

Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022

Partie II : prescription en cas de thromboses atypiques et lors de situations particulières

*Prescribing and performing a biological assessment for thrombophilia: GFHT 2022 proposals
Part II: prescribing in the case of atypical thrombosis and in special situations*

Sous l'égide de Yves GRUEL¹ et Pierre MORANGE²

Coordonnateurs : Nathalie TRILLLOT³, Yesim DARGAUD⁴, Yves GRUEL¹, Pierre MORANGE²

Rédacteurs et relecteurs : Nadine AJZENBERG⁵, Christine BIRON-ANDREANI⁶, Delphine BORGEL⁷, Julien BOVET⁸, Laurence CAMOIN², Emmanuelle de RAUCOURT⁹, Maxime DELRUE¹⁰, Emmanuel de MAISTRE⁸, Mathieu FIORE¹¹, Pierre FONTANA¹², Corinne FRERE¹³, Valérie GAY¹⁴, Annie HARROCHE¹⁵, Aurélien LEBRETON¹⁶, Véronique LE CAM-DUCHEZ¹⁷, Agnès LE QUERREC¹⁸, Laurent MACCHI¹⁹, Élisabeth MAZOYER²⁰, Sandrine MEUNIER²¹, Jean-Marc MINON²², Guillaume MOUREY²³, Philippe NGUYEN²⁴, Édith PEYNAUD²⁵, Lucia RUGERI⁴, Sophie SKOPINSKI²⁶, Pierre SUCHON², Catherine TERNISIEN²⁷

1. Université de Tours, France.
2. Laboratoire d'Hématologie, Hôpital La Timone, Marseille, France.
3. Institut d'Hématologie et de Transfusion, CHU de Lille, Lille, France.
4. Unité Hémostase Clinique, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France.
5. Laboratoire d'Hématologie, AP-HP, Hôpital Bichat, Paris, France.
6. Département d'Hématologie biologique, CHU de Montpellier, France.
7. Laboratoire d'Hématologie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France.
8. Unité de Thrombose et d'Hémostase, CHU de Dijon, Dijon, France.
9. Service d'Hématologie Biologique, AP-HP, Hôpital Beaujon, Clichy, France.
10. Service d'Hématologie Biologique, Hémostase Clinique, CHU Lariboisière, AP-HP, Paris, France.
11. Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux, Pessac, France.
12. Service d'Angiologie et d'Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14, Suisse.
13. Inserm UMRS 1166, GRC 27 GRECO, DMU BioGeM, AP-HP, Sorbonne université, Paris, France.
14. Centre de traitement de l'Hémophilie, Centre Hospitalier Métropole Savoie, 73011 Chambéry, France.
15. Département d'Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, GHU AP-HP, Centre-Université de Paris, Paris, France.
16. Service d'Hématologie Biologique, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France.
17. Unité d'Hémostase Vasculaire, CHU Rouen, UNIROUEN, INSERM U1096, Rouen, France.
18. Département d'Hémostase et d'Hématologie, CHU de Caen, Caen, France.
19. Service d'Hématologie, CHU Poitiers, 86000 Poitiers, France.
20. AP-HP, Centre-Université de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France.
21. Unité d'Hémostase Clinique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est-Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon, France.
22. Département de Biologie Médicale, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Liège, Belgique.
23. Établissement Français du Sang, Besançon, France.
24. Département d'Hématologie Biologique, CHU de Reims, 51092 Reims, France.
25. Unité d'Hémostase, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Louis Mourier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Colombes, France.

26. Département de Médecine Vasculaire, CHU de Bordeaux (Hôpital Saint-André), Bordeaux, France.

27. Service d'Hématologie Biologique, CHU de Nantes, Nantes, France.

Auteurs correspondants : Professeur Yves GRUEL et Docteur Nathalie TRILLOT

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

Article reçu le 12/12/2022 et accepté le 19/12/2022

RÉSUMÉ

En dehors de la maladie thromboembolique veineuse classique, la recherche d'une thrombophilie est discutée dans d'autres circonstances plus rares, qu'il s'agisse de thromboses atypiques, veineuses ou artérielles, ou de patients particuliers comme l'enfant, ou la femme qui, quel que soit son âge, est exposée à des événements, grossesse ou traitements hormonaux, qui modifient son équilibre hémostatique et majorent souvent le risque de thrombose. Ce texte présente donc **32 propositions** ayant obtenu pour la plupart un accord professionnel fort après de nombreux échanges. Pour les thromboses veineuses splanchniques, la recherche d'une thrombophilie classique est nécessaire, avec en plus la détection de la mutation *JAK2 V617F*, et dans certains cas les mutations de *CALR* et d'un clone HPN. En cas de thrombose veineuse cérébrale, seul le bilan de thrombophilie constitutionnel avec la recherche d'anticorps antiphospholipides est indiqué systématiquement. Pour les autres thromboses ou occlusions veineuses atypiques (ovarienne, rétinienne ou du membre supérieur), une thrombophilie ne doit pas être systématiquement recherchée sauf en cas de TVP du membre supérieur non provoquée (pas de cause locale) ou survenue chez une femme en âge de procréer. En cas de thromboses artérielles inexplicables, seuls des anticorps antiphospholipides doivent être recherchés. De même, il est proposé de ne pas effectuer un bilan de thrombophilie chez un receveur ou donneur d'une greffe rénale, et chez un receveur d'une greffe hépatique.

Chez la femme : 1) avant une contraception, une assistance médicale à la procréation ou une grossesse, il est proposé en cas d'histoire familiale documentée avec une thrombophilie connue, de rechercher chez toute femme apparentée asymptomatique le facteur biologique de risque préalablement identifié ; 2) en dehors de ce contexte, il n'est pas recommandé de prescrire systématiquement un bilan de thrombophilie avant une contraception hormonale combinée ; 3) pour une assistance médicale à la procréation (AMP), il n'est *a priori* pas recommandé de rechercher une thrombophilie biologique, sauf en cas d'antécédent personnel ou familial de thrombose ; 4) de même, en cas de grossesse (ou projet de grossesse), une recherche de thrombophilie n'est proposée qu'en cas d'antécédent personnel, ou familial, auquel cas seul un apparenté direct symptomatique sera exploré en priorité ; 5) en cas de pertes fœtales ou de pathologies vasculaires de la grossesse, seule la recherche d'anticorps antiphospholipides est nécessaire ; 6) avant un traitement hormonal adjuvant pour un cancer du sein, il est proposé de ne rechercher une thrombophilie qu'en cas d'antécédent personnel ou familial de MTEV. **Chez l'enfant** : 1) il est proposé de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle en cas de *purpura fulminans* néonatal, ou de thrombose sévère et/ou étendue, en l'absence de situation clinique favorisante, ou d'AVC ischémique en l'absence de pathologie sous-jacente. Il importe de tenir compte de l'âge pour l'interprétation des taux d'antithrombine, de protéine C, et de protéine S, et de renouveler si besoin les dosages à distance. Doser la Lp(a) et l'homocystéine ne doit pas être systématique ; 2) un bilan de thrombophilie n'est pas recommandé avant un traitement par la L-asparaginase chez l'enfant ou après un AVCi artériel chez le nouveau-né, en dehors d'une recherche d'anticorps antiphospholipides en cas d'antécédents maternels évoquant un SAPL.

