivement sur des déficits quantitatifs en protéine C.

Concernant le risque de récurrence de MTEV, il est majoré aussi avec, selon Vossen *et al.* **21** une incidence annuelle d'événements de 5,1 % (IC 95 % : 2,5-9,4). Brouwer *et al.* **18**, dans une autre étude prospective, rapportent un taux de récurrence annuel similaire de 6,0 % (IC 95 % : 3,9-8,7), et une méta-analyse retrouve un OR de 2,94 (IC 95 % : 1,43-6,04) **17**.

En cas de déficit constitutionnel en PS, le RR de premier épisode d'une MTEV varie de 5 à 10 **5,13,22,23** et dépend aussi des taux mesurés de cet inhibiteur.

Une analyse de 5 études rétrospectives retrouve que le risque de MTEV est majoré chez les apparentés dont le taux de PS libre antigène est < 41 % avec un HR de 5,6 (IC 95 % : 2,7-11,1). Quand le taux est < 33 %, le RR est estimé à 11,3 (IC 95 % : 5,4-23,6) comparativement aux apparentés avec une PS libre > 91 % **22**.

Bucciarelli *et al.* ont montré dans une étude cas-témoins de 1 401 patients ayant un 1^{er} épisode de MTEV (*versus* 1 847 contrôles) que le taux de PS (activité) était inversement corrélé au risque de MTEV **13**. Comparativement à des témoins avec une PS > 100 %, le RR était de 1,84 (IC 95 % : 1,44-2,78) si la PS est comprise entre 76 et 85 %, de 4,77 (IC 95 % : 1,31-2,59] entre 61 et 75 %, et de 6,14 (IC 95 % : 1,82-20,7) entre 45 et 60 %, et de 7,43 (IC 95 % : 2,36-23,4) pour des valeurs < 45 %.

Une autre étude cas-témoins (MEGA Study) rapporte pour des taux de PS libre plus bas (< 33 %) une augmentation non statistiquement significative du risque de MTEV (OR = 5,4 ; IC 95 % : 0,61-48,8) **23**.

Concernant le risque de récurrence de MTEV en cas de déficit en PS, Brouwer *et al.* dans une étude prospective **18**, objectivent un taux annuel élevé de 8,4 %/an (IC 95 % : 5,8-11,7), sans distinguer les MTEV spontanées et provoquées.

Une autre étude de cohorte rapporte un risque élevé de récurrence en cas de déficit avec un HR égal à 3,0 (IC 95 % : 1,03-80,5) pour des taux de PS libre < 41 % et de 3,4 (IC 95 % : 1,03-8,5) si la PSL est < 33 % (IC 95 % : 1,1-10,3).

Di Minno *et al.* dans une méta-analyse **17** retrouve un OR de 2,52 [0,89-7,16] en cas de déficit en PS mais cette analyse combine les résultats de seulement deux études **19,22**.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est associé à un risque de thrombose élevé

Le SAPL est une maladie auto-immune caractérisée par des thromboses veineuses et/ou artérielles et/ou une morbidité obstétricale à type de pathologie vasculaire placentaire (pré-éclampsie sévère, RCIU, MFIU) et de fausses couches précoces, associée à la présence d'anticorps antiphospholipides (lupus anticoagulant, anti-Bêta2GP1 et anticardiolipines). Le risque thrombotique dépend du profil de positivité des anticorps et les patients les plus à risque de thrombose sont « triple positifs » avec un lupus anticoagulant et des anticorps antiB2GP1 et anticardiolipine **24,25**.

Galli *et al.* **26** ont ainsi montré que chez les patients avec un lupus anticoagulant et des anticorps antiB2GP1, le risque de thrombose, toutes localisations confondues, artérielles et veineuses, est multiplié par 4,1 (IC 95 % : 1,3-13,65), et le risque artériel par 2,5 (IC 95 % : 1,0-6,0).

Le risque de récurrence thromboembolique est majeur dans le SAPL, justifiant un traitement anticoagulant au long cours chez tous les patients avec un antécédent thrombotique.

Pengo *et al.* **27** ont rapporté chez 166 patients « triple positifs » une MTEV initiale dans 47,5 % des cas, une thrombose artérielle dans 43,1 % des cas, une complication obstétricale dans 9,7 % des cas et un SAPL catastrophique dans 2,5 % des cas. Le risque cumulatif de récurrence thromboembolique était de 12,2 % (IC 95 % : 9,6-14,8) à 1 an et de 44,2 % (IC 95 % : 38,6-49,8) à 10 ans. Le risque de récurrence était 2,4 fois plus élevé chez les patients sans anticoagulant (HR 2,4 ; IC 95 % : 1,3-4,1).

Comarmond *et al.* **28** ont étudié rétrospectivement 40 patients avec un SAPL ayant arrêté leur traitement anticoagulant depuis 21 mois en médiane (9-118 mois). Quinze patients (31,8 %) avaient un traitement par aspirine ; 10 (22,7 %) n'avaient plus de marqueurs biologiques de SAPL ; 9 (20,5 %) avaient eu des saignements et dans 6 cas (13,6 %) une mauvaise observance a été notée. Le taux de récurrence thrombotique (veineuse ou artérielle) était de 25 % pour un suivi médian de 19 mois (4-66).

Ce taux élevé de récurrence thrombotique a été confirmé la même année chez des patients SAPL dont l'anticoagulation avait été interrompue **29**. Dans une autre étude menée chez

307 patients **30**, 290 avaient arrêté leur traitement anticoagulant 3 à 7 mois après le diagnostic (D-dimères négatif), et ceux ayant plus de 2 ou 3 critères diagnostiques de SAPL sur l'un des 2 prélèvements analysés lors du suivi, étaient les plus à risque de récurrence (OR = 4,5 ; IC 95 % : 1,5-13,0).

Les prévalences des facteurs biologiques constitutionnels de risque de MTEV, et les niveaux de RR de premier épisode et de récurrence de MTEV sont résumés dans le tableau ci-après.

L'ensemble de ces données explique que dans le bilan de thrombophilie (**Proposition # 1**), un déficit en AT, PC, PS, soit systématiquement recherché avec des anticorps antiphospholipides. De même, ce bilan doit comprendre une recherche du FV Leiden et du FII20210A, bien que ces variants soient considérés à l'état hétérozygote comme des thrombophilies mineures (**Proposition # 2**).

ARGUMENTAIRE

L'impact de l'âge sur l'incidence des ETE a été évalué par de nombreux auteurs, celle-ci étant estimée en Europe entre 104 et 183/100 000 personnes par an **32** soit 1 à 2 pour 1 000 personnes par an. L'incidence évaluée par Naess *et al.* est de 1,43 cas pour 1 000 personnes par an et augmente de façon exponentielle, ce qui est confirmé par Silverstein *et al.* **33,34**. Elle apparaît plus élevée chez les femmes exposées à la contraception et aux grossesses **33,34**. En France, Oger *et al.* dans la région de Brest durant 1 an **35** a retrouvé une incidence globale d'ETE de 1,83 cas pour 1 000 personnes par an et de 1 pour 100 au-delà de 75 ans **35**. L'étude reproduite en 2013 a objectivé une incidence globale un peu plus faible de 1,57 cas pour 1 000 personnes par an avec 576 ETE dont 0,5 % survenus entre 0 à 19 ans et 42,7 % au-delà de 75 ans **36**.

La fréquence des thrombophilies en fonction de l'âge de survenue de l'ETE a été étudiée par plusieurs auteurs. Roldan *et al.* ont observé qu'un tiers des bilans de thrombophilie réalisés chez 20 % des patients du registre RIETE était positif, plus fréquemment chez les sujets de moins de 50 ans indépendamment du type d'ETE (provoqué ou non, inaugural ou récidivant) **37**. Une thrombophilie, constitutionnelle dans 1 cas sur 3, a été identifiée chez environ 1 patient sur 2 du registre MAISTHRO (n = 1 490, âge médian de 43 ans). Une thrombophilie constitutionnelle était plus fréquente chez les patients de moins de 20 ans (49,3 %) qu'après 70 ans (21,9 %). La probabilité d'identifier un FVL était presque 2 fois (1,92) plus élevée lorsque le 1^{er} ETE était survenu avant 40 ans **38**. Meyer *et al.* ont analysé rétrospectivement les motifs du dépistage d'une thrombophilie chez 1 314 patients de plus de 20 ans et pris en charge pour un

Thrombophilie	Prévalence dans la population générale 5,31	Prévalence en cas de MTEV 5	Risque relatif de 1 ^{er} épisode 5	Risque relatif de récurrence
FV Leiden Hétérozygote	3-5 %	12-20 %	3-8	1,56 [1,14-2,12] 7
FV Leiden Homozygote	0,04-0,08 %	0,01 %	9-80	2,65 [1,2-6,0] 7 Ou 1,1 [0,5-2,4] 8
FII G20210A Hétérozygote	1-3 %	6-8 %	2-3	1,45 [0,96-2,20] 7
FII G20210A Homozygote	0,001-0,01 %	-	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Double hétérozygotie FII/FV	0,02-0,10 %	2-4,5 %	9-20	4,81 [0,50-46,3] 7 Ou 1,0 [0,6-1,9] 8
Déficit en antithrombine	0,02-0,17 %	0,5-4,9 %	10-20	3,61 [1,46-8,95] 17 2,1 [0,2-4,0] 15
Déficit en PC	0,14-0,50 %	3-9 %	7-10	2,94 [1,43-6,04] 17
Déficit en PS	0,10-1 %	1-3 %	5-10	2,52 [10,89-7,16] 17

2^e QUESTION : À quel âge doit-on prescrire un bilan de thrombophilie après un 1^{er} ETE ?