Mots clés : thrombophilie, thrombose splanchnique, thrombose veineuse cérébrale, thrombose artérielle, greffe, nouveau-né, enfant, grossesse, contraception, traitement hormonal.

ABSTRACT

Apart from classic venous thromboembolic disease, the search for thrombophilia is discussed in other rarer circumstances, whether they be atypical venous or arterial thrombosis, or particular patients such as children or women, who, whatever their age, are exposed to events, pregnancy or hormonal treatments, which modify their haemostatic balance and often increase the risk of thrombosis. This article therefore presents **32 proposals**, most of which have obtained strong professional agreement after numerous exchanges. For splanchnic venous thrombosis, the search for classic thrombophilia is necessary, with the addition of the detection of the *JAK2 V617F* mutation, and in certain cases the mutations of *CALR* and an HPN clone. In the case of cerebral venous thrombosis, a constitutional thrombophilia evaluation and a search for antiphospholipid antibodies is indicated, without further systematic analysis. For other atypical thromboses or venous occlusions (ovarian, retinal or upper limb), thrombophilia should not be systematically sought except in the case of unprovoked DVT of the upper limb (no local cause) or occurring in a woman of childbearing age. In cases of unexplained arterial thrombosis, only antiphospholipid antibodies should be sought. Similarly, it is suggested that a thrombophilia test should not be performed in a renal transplant recipient or donor, and in a liver transplant recipient. **In women:** 1. Before contraception, medically assisted reproduction or pregnancy, it is suggested that, in the case of a documented family history with known thrombophilia, any asymptomatic female relative should be screened for the previously identified biological risk factor. 2. However, outside this context, it is not recommended to systematically prescribe a thrombophilia test before combined hormonal contraception. 3. For medically assisted reproduction, it is initially not recommended to look for biological thrombophilia, except in the case of a personal or family history of thrombosis. 4. Similarly, in the case of pregnancy (or planned pregnancy), a search for thrombophilia is only proposed in the case of a personal or family history, in which case only a symptomatic direct relative will be investigated as a priority. 5. In the case of fetal loss or vascular pathology in pregnancy, only the search for antiphospholipid antibodies is necessary. 6. Before adjuvant hormonal treatment for breast cancer, it is only suggested that thrombophilia be investigated if there is a personal or family history of VTE. **In children:** 1. it is suggested that a constitutional thrombophilia screening be performed in cases of neonatal *purpura fulminans*, or severe and/or extensive thrombosis, in the absence of a favourable clinical situation, or ischaemic stroke in the absence of an underlying pathology. It is important to take age into account when interpreting antithrombin, protein C, and protein S levels, and to repeat the assays at a later date if necessary. Lpa and homocysteine should not be measured routinely. 2. Thrombophilia testing is not recommended before treatment with L-asparaginase in children or after arterial stroke in newborns, apart from testing for antiphospholipid antibodies if there is a maternal history suggestive of APS.

Keywords: thrombophilia, splanchnic thrombosis, cerebral venous thrombosis, arterial thrombosis, transplantation, newborn, child, pregnancy, contraception, hormone treatment.

Rev Francoph Hémost Thromb 2022 ; 4 (4) : 197-230.

INTRODUCTION

Le bilan de thrombophilie est plus souvent prescrit dans le contexte d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) classique chez l'adulte. Les indications de ce bilan et son intérêt médical ont donc été discutés dans la première partie de nos propositions cliniques publiées dans le dernier numéro de la *Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose*. Ce texte ci-après présente la seconde partie de nos propo-

sitions et discute les indications du bilan de thrombophilie au décours de thromboses particulières ou veineuses atypiques et chez des patients spécifiques, notamment la femme exposée à des situations à risque comme la grossesse ou des traitements hormonaux et l'enfant.

Ces 32 propositions ont été rédigées par des professionnels membres du GFHT et chacune a été soumise à un vote aux membres de notre groupe. Selon les réponses

obtenues et les commentaires émis, certaines propositions ont été amendées et *in fine* toutes celles qui apparaissent dans ce document ont reçu un accord professionnel fort (pour 30 d'entre elles) avec plus de 70 % d'avis favorables et moins de 20 % d'avis défavorables ou un accord professionnel faible dans 2 cas. Les données publiées relatives aux thromboses plus rares que celles associées à la MTEV classique ou aux situations ou patients spécifiques analysés lors de notre travail sont de fait moins abondantes et parfois contradictoires. Ce constat associé au fait que les praticiens qui exercent dans les unités d'hémostase en France sont confrontés à des pathologies rares et spécialisées qu'ils ne prennent pas en charge, comme les thromboses veineuses cérébrales, les thromboses splanchniques, ou les pathologies vasculaires de la grossesse, explique que nous ayons eu des difficultés pour obtenir un accord professionnel pour certaines propositions initialement émises. Quelques-unes ont donc été écartées et non validées par le groupe, même si elles avaient été approuvées avant le vote par des spécialistes non hématologues.

Nous pensons néanmoins que ces propositions aideront nombre de praticiens confrontés à ces patients souvent très différents de par leur âge, leur sexe et leur histoire thrombotique personnelle et familiale. Il convient toutefois de souligner que les difficultés relatives que nous avons rencontrées pour parvenir à un consensus concernant des situations médicales assez rares ou des patients atypiques, soutiennent fortement la nécessité que dans tout centre, soit créée ou maintenue une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sur la thrombophilie, impliquant des spécialistes en hémostase, des médecins vasculaires, cardiologues, neurologues, hépatologues, pédiatres, gynécologues-

obstétriciens ou tout autre spécialiste confronté aux maladies thromboemboliques. De plus, ces concertations, organisées le plus souvent à l'échelon régional, seront une première étape logique avant d'initier pour les dossiers les plus difficiles une réflexion impliquant la RCP nationale sur la thrombophilie coordonnée par le GFHT et le réseau sur la thrombose INNOVTE.

LE BILAN DE THROMBOPHILIE EN CAS DE THROMBOSES VEINEUSES ATYPIQUES OU ARTÉRIELLES

ARGUMENTAIRE

Les thromboses splanchniques incluent le syndrome de Budd-Chiari (SBC), et la thrombose porte (TP) qui peut s'étendre aux veines mésentériques et spléniques. L'incidence de la thrombose porte est élevée dans la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire et les cancers abdominaux. En dehors de ces étiologies systématiquement recherchées, les thromboses splanchniques sont rares, et les incidences du SBC et de la thrombose porte non cirrhotique (TPNC) sont estimées à 1 pour 1 million personnes par an et 0,7 pour 100 000 personnes par an, respectivement **1,2**. Trois larges études de cohortes européennes récentes sur la prévalence des facteurs de risque (FDR) acquis et constitutionnels de la TPNC et du SBC montrent qu'au moins une cause est retrouvée dans 60 % et 75 % des cas, respectivement **3-5**. L'étiologie de ces thromboses est souvent multifactorielle, avec plus d'un facteur de risque (FDR) retrouvé dans 14-19 % des cas, les causes acquises étant les plus fréquentes **6**.

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont les plus fréquemment retrouvés (**Proposition # 17**), chez 40 % des SBC et 30 % des TPNC **7-10**. La TPNC et le SBC sont ainsi respec-

7^e QUESTION : Quel bilan de thrombophilie faut-il prescrire en cas de thrombose veineuse splanchnique ?

Proposition # 17 : Il est proposé en cas de thrombose veineuse splanchnique sans cause locale/régionale évidente, de pratiquer un bilan de thrombophilie conventionnel et de rechercher systématiquement un syndrome myéloprolifératif. En cas d'atteinte hépatique, le taux des inhibiteurs peut être diminué et sera interprété selon le TP. (Accord fort)

Proposition # 18 : Il est proposé initialement de rechercher la mutation JAK2 V617F, et en cas de résultat négatif, les mutations de CALR si la splénomégalie est > 16 cm (grand axe) et la numération plaquettaire > 200 G/L. (Accord fort)

Proposition # 19 : Il est proposé de rechercher un clone HPN en cas de syndrome de Budd-Chiari et de thrombose de la veine porte non cirrhotique. (Accord fort)

Proposition # 20 : Il est proposé de ne pas pratiquer un bilan de thrombophilie en cas de thrombose splanchnique associée à une cause loco-régionale évidente. (Accord fort)

tivement 2 000 et 10 000 fois plus fréquents chez les patients ayant un SMP que dans la population générale **11**. Les anomalies de l'hémogramme, critères diagnostiques des SMP, sont souvent masquées par l'hypertension portale en cas de thrombose splanchnique **12**. Dans la méta-analyse de Smalberg **13**, la prévalence des SMP et de la mutation *JAK2* V617F est respectivement de 40,9 % et 41,1 % chez les patients présentant un SBC, et de 31,5 % et 27,7 % en cas de TPNC. Chez les patients sans anomalie de l'hémogramme évocatrice de SMP, la présence de la mutation *JAK2* V617F permet d'identifier un SMP chez 17,1 % des patients avec un SBC et 15,4 % des TPNC **10,14**. Chez les patients ayant une thrombose splanchnique, et lorsqu'un SMP a été diagnostiqué, la mutation *JAK2* V617F était retrouvée dans 80 % des SBC et 87 % des TPNC **13**. Les mutations du gène de la calréticuline (*CALR*) sont plus rares, retrouvées chez 30 à 40 % des patients avec thrombocytémie essentielle ou myélofibrose **5,15,16**. Au cours des thromboses splanchniques, leur prévalence est estimée entre 0,7 et 2 %, mais en cas de SMP elle augmente entre 2 et 7,5 %, et entre 9 et 40 %, si la mutation *JAK2* V617F est absente **5,17,18**. Récemment, il a été montré que tous les patients avec une thrombose splanchnique et une mutation de *CALR* avaient une splénomégalie supérieure à 16 cm de grand axe et une numération des plaquettes supérieure à 200 G/L **4 (Proposition # 18)**.

La mutation *MPL* W515K n'a été que rarement retrouvée, et uniquement dans quelques cas où le diagnostic de SMP était confirmé par biopsie ostéo-médullaire **10,19**. Par contre, aucune mutation de l'exon 12 de *JAK2* n'a été identifiée dans les thromboses splanchniques **19-21**.

La prévalence de l'HPN dans le SBC (**Proposition # 19**) varie entre 1,4 et 19 % **22,23**, mais elle est très faible (environ 0,3 %) dans les thromboses portales **6**. Le SBC représente 50 % des événements thrombotiques chez les patients avec une HPN non traitée par l'eculizumab **24**.

La prévalence des déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation (AT, PC, PS) est difficile à évaluer dans les thromboses splanchniques car le taux de ces protéines est diminué en cas d'atteinte hépatique. Les études sont d'un niveau de preuve souvent très faible et la prévalence du déficit en AT varie de 0 à 5 % en cas de SBC ou de thrombose

porte (TP), celle du déficit en PC de 4 à 20 % dans le SBC et de 0 à 7 % dans la TP, et celle du déficit en PS de 0 à 7 % dans le SBC et de 0 à 30 % dans TP **7,25-30**. Ces données confortées par 3 études de cohortes européennes **3-5** soutiennent que ces déficits sont plus fréquents dans les thromboses splanchniques que dans la population générale, et qu'ils doivent donc être recherchés chez les patients en l'absence de cause loco-régionale (**Proposition # 17**). Cependant, en cas d'insuffisance hépatique, les résultats seront interprétés en fonction des résultats du bilan d'hémostase.

Chez les patients avec un SBC, la prévalence du *F5* G1691A (FV Leiden) varie de 7 % à 32 % avec une majorité d'hétérozygotes et de rares homozygotes **31**, et elle est plus faible dans les TVP, variant de 3 à 9 %.

Le polymorphisme *F2* G20210A est au contraire plus fréquent en cas de TP que de SBC. Ainsi, selon Dentali *et al.* le risque de TP est 4 à 5 fois plus élevé que dans la population générale chez les porteurs du variant FII20210A **29**. Comparativement, ce risque n'est que doublé chez les FV Leiden hétérozygotes.

Enfin, la prévalence des anticorps anti-phospholipides dans la TP et le SBC a été estimée entre 5-15 % **30,32**.

ARGUMENTAIRE

La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est une maladie rare dont l'incidence est estimée entre 3 et 4 événements/million d'habitants/an **33**. Elle touche principalement les adultes jeunes, d'un âge moyen de 39,1 ans **34** et deux tiers de patients sont des femmes **35**. Le pronostic est en général favorable avec un risque de récurrence selon le même mode de 2 à 3 %, ou avec la survenue d'un épisode thromboembolique veineux dans un autre territoire dans 4 à 10 % des cas **34,36**.

Le risque de récurrence dépend de la présence ou non d'une thrombophilie **35,37**. Enfin, des complications neurologiques et le décès surviennent surtout à la phase aiguë **34**. De nombreuses causes de TVC ont été décrites **34,35**, locales (tumeurs, infections cérébrales...) ou générales (maladies auto-immunes, inflammatoires...). De plus, des anomalies de l'hémogramme évoquant une hémopathie ou une anémie sont souvent mentionnées **38-40**. Enfin, des circonstances favorisant, notamment la contraception

8^e QUESTION : Quel bilan de thrombophilie faut-il prescrire en cas de thrombose veineuse cérébrale ?

Proposition # 21 : Il est proposé dans le bilan initial d'une TVC, de pratiquer un hémogramme, avec un bilan de thrombophilie constitutionnelle complet, associé à une recherche d'anticorps antiphospholipides. (Accord fort)

hormonale combinée (CHC), la grossesse, le *post-partum* (qui expliquent la prédominance féminine dans la TVC) et la thrombophilie **2,4**, ont été identifiées comme étant associées à un risque majoré de TVC.

De nombreuses études cas/contrôles ou de cohorte ont évalué la prévalence des anomalies constitutionnelles de l'hémostase dans la TVC **41-43**. Elles ont souvent été analysées dans des revues de la littérature **44,45** et des méta-analyses **46-48**.