Proposition # 3 : Il est proposé après un ETE veineux proximal et spontané ou provoqué par un facteur déclenchant mineur (ou chez la femme dans un contexte hormonal), de ne prescrire systématiquement un bilan de thrombophilie constitutionnelle que chez les patients âgés de moins de 50 ans. Chez les sujets de plus de 50 ans, ce bilan ne sera discuté que s'il existe des antécédents familiaux documentés. (Accord fort)

ETE entre 2004 et 2010 **39**. Chez 24 % d'entre eux un bilan a été réalisé et était positif dans près de 20 % des cas avec majoritairement un facteur V Leiden. Le dépistage était plus fréquemment réalisé chez les moins de 50 ans mais aussi en présence d'une histoire familiale ou lorsque l'ETE était associé à une hormonothérapie **39**. Goldman-Mazur *et al.* ont analysé la fréquence des thrombophilies chez 1 185 patients d'un âge médian de 43 ans. Les circonstances de dépistage étaient un ETE non provoqué, récidivant, survenu au cours d'une grossesse ou d'une hormonothérapie ou provoqué mais associé à une histoire familiale, atypique, un antécédent familial mais aussi un accident vasculaire cérébral ischémique ou un infarctus du myocarde survenu avant 50 ans ou des fausses couches à répétition (≥ 2). Le pourcentage global de tests positifs était de 37,1 %. Un dépistage positif était plus fréquemment associé à un ETE en

situation obstétricale ou provoqué et associé à une histoire familiale. Après 50 ans, les auteurs observaient un déficit en antithrombine pour 22 soit 5,7 % *versus* 19 sujets soit 2,4 %. Aucune différence n'est notée pour le syndrome des antiphospholipides (11,4 % *versus* 10,1 %) **40**.

L'impact des thrombophilies en fonction de l'âge de survenue de l'ETE a été étudié par plusieurs auteurs pour les anomalies les plus fréquentes, en particulier le facteur V Leiden, mais les données restent parcellaires pour les autres. Dans les précédentes recommandations du GEHT **41**, les résultats de l'étude EPCOT et de Couturaud *et al.* étaient rapportés **42,43**. Vossen *et al.* avaient analysé l'incidence des ETE chez des sujets asymptomatiques collatéraux de patients porteurs d'une thrombophilie. L'âge moyen de survenue d'un ETE était respectivement de 40 ans pour les déficits en antithrombine, protéines C ou S et de 63 ans pour le fac-

teur V Leiden **43**. Pour Couturaud *et al.*, le facteur V Leiden n'a pas d'impact sur le risque TE chez les sujets asymptomatiques collatéraux de patients ayant présenté un ETE au-delà de 60 ans **42**. Lijfering *et al.* ont étudié l'incidence des ETE au sein d'une large cohorte rétrospective de 2 479 collatéraux de patients ayant présenté un ETE et porteurs d'une thrombophilie. L'incidence annuelle d'ETE était de 1,77 %, 1,52 % et 1,9 % respectivement pour les déficits en antithrombine, en protéine C et en protéine S avec un âge médian de survie de 29 ans. Pour le Facteur V Leiden et le facteur II G20210A, l'incidence annuelle d'ETE était plus faible de 0,49 % et 0,34 %, respectivement **44**. Couturaud *et al.* ont étudié le risque d'ETE chez 915 collatéraux de patients ayant présenté un ETE provoqué (n = 915) ou spontané (n = 1 752) et rapporté l'impact du caractère non provoqué et du jeune âge du patient lors de l'événement sur le risque d'ETE chez les collatéraux. Le risque d'ETE était plus élevé chez les apparentés en cas d'antécédent familial spontané, si le cas index était plus jeune **45**.

En 2009, les recommandations du GEHT **41** proposaient de prescrire un bilan de thrombophilie lorsque les caractéristiques cliniques de l'événement le justifiaient jusqu'à l'âge de 60 ans. Plusieurs recommandations issues de sociétés savantes ou avis d'experts internationaux ont depuis été publiées. Lorsque la recherche d'une thrombophilie est proposée dans certaines conditions cliniques, l'âge recommandé est aujourd'hui fréquemment inférieur à 50 ans voire même 40 ans selon les *guidelines* anglaises publiées en 2010 **46** ou 45 ans selon celles issues d'Australie et de Nouvelle-Zélande **47**. Jean M. Connors note que le jeune âge auquel survient un ETE, inférieur à 40 à 50 ans, est considéré comme un des facteurs associés à une thrombophilie constitutionnelle. Elle retient donc, outre les caractéristiques cliniques de l'événement, l'âge de 50 ans pour proposer un dépistage **48**. Enfin, les recommandations françaises de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez l'adulte publiées en 2019 retiennent aussi cet âge de 50 ans **49**.

ARGUMENTAIRE

Concernant cette question, nous ne disposons dans la littérature que de données permettant d'évaluer le risque de MTEV chez les apparentés du 1^{er} degré (parents, fratrie, et enfants).

Dans une étude de cohorte nationale suédoise, l'antécédent familial de MTEV au 1^{er} degré confère un OR de 2,49 (IC 95 % : 2,40-2,58) chez les frères et sœurs, de 2,65 (2,50-2,80) chez les enfants et de 2,09 (IC 95 % : 2,03-2,58) chez les parents **50**. On notera toutefois que cette étude a évalué aussi le risque associé à un antécédent familial au 2^e et au 3^e degré. Ce risque apparaît inférieur à celui conféré par un antécédent familial au 1^{er} degré mais il n'est pas nul tant chez les neveux/nièces (OR = 1,69 ; IC 95 % : 1,57-1,82) que chez les cousins (OR = 1,47 ; IC 95 % : 1,33-1,64) **50**.

Dans une étude cas-témoins ayant inclus 1 605 patients avec un premier épisode de MTEV et 2 159 sujets asymptomatiques, un antécédent familial de MTEV au 1^{er} degré a été identifié chez 31 % des cas et 17 % des témoins (OR = 2,2 ; IC 95 % : 1,9-2,6) **51**.

Afin d'évaluer plus finement le risque, certains auteurs ont analysé les caractéristiques de l'épisode thrombotique chez le *propositus*. Ainsi, selon une étude française ayant inclus 2 667 apparentés du 1^{er} degré, le risque de MTEV est augmenté chez l'apparenté asymptomatique si la MTEV est non provoquée chez le cas index (OR = 2,38 ; IC 95 % : 1,43-3,85). L'âge du *propositus* au moment de la MTEV impacte aussi le risque de MTEV chez les apparentés. Lorsque l'âge du *propositus* est compris entre 62 et 72 ans lors de la thrombose, l'OR ajusté chez les apparentés directs est de 1,40 (IC 95 % : 0,81-2,41). Il est similaire à 1,47 (IC 95 % : 0,83-2,60) si l'âge du *propositus* est entre 48 et 61 ans, mais augmente à 3,49 (IC 95 % : 1,98-6,14), si cet âge est inférieur à 47 ans. Ainsi, le risque de MTEV chez les apparentés apparaît majeur si le cas index a présenté une MTEV assez jeune avant 47 ans **45**.

Dans l'étude de Bezemer, quand seuls les épisodes de MTEV survenus chez des apparentés au 1^{er} degré de moins de 50 ans sont pris en compte, le risque de MTEV lié à l'histoire familiale apparaît plus élevé (OR = 2,7 ; IC 95 % : 2,2-3,4) **51**.

Dans une étude de cohorte nationale danoise, le ratio d'in-

3^e QUESTION : Les antécédents familiaux de MTEV sont-ils prédictifs d'une thrombophilie constitutionnelle ?