Les résultats sont le plus souvent concordants pour le variant FV Leiden ou FII G20210A. Le FV Leiden est un facteur de risque de TVC avec un *odd ratio* (OR) compris entre 2,4 et 3,4. Pour le FII G20210A, les OR sont plus élevés, compris entre 5,5 et 9,3. Par ailleurs, la prévalence élevée des variants est retrouvée aussi chez les patientes sous CHC, qui est elle-même un facteur de risque indépendant de thromboses **46**. L'association d'une CHC et d'un variant augmente encore le risque de TVC **13,16** avec un OR variant de 30 à 79.

Les déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation sont plus rares, et les données de la littérature sont donc moins claires. Selon la méta-analyse de Dentali en 2006 **46** portant sur 2 études seulement, l'OR pour le déficit en antithrombine n'est pas significatif alors que ceux relatifs aux déficits en protéine C et en protéine S le sont. En 2007, Rahemtullah et Van Cott **44** concluaient néanmoins que devant une TVC, les dosages de protéine C, protéine S et d'antithrombine devaient être réalisés. En 2018, une revue de la littérature concernant 5 études a confirmé qu'une association existe entre les déficits en PC et PC et la TVC **47**. Par contre avec le déficit en AT, l'OR reste non significatif.

La littérature concernant les anticorps antiphospholipides dans la TVC est pauvre et ancienne. Carhuapoma, en 1997, a retrouvé des anticorps anticardioplipines dans 8 cas sur 15 TVC **49**. En 1999 Christopher *et al.* **50** retrouvent avec l'étude d'une petite cohorte un OR significatif en faveur d'une association entre anticorps anticardioplipine et TVC. Une revue en 2016 **51** ne donne pas de recommandations pratiques claires, mais deux autres publications préconisent de rechercher systématiquement un syndrome des antiphospholipides dans les TVC **44,47**.

D'autres facteurs potentiels de risque thrombotique ont été étudiés dans la TVC, et notamment le taux de facteur VIII (FVIII). Plusieurs études ont ainsi observé que le taux de FVIII était en moyenne plus élevé chez les TVC que chez les contrôles **52-54**. Une autre étude en 2018 **55** a confirmé que ce taux élevé de FVIII était mesurable aussi plusieurs mois après la TVC, comme cela avait été montré précédemment **54**. Toutefois, ces données ont été jugées comme insuffisantes pour proposer le dosage du FVIII après une TVC,

d'autant plus que rien ne permet de penser qu'un taux élevé de FVIII est un facteur évolutif défavorable et doit inciter à prolonger un traitement anticoagulant.

Un autre facteur potentiel de TVC est l'hyperhomocystéinémie, comme suggéré dès 2003 **56**, puis confirmé l'année suivante **57**. Dès 2007, 2 groupes ont recommandé ainsi de doser l'homocystéinémie dans le bilan d'une TVC **43,44**. Cette proposition a été soutenue en 2018 **47** après l'analyse de 8 études sur l'hyperhomocystéinémie. Enfin, deux autres travaux ont montré que l'association hyperhomocystéinémie et CHC majorait nettement le risque de TVC chez la femme **45,56**.

Ces données expliquent que nous avons envisagé le dosage de l'homocystéine chez les sujets jeunes, notamment quand le bilan initial de la TVC est négatif. Toutefois, cette proposition n'a pas été approuvée par le groupe (accord 70 %, et désaccord 21 %).

Depuis les années 2000, de nombreuses études ont évalué aussi sur des effectifs plus ou moins importants **le rôle potentiel de la mutation JAK2 V617F** dans la TVC **14,58-60**, mais aucune association n'a été démontrée. La recherche ne semble donc indispensable que dans les thromboses splanchniques **61** et non dans les autres thromboses veineuses atypiques comme la TVC. Seule une étude en 2012 **62** a retrouvé une proportion importante de sujets JAK2 positifs au moment du diagnostic de TVC, mais 6 cas sur 10 avaient déjà des anomalies de l'hémogramme. Enfin, en dépit de nombreux « case reports », l'association TVC et hémoglobinurie paroxystique nocturne est rare. En pratique, et selon les données d'un registre international **63** et d'études récentes **64,65**, **la recherche d'un clone HPN dans le bilan d'une TVC ne doit pas être systématique, de même que celle de la mutation JAK2 V617F, en l'absence d'anomalies de l'hémogramme**. Toutefois, cette proposition, n'a pas été votée favorablement par le groupe (avec 38 % de désaccord), bien qu'elle ait été soutenue par les experts neurologues que nous avons sollicités. En pratique, il convient donc que la prescription de ces analyses spécialisées, dont la valeur reste discutée dans les TVC, soit discutée après une concertation documentée avec les cliniciens.

L'occlusion veineuse rétinienne ne résulte le plus souvent pas d'une thrombose. La pathogenèse de l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVR) reste de fait encore mal élucidée. Les facteurs d'athérosclérose sont souvent présents, en particulier l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme. Le terme « occlusion » reste donc préférable à « thrombose » car il existe plutôt un ralentissement circulatoire lié à la compression de la veine

9^e QUESTION : Un bilan de thrombophilie est-il indiqué en cas de thrombose veineuse de localisation atypique (occlusion veineuse rétinienne, thrombose ovarienne, ou du membre supérieur) ?

Proposition # 22 : *En l'absence d'antécédent personnel de thrombose, Il n'est pas proposé de pratiquer un bilan de thrombophilie après une occlusion veineuse rétinienne, ou une thrombose veineuse ovarienne. (Accord fort)*

Proposition # 23 : *Il est proposé de pratiquer un bilan de thrombophilie en cas de TVP du membre supérieur non provoquée (pas de cause locale) ou survenue chez une femme en âge de procréer compte tenu de l'impact potentiel d'un facteur de risque sur la prise en charge d'une grossesse ultérieure. (Accord fort)*

par une artère rétinienne rigide, d'où l'intérêt de rechercher en première intention des facteurs d'athérosclérose dans cette pathologie veineuse **66,67**.

Une revue de la littérature a analysé en 2017, 26 études cas témoins, 2 études de cohorte et 2 méta-analyses **68**. La majorité des études ne retrouve pas d'association entre l'OVR et une thrombophilie constitutionnelle, en particulier celle de Weger *et al.* **69** avec un grand effectif (294 patients avec contrôles appariés). Chez les patients jeunes (< 50 ans), les résultats sont identiques **70**, mais une étude française retrouve plus fréquemment un FV Leiden chez les OVR âgés de moins de 60 ans **71**. Par ailleurs, d'autres études réalisées avec de petits effectifs ont conclu qu'une association pouvait exister entre la survenue d'une OVR et une hyperhomocystéinémie ou d'anticorps antiphospholipides, le plus souvent anticardiolipines **72**.

Le Collège des ophtalmologistes universitaires a proposé qu'une thrombophilie soit recherchée en cas d'OVR du sujet jeune, sans facteur athéromateux, surtout si l'atteinte est bilatérale **73**. Par contre, le *Royal College of Ophthalmologists* ne recommande pas de bilan excluant même la recherche systématique d'anticorps antiphospholipides **74**. Enfin, l'*American Academy of Ophthalmology* a reconnu aussi en 2016 l'intérêt d'un bilan de thrombophilie chez les patients jeunes < 50 ans **75**, bien que le bénéfice d'un traitement anticoagulant ne soit pas démontré à la phase aiguë d'une OVR ou en prévention secondaire.

En pratique, tenant compte de ces données, nous proposons de ne pas pratiquer systématiquement un bilan de thrombophilie en cas d'OVR, notamment quand des facteurs de risque d'athérosclérose sont présents (**Proposition # 22**). Chez un patient < 50 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire, ou en cas de forme bilatérale, la recherche d'une thrombophilie peut être discutée, en particulier en cas d'antécédent personnel de thrombose.

Une **thrombose veineuse ovarienne** est habituellement observée dans le *post-partum*, en particulier après césarienne et/ou une grossesse gémellaire, notamment en cas de complication infectieuse, et plus de 80 % des cas sont localisés à droite **76,77**.

En dehors de la grossesse, elle peut aussi survenir dans le contexte d'une intervention abdomino-pelvienne récente, d'une infection ou pathologie inflammatoire digestive, d'une néoplasie, et d'un traitement hormonal de type CHC ou stimulation ovarienne **78**. Une thrombose veineuse ovarienne est par conséquent très rarement idiopathique et la recherche d'une thrombophilie n'est donc pas indiquée **79** (**Proposition # 22**). La récurrence est rare en dehors d'une néoplasie **80**.

L'incidence des **thromboses veineuses des membres supérieurs** (TVMS) n'est pas précisément déterminée.

Les facteurs de risque spécifiques aux TVMS sont locaux : cathéters veineux centraux (CVC), dispositifs vasculaires (*pace makers*, défibrillateurs), syndrome du défilé thoracobrachial, thromboses dites d'effort ou syndrome de Paget-Schroetter, et généraux : cancers, traumatismes. Blom *et al.* ont étudié 179 patients avec une TVMS *versus* 2 399 contrôles. Un cathéter veineux central était présent chez 23 % des patients *versus* 0,04 % des témoins, et un cancer dans 27,5 % des cas *versus* 1,5 % des témoins **81**.

Dans l'étude du registre RIETE, 4,4 % (n = 512) de la population étudiée (n = 11 564 thromboses veineuses) présentaient une TVMS, en relation avec un cancer dans 38 % des cas (n = 196) et un cathéter veineux dans 45 % des cas (n = 228) **82**. Plus récemment, Cote *et al.* ont souligné, dans le même registre, que les TVMS n'étaient pas toujours associées à un cathéter et qu'un autre facteur de risque était souvent identifié (cancer, chirurgie, immobilisation > 4 jours récente, œstrogénothérapie et moins fréquemment grossesse ou *post-partum*) **83**.

Très peu de données relatives à l'impact des thrombophilies sur la TVMS sont disponibles. Hendler *et al.* chez 31 patients ont identifié une anomalie dans 61,3 % des cas, avec en particulier des anticorps anti-phospholipidiques, un FVL ou un FIIG20210A **84**. Dans l'étude de Blom *et al.* 11,8 % des 144 patients ont un FVL hétérozygote *versus* 5,4 % des 2 018 témoins testés **81**. Linnemann *et al.* retrouvent une thrombophilie chez 39,2 % des TVMS du registre MAISTHRO (n = 150) *versus* 55,3 % chez ceux avec une TVMI (n = 300, $p < 0,001$). La prévalence des anomalies dans les 2 groupes (facteur V Leiden, FIIG20210A, déficit en AT, PC et PS, anticoagulant lupique et anticardiolipine IgG et IgM) était cependant comparable avec un taux élevé persistant du FVIII moins fréquent en cas de TVMS **85**.

Isma *et al.* ont étudié 63 patients avec une TVMS et une thrombophilie héréditaire a été détectée dans 18 cas (29 %) avec une majorité de FVL hétérozygote (19 %) ou homozygote (5 %) **86**.

Enfin, dans le registre RIETE une thrombophilie était connue chez 4 % des 1 100 patients avec une TVMS indépendante d'un cathéter veineux, et elle a été identifiée chez 34 % des 364 testés au décours de l'événement **87**.

En résumé, ces données ne permettent donc pas de préciser clairement l'impact des thrombophilies dans les TVMS. Toutefois, en l'absence de cause spécifique locale, un bilan de thrombophilie peut néanmoins être justifié si l'on tient compte du caractère atypique de l'événement et de ses caractéristiques cliniques **88** en particulier chez la femme jeune en âge de procréer.

ARGUMENTAIRE

En cas de thrombose artérielle, l'enquête étiologique repose essentiellement sur des explorations cardiovasculaires et la recherche de facteurs de risque d'athérosclérose. Le bilan de thrombophilie n'est *a priori* pas recommandé, mais il reste discuté dans certaines situations, en particulier chez le jeune patient, après un accident ischémique cérébral cryptogénique.

Deux études prospectives se sont intéressées spécifiquement à la survenue d'événements thrombotiques artériels chez des patients présentant une thrombophilie bio-

gique : des patients présentant une thrombophilie constitutionnelle dans l'étude EPCOT (*European Prospective Cohort on Thrombophilia*) **89** et une cohorte de familles néerlandaises avec un déficit bien établi en antithrombine, protéine C ou protéine S **90**. Le risque d'accident artériel était plus élevé en cas de thrombophilie, mais il existe un biais de sélection (forte proportion de patients avec antécédents thrombotiques veineux). Dans une méta-analyse, il a été démontré que le risque de thrombose artérielle était plus élevé chez des patients avec un antécédent thromboembolique veineux non provoqué que chez des contrôles : OD = 1,87 (IC 95 % : 1,32-2,65) **91**. Ce résultat a été confirmé dans une grande étude prospective chez 4 480 patients avec un antécédent thrombotique veineux, et qui ont un risque d'événement cardiovasculaire plus élevé que les contrôles : OR = 2,2 (IC 95 % : 1,2-3,8) **92**.

Les études publiées sont surtout des études cas-contrôles sur de petits effectifs et des méta-analyses et elles concernent principalement les polymorphismes FVL et FIIG20210A. Pour les inhibiteurs de la coagulation, l'interprétation des résultats est difficile car les données sont limitées. Le moment du prélèvement n'est pas toujours précisé (déficit transitoire lié au tableau inflammatoire, à la CHC, au traitement anticoagulant débuté). Un contrôle à distance est parfois mentionné, mais non systématiquement réalisé. L'interprétation des résultats d'anticorps antiphospholipides est souvent délicate, avec des analyses souvent incomplètes (sans recherche de lupus anticoagulant), la majorité des études se limitant à la recherche d'anticorps anticardiolipine +/- antibêta2GP1, et une confirmation des résultats à 3 mois rarement mentionnée.

Le bilan de thrombophilie n'a d'intérêt que si les résultats sont pris en compte dans la prise en charge du patient. Cet aspect primordial est rarement abordé dans les publications. Il n'existe pas d'étude randomisée évaluant le bénéfice d'un traitement anticoagulant par rapport aux antiplaquettes en cas de thrombophilie biologique.