Proposition # 4 : Il est proposé de tenir compte essentiellement des antécédents d'ETE survenus chez les apparentés de 1^{er} degré pour évaluer le risque de thrombose chez les sujets asymptomatiques dans la même famille. (Accord fort)

cidence standardisé (SIR, calculé par rapport à l'incidence de la population générale du même sexe et du même âge) augmente quand l'âge du *propositus* diminue : le SIR varie de 1,85 pour un âge du *propositus* au moment de l'épisode \geq 50 ans à 11,42 quand le *propositus* a présenté un événement thrombotique avant l'âge de 20 ans **52**. Ces différentes études ne prennent pas en compte l'existence d'une thrombophilie biologique dans l'analyse globale, sauf celle de Bezemer qui a effectué une analyse en sous-groupes selon l'existence d'une thrombophilie biologique et/ou l'exposition à des facteurs de risque environnementaux. L'histoire familiale est un facteur de risque dans tous les groupes, en cas de thrombophilie biologique et dans le groupe sans anomalie biologique. L'histoire familiale est donc un facteur de risque indépendant de la thrombophilie classique **51**. Le risque associé à l'histoire familiale est enfin modulé par le nombre d'apparentés symptomatiques. Ainsi, dans l'étude française de Couturaud, les asymptomatiques avec au moins deux antécédents familiaux de MTEV ont un risque de MTEV plus élevé comparativement à ceux qui n'ont qu'un seul antécédent familial (OR = 2,71 ; IC 95 : 2,22-3,31) **45**. De même, dans l'étude de Bezemer *et al.*, l'OR augmente de 2,2 en cas d'antécédent familial au 1^{er} degré unique à 3,9 en cas d'antécédents familiaux multiples **51**.

En résumé, un antécédent familial de MTEV au 1^{er} degré est un facteur de risque robuste et indépendant de 1^{er} épi-

sode de MTEV. Le risque est multiplié par 2 à 3. La prise en compte d'autres paramètres permet d'affiner l'évaluation du risque chez les apparentés, notamment le caractère non provoqué de l'épisode chez le *propositus*, l'âge du *propositus* au moment de la MTEV et le nombre d'apparentés du premier degré ayant thrombosé.

ARGUMENTAIRE

En dehors des facteurs biologiques « classiques » de risque qui sont à rechercher systématiquement dans un bilan de thrombophilie, certains paramètres sont parfois utiles aussi à analyser, alors que d'autres ne sont *a priori* pas indiqués.

Une anomalie du fibrinogène est exceptionnelle, mais souvent facile à détecter

Le bilan de thrombophilie doit toujours comprendre un hémogramme, un TCA, un temps de Quick et un dosage du fibrinogène (**Proposition # 5**). Certaines dysfibrinogénémies constitutionnelles sont associées à des manifestations thromboemboliques veineuses **53** et la plupart sont de fait dépistées devant un taux abaissé de fibrinogène mesuré par la méthode de Clauss, puis caractérisées secondairement par la mesure immunologique du fibrinogène (fibrinogène antigène) et l'identification de la variation génique sous-jacente. Certaines sont plus fréquentes comme les variations p.Arg573Cys de la chaîne alpha (FGA c.1717G>C ou

4^e QUESTION : En dehors des FBR « classiques » (FVL, FII20210A, déficits en AT, PC, PS et anticorps anti-phospholipides), d'autres analyses biologiques sont-elles nécessaires dans un bilan de thrombophilie chez l'adulte ?

Proposition # 5 : *Il est proposé de systématiquement pratiquer un hémogramme et les tests d'hémostase usuels : TCA, TP, dosage du fibrinogène, lors d'un bilan de thrombophilie. (Accord fort)*

Proposition # 6 : *Il est proposé de ne pas doser le taux de FVIII après une thrombose. (Accord fort)*

Proposition # 7 : *Il est proposé de restreindre la recherche d'une hyperhomocystéinémie aux cas particuliers des thromboses graves et récidivantes de l'adulte jeune. (Accord fort)*

Proposition # 8 : *Il n'est pas recommandé de doser la LPA, le TFPI ou le TAFI et de rechercher les polymorphismes C677T de la MTHFR, 4G/5G du PAI-1, Val34Leu du Facteur XIII, C46T du Facteur XII, C536T du TFPI, mutations Hong Kong et Cambridge du facteur V. (Accord fort)*

Proposition # 9 : *Il est proposé en cas de thromboses familiales documentées (avec au moins 3 apparentés de 1^{er} degré atteints) et si le bilan de thrombophilie initial est négatif, de discuter la recherche avec un centre expert d'autres facteurs génétiques de risque par des analyses génomiques spécialisées. (Accord fort)*

Aa554 Arg>Cys de la protéine mature) et p.Arg44Cys de la chaîne bêta (FGB c.130C>T ou Bβ14 Arg>Cys de la protéine mature) (<http://site.geht.org/base-fibrinogene/>).

Le groupe sanguin ABO et le taux de FVIII sont deux facteurs de risque interdépendants

Les individus de groupe sanguin non O ont en effet en moyenne des taux de Facteur Willebrand et de FVIII environ 25 % supérieurs à ceux de groupe sanguin O, et de nombreuses études ont montré qu'ils ont un risque de MTEV 1,5 à 2 fois plus élevé **54-56**.

Morelli *et al.* ont rapporté aussi une **augmentation du risque de MTEV** de 1,8 fois (OR = 1,8 ; IC 95 % : 1,4-2,4) chez les individus avec un groupe sanguin non O **57**, avec un effet encore plus marqué chez ceux avec un FV Leiden. Le risque de MTEV chez ces patients, comparé à celui de sujets contrôles de groupe sanguin O sans FV Leiden était ainsi 23 fois plus élevé (OR = 23,2 ; IC 95 % : 9,1-59,3), alors qu'il ne l'était « seulement » que de 4,6 fois (IC 95 % : 2,0-10,1) chez les sujets O avec un FV Leiden. Une autre étude **58** retrouve un effet plus modeste de l'association groupe sanguin non O – FV Leiden (HR 4,91 ; IC 95 % : 3,39-7,09), comparativement au groupe de référence O sans FV Leiden, et aux sujets O + FV Leiden (HR 3,12 ; IC 95 % : 1,90-5,10).

Le groupe sanguin non O serait selon une étude associé aussi à une augmentation du risque de récurrence de MTEV 59, avec un RR de 1,98 (IC 95 % : 1,2-3,8) chez les sujets non O (*versus* O). Dans une étude rétrospective de 106 patients avec une embolie pulmonaire idiopathique, le groupe sanguin B est identifié comme majorant aussi le risque de récurrence avec un HR de 2,68 (IC 95 % : 1,1-6,2) **60**. En revanche, Tromeur *et al.* ne retrouvent pas d'augmentation du risque de récurrence chez les sujets de groupe sanguin non O avec un premier épisode d'embolie pulmonaire (HR 0,93 ; IC 95 % : 0,54-1,60) **10**.

Un taux élevé de FVIII est associé aussi à une augmentation du risque de 1^{er} épisode de MTEV selon plusieurs études avec un OR = 4,8 pour un FVIII > 150 % (IC 95 % : 2,3-10,0) **61**, et de 16,0 (IC 95 % : 9,7-26) si le FVIII > 267 % *versus* < 86 % **62**.

Plusieurs études ont recherché d'autre part si **un taux élevé de FVIII était associé à un risque accru de récurrence 22,63-65**, avec des résultats variables. Toutefois, l'une d'elles **66** rapporte qu'un taux de FVIII > 242 % trente jours après l'arrêt des AVK est associé à une augmentation du risque de récurrence de 4,5 fois (IC 95 % : 1,7-12,2). Plus récemment, il a été montré **67** (*Mega Follow up Study*), qu'un taux de FVIII > 200 % était associé à une augmentation du risque de récurrence de 3,4 fois (IC 95 % : 2,2-5,3) par rapport à un taux de

FVIII < 100 %. Le taux de facteur VIII avait été mesuré soit 3 mois après l'arrêt de l'anticoagulation initiale pour les patients traités moins d'un an, soit sous anticoagulant après plus d'un an de traitement.

De plus, dans l'étude prospective PADIS-EP, une augmentation du risque récurrence de MTEV après un premier épisode d'embolie pulmonaire est mise en évidence si le taux de FVIII est > 90^e percentile (HR 2,30 ; IC 95 % : 1,23-4,30) **10**.