Le contexte le plus étudié est l'accident ischémique cérébral (AIC/AIT) chez le sujet jeune, chez lequel 40 % des événements (< 60 ans) sont cryptogéniques.

10^e QUESTION : Un bilan biologique de thrombophilie est-il indiqué en cas de thrombose artérielle (AVC, syndrome coronarien ou autre) ?

Proposition # 24 : En l'absence d'une histoire personnelle et/ou familiale de MTEV, un bilan de thrombophilie constitutionnelle n'est pas proposé en cas d'artériopathie ou de thrombose artérielle, et seule une recherche d'anticorps antiphospholipides sera réalisée, quel que soit le type d'accident (AVC, SCA). (Accord fort)

Accident ischémique cérébral (AIC/AIT)

Après un AIC/AIT, une exploration cardiovasculaire approfondie, avec la recherche d'une fibrillation atriale, d'un athérome carotido-vertébral, et de facteurs de risque usuels d'athérosclérose est effectuée systématiquement. Mais selon les recommandations les plus récentes, l'intérêt d'effectuer un bilan de thrombophilie n'est pas démontré **93**.

Les effectifs trop faibles dans les études cas-contrôles ne permettent pas de conclure, malgré le plus souvent une sélection des patients sur l'âge (< 55 ans, voire 50 ans) et l'absence de cause cardiovasculaire (AIC cryptogénique). Selon une revue bibliographique de référence, aucune association n'est retrouvée entre la survenue d'un AIC et la présence d'une thrombophilie constitutionnelle **94**.

Les méta-analyses publiées concernent surtout les polymorphismes FVL et FIIG20210A. Selon Juul *et al.* **95**, seule une faible association existe entre l'AIC et le polymorphisme FII G20210A (OR = 1,44 ; IC 95 % : 1,1-1,86), mais aucune avec le FV Leiden. Selon la méta-analyse de Kim **96**, l'association est non significative pour les 2 polymorphismes. Enfin, une méta-analyse ciblée chez les adultes jeunes (< 50 ans) avec un AIC conclut à l'existence d'une faible association avec le polymorphisme FII G20210A (OR = 1,69 ; IC 95 % : 1,25-2,28) **97**.

La mise en évidence d'une thrombophilie constitutionnelle ne semble pas associée à un risque majoré de récurrence thrombotique artérielle. Dans une étude multicentrique allemande, aucune différence significative n'est observée concernant les récurrences chez 339 patients avec un AIC cryptogénique, après un suivi moyen de 2,5 ans, selon la présence ou non d'une thrombophilie : HR = 1,37 (IC 95 % : 0,68-2,78), $p = 0,38$ **98**. De même, aucune association n'est observée entre les polymorphismes FVL ou FII G20210A et la survenue d'un nouvel événement cardiovasculaire (AIC, accident coronarien, décès) chez 887 patients suivis 4,6 ans après un AIC/AIT inaugural **99**.

Par contre, la présence d'anticorps antiphospholipides est associée à la survenue d'un AIC chez le patient jeune **100,101** et aux récurrences thrombotiques. Dans la *Stroke Prevention in Young Women study*, la présence d'un ACC de type lupique ou d'anticorps anticardiolipine est un facteur de risque indépendant d'AIC : OR = 1,87 (IC 95 % : 1,24-2,83) **101**. Dans l'étude IPSYS (*Italian Project on Stroke in Young Adults*), après analyse multivariée, seule la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine et antibêta2GP1 IgG) est associée à une récurrence thrombotique artérielle : HR = 2,36 (IC 95 % : 1,45-3,82) **102**. Par contre, l'étude APASS ne montre pas d'augmentation du risque d'AIC en présence d'anticorps antiphospholipides **103**.

L'intérêt du dosage de l'homocystéine a été rejeté par plusieurs méta-analyses **104** et études randomisées, dont l'étude VITATOPS qui ne montre aucun bénéfice d'une triple vitaminothérapie (B6, B9, B12) après un AIC, malgré une baisse du taux d'homocystéine (durée médiane de suivi de 3,4 ans) **105**.

Après fermeture d'un FOP après un AIC, le risque de récurrence n'est pas augmenté en cas de thrombophilie biologique **106**. L'apport attendu de la détection d'une thrombophilie après un AIC/AIT serait une modification de la prise en charge du patient, permettant une réduction des récurrences thrombotiques. Dans une étude rétrospective récente, 85/196 jeunes patients (43 %) ayant présenté un AIC ont été identifiés comme ayant une « thrombophilie biologique », ce qui est contestable puisque souvent seul un polymorphisme MTHFR C677T avait été détecté. Ces résultats auraient toutefois modifié la prise en charge chez 16 patients (8 %), avec un traitement anticoagulant (surtout en cas d'anticorps antiphospholipides), ou la fermeture du FOP. Il n'y a pas eu de traitement anticoagulant initié en cas de polymorphisme FVL ou FIIG20210A et dans la majorité des déficits en inhibiteurs **107**. Dans une autre étude récente, une revue de prescription **108** a montré qu'une thrombophilie biologique avait été recherchée chez 62 % de 585 patients de moins de 60 ans après un AIC/AIT, sans justification précise. La proportion reste la même chez les patients de moins de 50 ans. Une perturbation du bilan a été observée chez 66 patients, mais plus de la moitié des déficits en inhibiteur et anticorps antiphospholipides détectés à la phase aiguë (17/27) n'ont pas été confirmés à distance. Au final, la présence d'une thrombophilie biologique a été retenue chez 46 patients, soit 13 % des cas analysés et 8 % des patients inclus initialement dans l'étude. L'impact thérapeutique éventuel de cette recherche de thrombophilie n'est pas précisé et les auteurs en discutent l'intérêt réel compte tenu du coût, du fait que le bilan est non réalisé dans 1/3 des cas sans raison évidente, des déficits acquis à la phase aiguë, avec au final un faible nombre de patients avec anomalie dépistée.

En conclusion, l'intérêt de la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle après un AIC/AIT n'est pas démontré, y compris chez le patient jeune (< 60 ans), sauf en cas d'histoire personnelle ou familiale de MTEV. Seule la recherche d'anticorps antiphospholipides est validée dans les études, avec une prise en charge thérapeutique adaptée. La présence d'un FOP n'est pas un argument justifiant un bilan de thrombophilie (**Proposition # 24**).

Autres accidents thrombotiques artériels

Syndrome coronaire aigu

Dans le syndrome coronaire aigu (SCA), la thrombose est le plus souvent secondaire à une rupture de plaque, sous l'influence des facteurs athéromateux habituels. Lorsque ces facteurs de risque cardiovasculaire sont absents, il faut rechercher une cause embolique, toxique, spastique, une dissection artérielle, mais aucune société savante ne s'est prononcée en faveur de la recherche d'une thrombophilie. La proportion de sujets jeunes (< 45 ans) représente moins de 10 % des SCA, dont la moitié des patients ont une athérosclérose précoce.