L'ensemble de ces données pourrait justifier que le dosage du FVIII soit proposé avec le groupage ABO dans le bilan de thrombophilie, mais l'absence de consensus vis-à-vis de cette position explique que nous ayons rejeté cette proposition (**Proposition # 6**).

Le dosage de l'homocystéine a un intérêt clinique non démontré dans la majorité des thromboses de l'adulte L'hyperhomocystéinémie est un facteur biologique de risque dont l'intérêt en pratique dans la MTEV reste très discuté, et sa recherche ne doit être discutée que dans de rares cas, notamment chez le sujet jeune (Proposition # 7).

Trois méta-analyses **68-70** ont mis en évidence qu'une hyperhomocystéinémie était associée à une augmentation par 2 à 3 du risque de premier épisode de MTEV. Den Heijer *et al.*, dans une méta-analyse comprenant 3 289 patients, objectivent aussi une majoration du risque de thrombose veineuse d'1,6 fois pour chaque augmentation de 5 µM du taux d'homocystéine **68**. Cependant, une étude cas-témoins récente avec un large effectif, ajustée sur les facteurs de confusion (âge, sexe, mode de vie) ne confirme pas cette association **71**. Le problème des déficits en CBS (*cystathionine beta synthase*) est différent car le diagnostic est souvent posé dans l'enfance devant des signes ophtalmologiques, des thromboses (AVC précoces, MTEV) et parfois un retard mental avec des anomalies osseuses **72**. Surtout, l'hyperhomocystéinémie est sévère (> 100 µM) avec une homocystinurie. Mais, exceptionnellement, le diagnostic a été posé chez l'adulte jeune au décours de thromboses veineuses cérébrales **73**.

Dans la MTEV de l'adulte, une étude prospective initiale a mis en évidence un risque de récurrence 2,7 fois plus élevé en cas d'hyperhomocystéinémie (OR = 2,7 ; IC 95 % : 1,3-5,8) **74**. Toutefois, deux autres études **75,76** ont montré qu'une vitaminothérapie (B6, B9, B12) n'avait aucune influence sur le risque de récurrence (HR 1,01 ; IC 95 % : 0,66-1,53) de MTEV, en dépit de la correction de l'hyperhomocystéinémie. Il apparaît donc difficile d'établir un lien de causalité entre l'anomalie biologique et le phénotype clinique.

De plus, une étude prospective récente (*Mega Follow up Study*) menée chez 2 210 patients avec un 1^{er} épisode de TVP

ou d'EP et chez qui l'homocystéine a été dosée 3 mois après l'arrêt du traitement anticoagulant, n'a objectivé aucune association entre le risque de récurrence thromboembolique veineux et l'augmentation des concentrations mesurées (HR 0,98 ; IC 95 % : 0,90-1,04 par augmentation de 5 $\mu\text{mol/l}$) ou une hyperhomocystéinémie > 95^e percentile (> 23,0 $\mu\text{mol/l}$) (HR 1,03 ; IC 95 % : 0,63-1,64) **77**.

Le dosage d'autres protéines, notamment de la Lp(a), du TFPI et du TAFI n'est pas préconisé dans le bilan de thrombophilie (Proposition # 8)

La lipoprotéine (a) ou Lp(a) est une lipoprotéine complexe dont la structure est homologue à celle du plasminogène et elle pourrait donc, en inhibant la fixation de celle-ci à la fibrine, limiter la fibrinolyse. Une méta-analyse récente de 14 études (> 14 000 patients) a mis en évidence une augmentation modérée du risque de MTEV (OR = 1,56 ; IC 95 % : 1,36-1,79) en cas de taux élevé de Lp(a) **78**, mais sans impact significatif sur la récurrence (RR = 1,4 ; IC 95 % : 0,7-2,6) après un premier épisode de MTEV non provoquée **79**.

Le TFPI et le TAFI sont deux des paramètres dont l'intérêt dans l'exploration biologique de la MTEV a été évalué.

Le TFPI est l'inhibiteur physiologique de l'initiation de la coagulation et une étude cas-témoins **80** a rapporté qu'un taux bas de TFPI libre plasmatique était associé à une augmentation du risque de MTEV (OR = 1,7 ; IC 95 % : 1,1-2,6). Une autre étude **81** a ensuite montré qu'un taux de TFPI < 2^e percentile était associé à un sur-risque de récurrence de MTEV (OR = 2,7 ; IC 95 % : 1,0-7,4). Mais, cette association entre taux bas de TFPI et risque de MTEV n'a ultérieurement pas été confirmée (OR = 1,35 ; IC 95 % : 0,86-2,12) **82**, et ces données contradictoires ne permettent pas de justifier aujourd'hui un dosage de cet inhibiteur en cas de thrombose. Le TAFI (*Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*) est un inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine en présence de thrombomoduline. Des taux élevés de TAFI ont été associés à un sur-risque modéré de MTEV (OR = 1,7 ; IC 95 % : 1,1-2,5) **83**. Cependant, une autre étude n'a pas confirmé qu'un taux élevé de TAFI conférait un risque accru de MTEV chez les apparentés de patients avec antécédent de MTEV **84**.

D'autres variants génétiques dont le risque potentiel est discuté ne doivent être recherchés que dans un centre expert et après analyse du dossier

De fait, de nombreux variants génétiques autres que ceux classiquement recherchés dans le cadre du bilan de thrombophilie et concernant l'antithrombine, la protéine S, les facteurs V, XII, XIII, le PAI et le TAFI, mais aussi la MTHFR ont

fait l'objet de travaux spécifiques. Toutefois, leur recherche n'est *a priori* pas indiquée (**Proposition # 8**) car ces variations sont très rares et leur implication dans la MTEV reste discutée, comme discuté ci-après.

L'antithrombine Cambridge II

Il s'agit d'une mutation *Ala384Ser* (p.Ala416Ser) (G1246T), associée sur le plan phénotypique par un taux d'antithrombine (antigène) le plus souvent normal avec une activité normale ou peu abaissée. Une première étude cas-témoins **85** a montré que la prévalence de ce variant était de 1,7 % chez les cas et 0,2 % chez les contrôles avec un RR de 1^{er} événement thromboembolique veineux d'environ 10 (OR = 9,75 ; IC 95 % : 2,2-42,5). Cependant, Sanchez *et al.* ont retrouvé une prévalence identique de cette mutation chez les patients (0,4 %) et les contrôles (0,6 %) **86**. De même, l'étude française PATHROS **87** avait retrouvé une prévalence de 0,4 % chez les patients. Enfin, récemment, Alhenc Gelas *et al.* ont montré que parmi les patients présentant un déficit en antithrombine, ceux avec la mutation *Cambridge II* avaient un risque de 1^{er} épisode de MTEV inférieur à celui associé aux déficits quantitatifs **11**.

La protéine S Heerlen

La protéine S Heerlen (S501P) a initialement été considérée comme un simple variant (prévalence 0,5 %), bien que sa demi-vie soit diminuée. Toutefois, une étude française cas-témoins (4 173 patients MTEV *versus* 5 970 contrôles) a identifié la mutation *Heerlen* dans 2,2 % des cas *versus* 0,4 % des contrôles (OR = 6,57 ; IC 95 % : 4,06-10,64) **88**. Tous les patients mutés pour le variant *Heerlen* ont des taux normaux dans cette étude mais les taux de protéine S sont significativement plus bas chez les patients porteurs de la mutation (71 +/- 13 *versus* 91 +/- 21 %).

Les facteurs V Hong Kong et V Cambridge

Ces deux variants du FV en position 306 sont rares et associés *in vitro*, de même que pour le FV Leiden, à une résistance à la protéine C activée. La mutation V Hong Kong décrite en 1998 **89** n'est associée à aucun risque majoré de maladie thromboembolique veineuse **90**. La mutation V Cambridge a été décrite elle aussi en 1998 chez un patient souffrant d'une thrombose veineuse **91** mais sa prévalence est extrêmement faible (voire nulle) **92,93**. Ces données expliquent que la recherche de ces variants ne soit pas proposée dans la MTEV.

Le polymorphisme C46T du facteur XII

Le polymorphisme C46T du facteur XII est fréquent avec 30-40 % d'hétérozygotie C/T et 5 à 10 % d'homozygotie T/T.

Localisé au niveau de la région 5' non traduite du gène *F12*, il est associé à une concentration plasmatique plus basse de la protéine **94**. De plus, une association de ce polymorphisme avec le risque de MTEV a été retrouvée par certains **95,96**, mais non confirmée par d'autres **97,98** et notamment une méta-analyse de 7 études **99**. Toutefois, deux études cas-témoins ont retrouvé que la mutation *FXII C46T* à l'état homozygote serait associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse cérébrale avec un OR de 4,57 (IC 95 % : 1,55-13,41) dans l'une **100** et de 2,89 (IC 95 % : 1,61-5,19) dans l'autre **101**.

Le polymorphisme Val34Leu du facteur XIII

Le polymorphisme Val34Leu du facteur XIII est lui aussi très fréquent dans la population caucasienne avec une prévalence d'environ 5-10 % à l'état homozygote et de 30-40 % à l'état hétérozygote **102-104**. Une méta-analyse **104** a identifié un effet protecteur de l'isoforme Leu vis-à-vis de la MTEV avec un OR de 0,63 (IC 95 % : 0,46-0,86) chez les homozygotes et 0,89 (IC 95 % : 0,80-0,99) chez les hétérozygotes Val/Leu. Toutefois, une étude ne confirme pas cette association **103**.

Le polymorphisme C536T du TFPI

Ce polymorphisme a été décrit avec une prévalence de 0,2 % dans la population générale en Allemagne et été retrouvé chez 1,2 % des patients évalués avec MTEV (OR = 9,3 ; IC 95 % : 1,8-48,6) **105**. Une étude retrouve une association non significative de ce polymorphisme avec le risque de MTEV (OR = 6,6 ; IC 95 % : 0,7-57,3) **106**, mais ce résultat n'a pas été confirmé **107**.

Les polymorphismes 4G/5G du PAI

Ces polymorphismes situés dans la région promotrice du gène *PAI-1* sont fréquents. Les prévalences de 4G et 5G à l'état homozygote (4G/4G ou 5G/5G) sont d'environ 20 % **108**. Le polymorphisme 4G à l'état homozygote est associé à un taux plasmatique plus élevé de PAI-1 **109**. De plus, l'allèle 4G serait, selon une méta-analyse, associé à un risque élevé de MTEV **110**, mais cette association n'avait pas été retrouvée dans une étude prospective antérieure **111**.

Le polymorphisme MTHFR C677T

Le polymorphisme C677T de la MTHFR (méthylène tétra hydrofolate réductase) est très fréquent avec 10 à 30 % des caucasiens qui sont homozygotes (C677T/T) et environ 30-60 % hétérozygotes (C677C/T) **112,113**. La MTHFR joue un rôle important dans le métabolisme de l'homocystéine et la transition C677T rend l'enzyme thermolabile et moins active ce qui favorise l'augmentation modérée de l'homocystéinémie, notamment chez les homozygotes TT. Un risque accru

de MTEV a été rapporté chez les homozygotes TT **114**, mais plusieurs études ne l'ont pas confirmé **115,116**.

Une recherche avec un centre expert d'autres facteurs génétiques de risque par des analyses génomiques spécialisées sera discutée en cas de thromboses familiales documentées et si le bilan de thrombophilie initial est négatif

Des approches utilisant les nouveaux outils de biologie moléculaire, en particulier le séquençage haut débit, ont vu le jour ces dernières années et la réduction drastique de leurs coûts a permis leur implémentation dans les laboratoires hospitaliers à la recherche de variants délétères rares voire privés. Des variants rares et délétères existent de fait dans la MTEV. Les exemples les plus emblématiques sont les FVIII et FIX Padoue identifiés dans des familles italiennes présentant des thromboses sévères et des taux plasmatiques très élevés de FVIII ou FIX **117,118**. Trois études ont aussi rapporté une mutation sur le gène de la prothrombine. Les mutations situées en position 596 étaient responsables d'une résistance à l'antithrombine et des tableaux cliniques sévères avec des épisodes de MTEV survenus chez des sujets jeunes (avant 20 ans). La première mutation (*p.Arg596Leu*) a été identifiée dans une famille japonaise; ils'agit de la prothrombine Yukuhashi **119**. La deuxième mutation (*p.Arg596Gln*) a été identifiée dans deux familles serbes ; elle porte le nom de prothrombine Belgrade **120**. La troisième mutation (*p.Arg596Trp*) a été identifiée dans deux familles italiennes et porte le nom de Padoue 2 **121**. Plus récemment, le FV Besançon (*p.Ala2086Asp*) a été identifié à l'état homozygote chez un patient de 37 ans présentant des épisodes récurrents de MTEV. Cette mutation à l'état homozygote a été montrée comme responsable de façon concomitante d'un déficit sévère en facteur V et d'un défaut qualitatif de liaison aux phospholipides impactant le système anticoagulant naturel **122**.

En pratique, la recherche de tous ces variants n'est pas incluse dans le bilan de thrombophilie, mais si ce dernier est négatif en cas de thromboses familiales documentées avec au moins 3 apparentés de 1^{er} degré atteints, il nous semble important de rechercher dans un centre expert d'autres facteurs génétiques de risque (**Proposition # 9**). Ainsi, une approche de type panel avec un séquençage systématique des gènes candidats ou une analyse de type exome *sequencing* dans des familles avec thrombophilie inexplicée permettrait d'identifier le variant délétère impliqué dans la pathologie familiale.

5^e QUESTION : Faut-il rechercher une « thrombophilie » en cas de thrombose veineuse distale ou superficielle ?

Proposition # 10 : *Il est proposé de ne pas pratiquer un bilan de thrombophilie dans les suites d'un 1^{er} épisode de TVP distale provoqué ou non chez l'homme en l'absence d'antécédent familial. (Accord fort)*

Proposition # 11 : *Il est proposé chez une femme en âge de procréer de pratiquer un bilan de thrombophilie dans les suites d'une TVP distale non provoquée ou associée à un contexte hormonal, compte tenu de l'impact potentiel sur la prise en charge d'une grossesse ultérieure. (Accord fort)*

Proposition # 12 : *Quel que soit le sexe du patient, il est proposé de pratiquer un bilan de thrombophilie au décours d'une récurrence de TVP distale non provoquée par un facteur déclenchant majeur si l'âge est < 50 ans. (Accord fort)*

Proposition # 13 : *Il est proposé de ne pas pratiquer de bilan de thrombophilie en cas de TVS sur veines variqueuses. (Accord fort)*

Proposition # 14 : *Il est proposé chez une femme en âge de procréer de pratiquer un bilan de thrombophilie dans les suites d'un 1^{er} épisode de TVS non provoquée ou associée à un contexte hormonal sur veines non variqueuses compte tenu de l'impact potentiel sur la prise en charge d'une grossesse ultérieure. (Accord faible*)*

* Données du vote : 115 réponses : Accord 68 % ; Désaccord 21 % ; Sans avis 11 %.

ARGUMENTAIRE

Des résultats contradictoires ont été rapportés sur l'association entre TVP distale et thrombophilie

Ainsi en 2007, une série rétrospective **123** a rapporté une prévalence de TVP distale isolée plus élevée chez les patients sans anomalie thrombophile (16 %) que chez ceux avec un FV Leiden (7 %) ou le variant FIIG20210A (6 %). Toutefois, en 2008 l'étude de 850 patients **124** a retrouvé une prévalence du FV Leiden plus élevée dans les TVP distales isolées (12 % versus 6,5 % toutes localisations confondues).

Dans une autre étude rétrospective **125** des prévalences similaires de TVP distales isolées ont été retrouvées chez les patients avec ou sans FVLeiden (7 %) ou FIIG20210A (6 %) (groupe contrôle : 9 %).

Plus récemment, Campello *et al.* (2017) ont rapporté une prévalence de TVP distales isolées plus élevée chez les patients FV Leiden hétérozygotes (OR = 2,67 ; IC 95 % : 1,88-3,78) **126**.

Aucun impact de la thrombophilie sur la récurrence de thromboses veineuses distales n'a été documenté.

De nombreuses études ont montré que le risque de récurrence en cas de TVP distale est beaucoup plus faible qu'en cas de premier événement thrombotique proximal **127-129**. Une méta-analyse **130** rapporte ainsi un risque de récurrence

4,8 fois plus faible en cas de TVP distale isolée (HR 4,8 ; IC 95 % : 2,1-11,0).

Dans les TVP distales, les données disponibles, parcellaires et contradictoires ne permettent pas d'adapter les modalités de prévention du risque de récurrence selon l'existence ou non d'une anomalie biologique, et en pratique au décours d'un premier épisode la recherche d'une thrombophilie n'est pas proposée systématiquement (Proposition # 10).

Toutefois, une enquête biologique est à envisager en cas de récurrence inexplicite chez le sujet jeune, en particulier chez la femme en âge de procréer, dans la mesure où une anomalie pourra influencer la prophylaxie antithrombotique prescrite lors d'une grossesse, en particulier dans le post-partum (Propositions # 11 et 12).