Une analyse récente de littérature sur la place du bilan de thrombophilie dans le SCA **109** précise que la prévalence des déficits en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S) est trop faible pour interpréter les résultats. Les études sur le FVL ou FII G20210A sont plus nombreuses, avec plusieurs méta-analyses **96,110,111**. Seule une faible association avec le polymorphisme FII G20210A est parfois observée, en particulier chez les patients jeunes. Une méta-analyse de Burzotta **112** sur 13 études montre que cette association ne devient significative que chez les patients jeunes : OR = 1,77 (IC 95 % : 1,16-3,42) chez < 55 ans et OR = 2,30 (IC 95 % : 1,27-4,59) chez < 45 ans. Une autre en 2017 sur 33 études **113** montre une faible association (OR = 1,41 ; IC 95 % : 1,16-1,72) qui augmente chez les patients de moins de 55 ans : OR = 1,70 (IC 95 % : 1,24-2,33).

La présence d'anticorps antiphospholipides est observée après un SCA chez un patient jeune (< 50 ans), surtout en cas de coronaires saines et/ou en l'absence de facteurs de risque athéromateux **114,115**. Selon une revue de la littérature ayant colligé 40 cas, un profil type peut être proposé : 41 ans en moyenne, femme dans 45 %, SCA ST+ dans 45 %, possible thrombopénie modérée, allongement du TCA, artères coronaires normales ou thrombose aiguë dans 75 % des cas lors de la coronarographie et 15 % de récurrence à 3 mois **116**.

Pour ce qui est du dosage de l'homocystéine, les travaux publiés sont récurrents, avec l'observation de taux élevés au décours d'un épisode coronaire mais sans qu'un bénéfice de l'apport vitaminique dans la réduction des événements thrombotiques ait été démontré **117,118**. La dernière étude Cochrane confirme l'absence de bénéfice d'un supplément vitaminique sur la survenue d'un SCA **119**.

Dans les SCA avec coronaires non obstructives, la recherche de thrombophilie a été effectuée dans 8/28 études, avec peu d'informations, en particulier sur une éventuelle implication thérapeutique **120**.

Comme pour l'AIC, la question du choix thérapeutique en cas de thrombophilie biologique identifiée reste en suspens. Dans une étude française récente **114**, l'impact d'une éventuelle thrombophilie biologique a été évalué chez 133 patients jeunes (< 55 ans) ayant présenté un SCA ST+, avec des lésions athéromateuses observées lors de la coronarographie dans 92 % des cas. Le bilan de thrombophilie a été effectué chez 38 % des patients soit 51/133, avec une perturbation mise en évidence dans 22 cas (43 %), ce qui est assez élevé. Mais le traitement n'a été modifié que dans 6 cas/51 soit 12 % des patients, et uniquement lors d'une thrombophilie acquise (hyperhomocystéinémie, antiphospholipides, mutation sur le gène codant JAK2). Il n'a pas été modifié chez les patients avec une thrombophilie constitutionnelle (déficit en antithrombine, protéine C et protéine S). **En conclusion**, la grande majorité des SCA ont une étiologie athéromateuse, y compris chez le sujet jeune, ce qui laisse peu de place pour la recherche de thrombophilie. Dans les méta-analyses récentes, seul le polymorphisme FII G20210A est parfois associé à la survenue d'un SCA. L'éventuelle modification thérapeutique (passage aux anticoagulants) est rarement discutée dans les études. **Seule la recherche d'anticorps antiphospholipides peut être proposée dans les rares cas de SCA chez un patient jeune (< 50 ans), sans facteur de risque cardiovasculaire.**

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Dans l'artériopathie des membres inférieurs (AOMI), le rôle éventuel d'une thrombophilie biologique a été étudié dans les tableaux d'ischémie critique. Une association significative est observée uniquement avec le FII G20210A (mais pas avec le FVL) dans 2 études cas-contrôles, obtenant après analyse multivariée un OR de 4,1 dans l'une **121** de 4,6 dans l'autre **122** et dans une méta-analyse un OR de 3,2 **123**.

Ischémie aiguë mésentérique

L'ischémie aiguë mésentérique est une urgence vitale, due dans 40 à 50 % des cas à une embolie artérielle d'origine cardiaque, ou à une occlusion sur athérosclérose. Plus rarement, elle peut être liée à une thrombose sur dissection artérielle ou à une ischémie non occlusive en lien avec un bas débit **124,125**. Une origine veineuse représente environ 10 à 15 % des ischémies digestives, et dans ce cas, le bilan de thrombophilie est alors recommandé (cf. 7^e QUESTION). Le bilan de thrombophilie n'est pas recommandé dans l'ischémie mésentérique artérielle selon les recommandations de la société européenne de chirurgie vasculaire (ESVS) **126,127**. Cependant, dans les rares cas d'ischémie mésentérique artérielle chez un sujet jeune sans cause retrouvée, la recherche d'une thrombophilie incluant en particulier la

recherche d'un syndrome des anticorps antiphospholipides, d'un syndrome myéloprolifératif et d'un clone HPN est à envisager.

Dans les autres thromboses artérielles, la recherche de thrombophilie a été peu étudiée. Les étiologies à rechercher sont classiquement cardio-emboliques, avec en premier lieu la fibrillation atriale, athéromateuses (avec risque d'embolie à partir d'une plaque d'athérome), vasculaires (dissection), post-traumatiques (post *sleeve*-gastrectomie), toxiques (cocaïne), hématologiques (drépanocytose)... La recherche d'une thrombophilie constitutionnelle n'est pas indiquée dans les localisations inhabituelles de thrombose artérielle en l'absence d'histoire thrombotique veineuse personnelle ou familiale. Par contre, les anticorps antiphospholipides doivent être recherchés après une thrombose artérielle chez le sujet jeune (< 50 ans), sans facteur de risque cardio-vasculaire. D'autres causes acquises doivent être envisagées telles que la thrombopénie induite par l'héparine, un syndrome myéloprolifératif, une tumeur maligne, une vasculite, une hémoglobinurie paroxystique nocturne.

LE BILAN DE THROMBOPHILIE LORS DE SITUATIONS SPÉCIFIQUES ET CHEZ DES PATIENTS PARTICULIERS

ARGUMENTAIRE

La transplantation hépatique

Les complications vasculaires qui incluent les thromboses de l'artère hépatique et de la veine porte sont fréquentes dans le contexte de la transplantation hépatique (TH), et associées à une majoration du risque de perte du greffon et de la mortalité. L'incidence des atteintes vasculaires est estimée entre 4 à 15 % pour la thrombose de l'artère hépatique, 2 à 7 % pour la thrombose porte, et elles sont plus fréquentes en pédiatrie **128-133**. Ces complications peuvent être précoces, notamment la thrombose de l'artère hépatique. Une thrombophilie a été rapportée dans des études anciennes **134-137** et des cas de complications vasculaires chez des patients ayant acquis des facteurs biologiques de risque après transplantation hépatique (RPCa, FII20210A, déficit en inhibiteur) ont été rapportés, avec parfois des thromboses veineuses profondes **138,139**. En effet, après

transplantation le phénotype est celui du foie greffé et le génotype celui du receveur. Dans ce cas, une discordance est possible avec par exemple une résistance à la protéine C activée sans FV Leiden **140**. Des études récentes n'ont pas mis en évidence de lien entre FV Leiden, FII20210A, et complications vasculaires après TH **132,141**. Par ailleurs, une augmentation du risque thrombotique été rapportée dans une étude portant sur 430 greffes hépatiques réalisées pour un carcinome hépatocellulaire lorsque les receveurs étaient porteurs d'un FV Leiden ou d'un FII 20210A, alors que la présence de ces variants chez le donneur n'augmentait pas ce risque **142**. Par ailleurs, les complications vasculaires, notamment précoces, sont le plus souvent liées à des causes chirurgicales et/ou infectieuses **129,132**, et un bilan de thrombophilie n'est donc pas recommandé dans ce contexte (**Proposition # 25**).