Les TVS superficielles surviennent souvent sur un terrain variqueux, mais les études relatives à la thrombophilie sont le plus souvent rétrospectives et de petite taille

La plupart des données disponibles sont issues d'études cas-témoins ou observationnelles de faible effectif et les auteurs ne précisent que très rarement si les TVS sont survenues sur veines variqueuses ou non.

Cependant, les résultats de ces études sont en faveur d'une prévalence élevée de thrombophilies en cas de TVS isolée.

Pabinger *et al.* rapportent dès 1996 **131** que les TVS semblent aussi fréquentes que les TVP dans les déficits en PC et PS, et moins fréquentes en cas de déficit en AT.

De Moerloose *et al.* retrouvent ensuite chez 112 patients consécutifs avec TVS isolée **132** une prévalence de 14 % pour le FV Leiden (OR = 2,51 ; IC 95 % : 1,04-6,2) et de 3,6 % pour le FIIG20210A (OR = 3,28 ; IC 95 % : 0,46-36,8).

Martineli *et al.* ont étudié 63 patients avec un premier épisode de TVS après avoir exclu ceux avec des veines variqueuses, un cancer ou une maladie auto-immune **133** et retrouvent aussi une thrombophilie biologique plus fréquente avec des OR de 4,3 pour le FIIG20210A, de 6 pour le FV Leiden, et de 12,9 pour les déficits en inhibiteurs.

Plus récemment, une large étude ayant comparé 1 294 cas à 1 298 témoins **134** a objectivé une augmentation du risque de TVS surtout en cas de déficit en inhibiteur (OR = 12,2 ; IC 95 % : 2,87-52,1), et à un niveau moindre en cas de FV Leiden (OR = 2,97 ; IC 95 % : 2,15-4,10).

Enfin, deux études observationnelles sur de faibles effectifs retrouvent aussi une prévalence élevée de thrombophilie biologique. Toutefois, près de 50 % des 66 patients étudiés dans l'une avaient une MTEV sous-jacente **135**. L'autre a concerné 60 cas sur veines non variqueuses et retrouvé une prévalence de FV Leiden de 52 % **136**.

En résumé, la prévalence exacte des facteurs biologiques de risque de MTEV dans les TVS reste mal définie de même que leur impact en termes de suivi médical.

Ils semblent néanmoins plus fréquents en cas de TVS sur veines non variqueuses, ce qui explique nos propositions (# 13 et 14), et notamment celle préconisant chez la femme jeune une recherche de thrombophilie en cas de TVS sur veines non variqueuses, la mise en évidence d'un facteur de risque permanent ayant un impact potentiel lors d'une grossesse.

ARGUMENTAIRE

L'enquête biologique chez les apparentés de patients avec une thrombophilie biologique doit tenir compte du (ou des) facteur(s) de risque identifié(s) et du contexte clinique.

Une étude rétrospective de 2 500 individus apparentés à 877 *propositi* avec une thrombophilie a retrouvé une incidence annuelle de MTEV chez les sujets déficitaires en AT, PC ou PS égale à 1,77 %, 1,52 % et 1,90 %, respectivement **44**. Point essentiel, le RR de MTEV ajusté sur l'âge, le sexe, et le *cluster* familial, était 28 à 30 fois plus élevé chez les apparentés avec un déficit en inhibiteur, comparé à celui des sujets sans thrombophilie.

Dans une autre étude prospective, l'incidence de MTEV chez 382 apparentés était aussi plus élevée chez les patients déficitaires en AT, PC ou PS (1,53 % contre 0,29 % chez les sujets sans anomalie) **137**. Le risque de thrombose spontanée était environ 20 fois plus élevé chez les apparentés avec déficit, mais tous les épisodes de MTEV provoquée sont survenus en l'absence d'anticoagulation préventive. L'identification d'un déficit apparaît donc essentielle pour une prévention antithrombotique adaptée lors de situations à risque.

Il existe peu de données relatives aux thrombophilies autres que mineures comme les FVL et FIIG20210A homozygotes, ou les doubles hétérozygotes FV Leiden + FIIG20210A. Dans l'étude de Lijfering *et al.*, l'incidence annuelle de MTEV était estimée à 1,30 % chez les apparentés avec un FVL homozygote **8**. Elle était apparemment plus faible chez les apparentés homozygotes FIIG20210A ou doubles hétérozygotes, mais les effectifs étudiés étaient réduits.

Dans l'étude de Couturaud *et al.*, la présence d'un FV Leiden ou du FIIG20210A à l'état hétérozygote chez les apparentés directs de patients symptomatiques est un facteur prédictif de risque modéré de thrombose veineuse avec un OR de

6^e QUESTION : L'enquête familiale à la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle ? Pour quels patients et dans quel but ?

Proposition # 15 : *Lorsqu'un déficit en AT, PC, PS conférant un risque de thrombose est diagnostiqué chez un cas index, il est proposé d'explorer tous les apparentés du premier degré et les sujets symptomatiques. Le dépistage d'un déficit peut être proposé à partir de la puberté.*

Il est proposé d'étendre cette stratégie en cas de double hétérozygotie FVL/FIIG20210A ou d'homozygotie, en ciblant dans ce dernier cas la fratrie. (Accord fort)

Proposition # 16 : *En cas d'hétérozygotie FVL ou FIIG20210A, il est proposé d'explorer prioritairement les femmes en âge de procréer et apparentées directes du cas index. (Accord fort)*

4,42 **45**. D'autre part, les incidences annuelles de MTEV rapportées par Lijfering *et al.* chez les apparentés avec un FV Leiden (0,49 %) ou un FII20210A (0,34 %) confirment aussi ce risque modéré **44**.

En pratique, nous proposons de classer les sujets **homozygotes FV Leiden ou FII20210A et les double-hétérozygotes parmi les thrombophilies biologiques sévères, tout comme les déficits en AT, PC, PS**.

Il est proposé de rechercher systématiquement ces thrombophilies constitutionnelles chez les apparentés de premier degré, compte tenu de l'impact potentiel sur la prévention du risque thrombotique (**Proposition # 15**). Concernant les homozygotes FVL ou FII20210A, il est proposé de dépister systématiquement la fratrie en raison de la probabilité relativement importante de thrombophilie sévère (égale à 25 % en cas d'hétérozygotie chez les deux parents).

Le dépistage des hétérozygotes FV Leiden et FII20210A doit surtout être réservé aux femmes en âge de procréer (**Proposition # 16**), en raison de l'impact potentiel de ces facteurs biologiques de risque pour la prise en charge d'une grossesse et la prescription d'une contraception.

Dans tous les cas, il est proposé de limiter le dépistage à l'anomalie familiale en première intention. En cas de **thrombophilie mineure (FV Leiden ou FI20210A hétérozygote)**, il est préférable de rechercher une double hétérozygotie FVL/FIIG20210A, compte tenu de son impact potentiel en

termes de prise en charge lors d'une grossesse. Le dosage des inhibiteurs est plus discutable dans ce cadre en raison de la très faible prévalence des déficits dans la population générale (< 1 % pour l'ensemble des inhibiteurs).

Concernant l'âge auquel ce dépistage familial doit être pratiqué, une étude prospective de 81 enfants âgés de 1 à 14 ans avec un antécédent familial de MTEV et une thrombophilie (25 déficits en inhibiteurs et 56 FVL ou PTG20210A), a montré qu'en dépit de situations à risque dans 31 cas, aucune MTEV n'avait été observée **138**. Selon les auteurs, le dépistage ne semble donc pas justifié avant l'âge de 15 ans. Cependant, une étude récente a évalué le risque thrombotique chez 968 patients âgés de moins de 19 ans avec un déficit en AT **139** et 73 avaient déjà présenté un épisode thrombotique, artériel ou veineux. De fait, chez l'enfant, il existe deux périodes à risque de MTEV : après la naissance et à l'adolescence entre 12 et 15 ans. Chez le nouveau-né, les localisations sont souvent atypiques, les thromboses veineuses cérébrales étant les plus représentées, et une situation favorisante fréquente est retrouvée dans 30 % des cas. Chez les adolescents, les thromboses ressemblent beaucoup plus à celles de l'adulte et sont favorisées aussi par une contraception, une immobilisation, une chirurgie, ou la grossesse. Ces observations sont donc en faveur d'un dépistage chez l'adolescent à partir de la puberté. ■

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, *et al.* Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 : 1710-6.
2. Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, Weltermann A, Minar E, Hirschl M, *et al.* The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost* 2016 ; 14 : 2402-9.
3. Rodger MA, Le Gal G. Who should get long-term anticoagulant therapy for venous thromboembolism and with what? *Blood Adv* 2018 ; 2 : 3081-7.
4. Rodger MA, Scarvelis D, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, *et al.* Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. *Thromb Res* 2016 ; 143 : 152-8.
5. Varga EA, Kujovich JL. Management of inherited thrombophilia: guide for genetics professionals. *Clin Genet* 2012 ; 81 : 7-17.
6. Pomero F, Ageno W, Serraino C, Borretta V, Gianni M, Fenoglio L, *et al.* The role of inherited thrombophilia in patients with isolated pulmonary embolism: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Res* 2014 ; 134 : 84-9.
7. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, *et al.* Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *Jama* 2009 ; 301 : 2472-85.
8. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, *et al.* Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010 ; 121 : 1706-12.
9. Sveinsdottir SV, Saemundsson Y, Isma N, Gottsäter A, Svensson PJ. Evaluation of recurrent venous thromboembolism in patients with Factor V Leiden mutation in heterozygous form. *Thromb Res* 2012 ; 130 : 467-71.
10. Tromeur C, Sanchez O, Presles E, Pernod G, Bertoletti L, Jego P, *et al.* Risk factors for recurrent venous thromboembolism after unprovoked pulmonary embolism: the PADIS-PE randomised trial. *Eur Respir J* 2018 ; 51 : 1701202.
11. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou MH. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost* 2017 ; 117 : 1040-51.
12. Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, Spannagl M, Bergmann F, Krause M, *et al.* Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 2014 ; 111 : 249-57.
13. Bucciarelli P, Passamonti SM, Biguzzi E, Gianniello F, Franchi F, Mannucci PM, *et al.* Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 1783-91.
14. Di Minno MN, Dentali F, Veglia F, Russolillo A, Tremoli E, Ageno W. Antithrombin levels and the risk of a first episode of venous thromboembolism: a case-control study. *Thromb Haemost* 2013 ; 109 : 167-9.
15. Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek FWG, Meijer K. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis. *Semin Thromb Hemost* 2018 ; 44 : 315-26.
16. Di Minno MN, Dentali F, Lupoli R, Ageno W. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: a prospective cohort study. *Circulation* 2014 ; 129 : 497-503.
17. Di Minno MN, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res* 2015 ; 135 : 923-32.
18. Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluijn-Nelemans HC, Veeger NJ, 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. *Thromb Haemost* 2009 ; 101 : 93-9.
19. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, *et al.* 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.
20. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, *et al.* Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008 ; 112 : 4432-6.
21. 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.
22. Lijfering WM, Christiansen SC, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Contribution of high factor VIII, IX and XI to the risk of recurrent venous thrombosis in factor V Leiden carriers. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 : 1944-6.
23. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, de Visser MC, Doggen CJ, *et al.* Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood* 2013 ; 122 : 3210-9.
24. Lim W. Thrombotic risk in the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2014 ; 40 : 741-6.
25. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Illiceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 1147-52.
26. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, *et al.* Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood* 2007 ; 110 : 1178-83.
27. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, *et al.* Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 237-42.
28. Comarmond C, Jego P, Veysier-Belot C, Marie I, Mekinian A, Elmaleh-Sachs A, *et al.* Cessation of oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2017 ; 26 : 1291-6.
29. Yelnik CM, Urbanski G, Drumez E, Sobanski V, Maillard H, Lanteri A, *et al.* Persistent triple antiphospholipid antibody positivity as a strong risk factor of first thrombosis, in a long-term follow-up study of patients without history of thrombosis or obstetrical morbidity. *Lupus* 2017 ; 26 : 163-9.
30. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA, *et al.* Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 2018 ; 131 : 2151-60.
31. Mannucci PM, Franchini M. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol* 2014 ; 7 : 757-65.
32. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015 ; 12 : 464-74.

33. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 692-9.
34. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 585-93.
35. 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.
36. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2016 ; 116 : 967-74.
37. Roldan V, Lecumberri R, Muñoz-Torrero JF, Vicente V, Rocha E, Brenner B, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2009 ; 124 : 174-7.
38. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* 2013 ; 163 : 655-65.
39. Meyer MR, Witt DM, Delate T, Johnson SG, Fang M, Go A, et al. Thrombophilia testing patterns amongst patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2015 ; 136 : 1160-4.
40. Goldman-Mazur S, Wypasek E, Karpiński M, Stanis A, Undas A. High detection rates of antithrombin deficiency and antiphospholipid syndrome in outpatients aged over 50 years using the standardized protocol for thrombophilia screening. *Thromb Res* 2019 ; 176 : 67-73.
41. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009 ; 34 : 156-203.
42. 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.
43. Vossen CY, Rosendaal FR. The protective effect of the factor XIII Val34Leu mutation on the risk of deep venous thrombosis is dependent on the fibrinogen level. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1102-3.
44. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2,479 relatives. *Blood* 2009 ; 113 : 5314-22.
45. Couturaud F, Leroyer C, Tromeur C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, et al. Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Blood* 2014 ; 124 : 2124-30.
46. Bagliin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010 ; 149 : 209-20.
47. Tran HA, Gibbs H, Merriman E, Curnow JL, Young L, Bennett A, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust* 2019 ; 210 : 227-35.
48. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1177-87.
49. Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. *Rev Mal Respir* 2019 ; 36 : 249-83.
50. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Familial risk of venous thromboembolism in first-, second- and third-degree relatives: a nationwide family study in Sweden. *Thromb Haemost* 2013 ; 109 : 458-63.
51. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 610-5.
52. Sørensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2011 ; 9 : 320-4.
53. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 151-61.
54. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost* 2014 ; 112 : 1103-9.
55. Franchini M, Lippi G. Relative Risks of Thrombosis and Bleeding in Different ABO Blood Groups. *Semin Thromb Hemost* 2016 ; 42 : 112-7.
56. Cohen W, Castelli C, Alessi MC, Aillaud MF, Bouvet S, Saut N, et al. ABO blood group and von Willebrand factor levels partially explained the incomplete penetrance of congenital thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 ; 32 : 2021-8.
57. Morelli VM, De Visser MC, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 183-5.
58. El-Galaly TC, Severinsen MT, Overvad K, Steffensen R, Vistisen AK, Tjønneland A, et al. Single nucleotide polymorphisms and the risk of venous thrombosis: results from a Danish case-cohort study. *Br J Haematol* 2013 ; 160 : 838-41.
59. Gándara E, Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, et al. Non-OO blood type influences the risk of recurrent venous thromboembolism. A cohort study. *Thromb Haemost* 2013 ; 110 : 1172-9.
60. Baudouy D, Mocerri P, Chiche O, Bouvier P, Schouver ED, Cerboni P, et al. B blood group: A strong risk factor for venous thromboembolism recurrence. *Thromb Res* 2015 ; 136 : 107-11.
61. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995 ; 345 : 152-5.
62. Rietveld IM, Lijfering WM, le Cessie S, Bos MHA, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2019 ; 17 : 99-109.
63. 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 Res* 2000 ; 83 : 5-9.
64. Kyrle PA, 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 Engl J Med* 2000 ; 343 : 457-62.
65. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005 ; 293 : 2352-61.
66. 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.

67. Timp JF, Lijfering WM, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, le Cessie S, Rosendaal FR, *et al.* Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* 2015 ; 13 : 1823-32.
68. 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.
69. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 874-7.
70. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 2101-6.
71. Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, Doggen CJM, Rosendaal FR, Lijfering WM. Hyperhomocysteinemia and Risk of First Venous Thrombosis: The Influence of (Unmeasured) Confounding Factors. *Am J Epidemiol* 2018 ; 187 : 1392-400.
72. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 1-3.
73. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, *et al.*, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Copyright© 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved; 1993.
74. Eichinger S, Stümpflen 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.
75. den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, 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.
76. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 761-7.
77. Hensen ADO, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. Hyperhomocysteinemia and the risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *Br J Haematol* 2019 ; 187 : 219-26.
78. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi AM, Franchini M. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost* 2017 ; 43 : 614-20.
79. Rodger MA, Le Gal G, Carrier M, Betancourt MT, Kahn SR, Wells PS, *et al.* Serum lipoprotein (a) levels in patients with first unprovoked venous thromboembolism is not associated with subsequent risk of recurrent VTE. *Thromb Res* 2010 ; 126 : 222-6.
80. Dahm A, Van Hylckama Vlieg A, Bendz B, Rosendaal F, Bertina RM, Sandset PM. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2003 ; 101 : 4387-92.
81. Hoke M, Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Schneider B, *et al.* Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 787-90.
82. Zakai NA, Lutsey PL, Folsom AR, Heckbert SR, Cushman M. Total tissue factor pathway inhibitor and venous thrombosis. The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb Haemost* 2010 ; 104 : 207-12.
83. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000 ; 95 : 2855-9.
84. Folkeringa N, Coppens M, Veeger NJ, Bom VJ, Middeldorp S, Hamulyak K, *et al.* Absolute risk of venous and arterial thromboembolism in thrombophilic families is not increased by high thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels. *Thromb Haemost* 2008 ; 100 : 38-44.
85. Corral J, Hernandez-Espinosa D, Soria JM, Gonzalez-Conejero R, Ordonez A, Gonzalez-Porrás JR, *et al.* Antithrombin Cambridge II (A384S): an underestimated genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood* 2007 ; 109 : 4258-63.
86. Sanchez C, Alessi MC, Saut N, Aillaud MF, Morange PE. Relation between the antithrombin Cambridge II mutation, the risk of venous thrombosis, and the endogenous thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 1975-7.
87. Picard V, Présot I, Scarabin PY, Aiach M, Emmerich J, Alhenc-Gelas M. Antithrombin Cambridge II (A384S): prevalence in patients of the Paris Thrombosis Study (PATHROS). *Blood* 2007 ; 110 : 2777-8.
88. Suchon P, Germain M, Delluc A, Smadja D, Jouven X, Gyorgy B, *et al.* Protein S Heerlen mutation heterozygosity is associated with venous thrombosis risk. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 45507.
89. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood* 1998 ; 91 : 1135-9.
90. Cheng ZP, Tang L, Liu H, Zeng W, Wang QY, Wu YY, *et al.* Lack of association between Factor V Hong Kong and venous thrombosis in the Chinese population. *Thromb Res* 2015 ; 135 : 415-6.
91. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-->Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998 ; 91 : 1140-4.
92. Franco RF, Maffei FH, Lourenço D, Morelli V, Thomazini IA, Piccinato CE, *et al.* Factor V Arg306-->Thr (factor V Cambridge) and factor V Arg306-->Gly mutations in venous thrombotic disease. *Br J Haematol* 1998 ; 103 : 888-90.
93. Djordjevic V, Rakicevic LJ, Mikovic D, Kovac M, Miljic P, Radojkovic D, *et al.* Prevalence of factor V leiden, factor V cambridge, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations in healthy and thrombophilic Serbian populations. *Acta Haematol* 2004 ; 112 : 227-9.
94. Kanaji T, Okamura T, Osaki K, Kuroiwa M, Shimoda K, Hamasaki N, *et al.* A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood* 1998 ; 91 : 2010-4.
95. Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daurès JP, Quéré I, Dauzat M, *et al.* Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 700-7.
96. Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaria A, *et al.* Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C-->T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004 ; 91 : 899-904.
97. Bertina RM, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR. The 46C-->T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 597-9.
98. Grünbacher G, Marx-Neuhold E, Pilger E, Köppel H, Renner W. The functional -4C>T polymorphism of the coagulation factor XII gene is not associated with deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 2815-7.

99. Johnson CY, Tuite A, Morange PE, Tregouet DA, Gagnon F. The factor XII -4C>T variant and risk of common thrombotic disorders: A HuGE review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Am J Epidemiol* 2011 ; 173 : 136-44.
100. Reuner KH, Jenetzky E, Aleu A, Litfin F, Mellado P, Kloss M, et al. Factor XII C46T gene polymorphism and the risk of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 2008 ; 70 : 129-32.
101. Prabhakar P, De T, Nagaraja D, Christopher R. Association of factor XII gene C46T polymorphism with cerebral venous thrombosis in the south Indian population. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 1437-9.
102. Attié-Castro FA, Zago MA, Lavinha J, Elion J, Rodriguez-Delfin L, Guerreiro JF, et al. Ethnic heterogeneity of the factor XIII Val34Leu polymorphism. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 601-3.
103. Cushman M, Cornell A, Folsom AR, Wang L, Tsai MY, Polak J, et al. Associations of the beta-fibrinogen Hae III and factor XIII Val34Leu gene variants with venous thrombosis. *Thromb Res* 2007 ; 121 : 339-45.
104. Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, Doucette SP, Gagnon F. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2006 ; 164 : 101-9.
105. Kleesiek K, Schmidt M, Götting C, Schwenz B, Lange S, Müller-Berghaus G, et al. The 536C->T transition in the human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene is statistically associated with a higher risk for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1-5.
106. Paciaroni K, Rossi E, Bazzan M, Ireland H, De Stefano V. Prevalence of the C536T mutation in the tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene among patients with venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 2001 ; 85 : 938-9.
107. González-Conejero R, Lozano ML, Corral J, Martínez C, Vicente V. The TFPI 536C->T mutation is not associated with increased risk for venous or arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 2000 ; 83 : 787-8.
108. Muetze S, Eggermann T, Leeners B, Birke C, Kuse S, Ortlepp JR, et al. The 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is not associated with HELLP syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009 ; 27 : 141-5.
109. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 631-40.
110. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaipopoulos G. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res* 2008 ; 122 : 736-42.
111. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Miletich JP. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation* 1997 ; 95 : 59-62.
112. Qi Z, Hoffman G, Kurtycz D, Yu J. Prevalence of the C677T substitution of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in Wisconsin. *Genet Med* 2003 ; 5 : 458-9.
113. Zappacosta B, Graziano M, Persichilli S, Di Castelnuovo A, Mastroiacovo P, Iacoviello L. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms: genotype frequency and association with homocysteine and folate levels in middle-southern Italian adults. *Cell Biochem Funct* 2014 ; 32 : 1-4.
114. Arruda VR, von Zuben PM, Chiapparini LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation Ala677->Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 818-21.
115. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 497-501.
116. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 2004 ; 104 : 3046-51.
117. Simioni P, Cagnin S, Sartorello F, Sales G, Pagani L, Bulato C, et al. Partial F8 gene duplication (factor VIII Padua) associated with high factor VIII levels and familial thrombophilia. *Blood* 2021 ; 137 : 2383-93.
118. Simioni P, Tormene D, Tognin G, Gavasso S, Bulato C, Iacobelli NP, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1671-5.
119. Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, et al. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2390-6.
120. Djordjevic V, Kovac M, Miljic P, Murata M, Takagi A, Pruner I, et al. A novel prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia—the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost* 2013 ; 11 : 1936-9.
121. Bulato C, Radu CM, Campello E, Gavasso S, Spiezia L, Tormene D, et al. New Prothrombin Mutation (Arg596Trp, Prothrombin Padua 2) Associated With Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 1022-9.
122. Castoldi E, Hézard N, Mourey G, Wichapong K, Poggi M, Ibrahim-Kosta M, et al. Severe thrombophilia in a factor V-deficient patient homozygous for the Ala2086Asp mutation (FV Besançon). *J Thromb Haemost* 2021 ; 19 : 1186-99.
123. Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, Mannucci 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.
124. 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.
125. Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Antonijevic N, Djordjevic V, Mikovic D, et al. Type and location of venous thromboembolism in carriers of Factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation versus patients with no mutation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010 ; 16 : 66-70.
126. Campello E, Spiezia L, Dalla Valle F, Tormene D, Simioni P. Factor V Leiden paradox and the occurrence of distal vein thrombosis in a large cohort of thrombotic patients. *Thromb Res* 2017 ; 156 : 20-2.
127. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010 ; 121 : 1630-6.
128. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009 ; 102 : 493-500.
129. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001 ; 103 : 2453-60.

130. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, *et al.* Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 2436-42.
131. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 : 742-8.
132. de Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 239-41.
133. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo P, Mannucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1215-7.
134. Legnani C, Cini M, Cosmi B, Filippini M, Favaretto E, Palareti G. Inherited and acquired thrombophilic alterations in patients with superficial vein thrombosis of lower limbs. *Thromb Haemost* 2014 ; 111 : 1194-6.
135. Sobreira ML, Rogatto SR, Dos Santos RM, Santos IT, Ferrari IC, Yoshida WB. An Unexpectedly High Rate of Thrombophilia Disorders in Patients with Superficial Vein Thrombosis of the Lower Extremities. *Ann Vasc Surg* 2017 ; 43 : 272-7.
136. Lucchi G, Bilancini S, Tucci S, Lucchi M. Superficial vein thrombosis in non-varicose veins of the lower limbs and thrombophilia. *Phlebology* 2018 ; 33 : 278-81.
137. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, *et al.* A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 1193-200.
138. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Franz F, Zerbinati P, Tognin G, *et al.* The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002 ; 100 : 2403-5.
139. de la Morena-Barrio B, Orlando C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Jochmans K, Corral J. Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica* 2019 ; 104 : 2512-8.