Un cas particulier doit être distingué : celui des donneurs vivants grâce auxquels certaines greffes sont réalisées. L'hépatectomie est une chirurgie à risque élevée de thrombose avec des embolies pulmonaires entraînant parfois le décès du donneur **143-146**, ce qui est particulièrement dramatique en cas de don intrafamilial. Un bilan de thrombophilie est donc proposé par certains chez les donneurs vivants, si le degré d'urgence de la TH le permet **145-147**, mais le manque de données ne permet pas de définir une proposition pratique fiable.

La transplantation rénale

La thrombose de greffon est une complication majeure de la greffe rénale, car elle peut être responsable de la perte du greffon rénal. Il s'agit souvent de thromboses des sutures vasculaires, artérielles ou veineuses. Une maladie thromboembolique veineuse peut également survenir en postopératoire. Dans ce contexte, des bilans de « thrombophilie » sont régulièrement prescrits, notamment en pédiatrie, bien que dans ce contexte le caractère multifactoriel de la thrombose ait été souligné **148**.

Le niveau de preuve démontrant l'utilité de la recherche d'une thrombophilie est faible, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Il repose, en effet, sur des études majoritairement rétrospectives, évaluant principalement la recherche d'un déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation et des

11^e QUESTION : Faut-il rechercher une thrombophilie avant une greffe ?

Proposition # 25 : Il est proposé en l'absence de données suffisantes de ne pas effectuer un bilan de thrombophilie chez un receveur ou donneur d'une greffe rénale et chez un receveur d'une greffe hépatique. (Accord fort)

polymorphismes FII G20210A, FV Leiden et du gène *MTHFR*. Dans certaines études, l'intérêt de la recherche d'un ACC de type lupique – associé ou non à celle d'anticardiolipine – a été également évalué.

En pédiatrie, une étude prospective ayant inclus 66 enfants en attente de transplantation a retrouvé une prévalence de la thrombophilie de 27,3 % **149**. Dans cette étude interventionnelle, les patients avec une thrombophilie recevaient une thromboprophylaxie intensifiée, ce qui ne permet pas d'évaluer le risque thrombotique immédiat associé au facteur de risque. Le suivi de ces patients pendant 3 ans n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de rejet de greffe ou de dysfonction rénale en cas de thrombophilie.

Une étude observationnelle, monocentrique et rétrospective, a évalué l'intérêt du dépistage de la thrombophilie chez 100 enfants (âgés de 1 à 18 ans) **150**. La prévalence de la thrombophilie a été estimée à 36 %. Dix patients ont présenté un événement thromboembolique, dont 6 au niveau du greffon au cours de la 1^{re} année suivant la greffe. Toutefois, aucun lien n'avait été établi entre la survenue d'une thrombose post-greffe et la thrombophilie.

Chez l'adulte, deux études prospectives évaluant l'impact de la thrombophilie sur le devenir de la greffe ont inclus 165 et 112 patients, respectivement **151,152**. Aucune thrombose n'a été observée dans l'étude de Pagano *et al.*, mais les accidents hémorragiques étaient plus fréquents chez les patients avec thrombophilie (n = 37) qui recevaient une thromboprophylaxie (35 % *versus* 5 % chez ceux sans thrombophilie ; $p < 0,0001$). Dans l'étude de Heidenreich *et al.*, le rejet de greffe dans les 3 premiers mois était associé à la présence du FV Leiden, du FII 20210A ou du variant de la *MTHFR*. Une association significative entre le FII et la perte du greffon à 1 an a été retrouvée aussi, en dépit d'un petit effectif.

Dans une étude rétrospective monocentrique **153**, une thrombophilie (13,6 % de 132 patients adultes) était associée à un risque majoré de perte du greffon à 1 an (RR 3,5 – IC 95 % 2,3-5,3, $p = 0,003$).

La majorité des autres études chez l'adulte ont recherché le FV Leiden et/ou le FII 20210A.

L'étude rétrospective de Pherwani *et al.* chez 562 patients retrouve une prévalence de la thrombophilie identique à celle de la population britannique, sans association entre le FV Leiden ou le FII 20210 A et la survie du greffon à 1 an (OR 0,55 ; IC 0,06-2,29 ; $p = 0,46$). Ces auteurs ne recommandent donc pas leur dépistage avant greffe **154**.

Ce résultat est confirmé par une autre étude multicentrique n'objectivant aucune association entre les polymorphismes du FV, du FII et de la *MTHFR* et la survie du greffon à 3 ans **155**.

L'intérêt de dépister une thrombophilie chez les donneurs est également discuté par Biglarnia *et al.* afin de prévenir le risque péri-opératoire chez ces sujets souvent sains **156**. Ainsi, 130 donneurs consécutifs ont été inclus et ont reçu une prophylaxie antithrombotique en cas de thrombophilie et ou d'histoire de MTEV. Cependant, étant donné le faible nombre d'événements (3 thromboses veineuses infra-cliniques), l'étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt d'une recherche de thrombophilie. De plus, la présence du FII20210A, du FV Leiden n'est pas, selon une étude rétrospective conduite chez 457 donneurs, associée à une réduction de la survie des greffons **154**.

En conclusion, le niveau de preuve quant à l'utilité de rechercher une thrombophilie chez des patients en attente d'une greffe de rein est faible, tant chez l'adulte que chez l'enfant. En effet, la majorité des études ne retrouve aucun impact de la thrombophilie sur le devenir du greffon, puisque pratiquement tous les patients concernés sont traités par une anticoagulation intensifiée. Cette attitude n'est pas dénuée de risque hémorragique et le bénéfice d'un traitement héparinique en termes de survenue de thrombose du greffon n'a pas été démontré **157**.

En résumé, les données de la littérature ne permettent pas de recommander un bilan de thrombophilie systématique chez les donneurs ou les receveurs d'organe dans le cadre de la transplantation rénale (**Proposition # 25**).

ARGUMENTAIRE

Contraception hormonale combinée

Les complications thromboemboliques veineuses sont les événements vasculaires les plus fréquents chez les femmes sous CHC. Plusieurs études ont confirmé que les femmes ont un risque de développer un épisode thromboembolique veineux (TVP et/ou EP) majoré de 2 à 6 fois sous CHC **158**. Le risque est similaire avec les anneaux vaginaux. L'incidence des épisodes thromboemboliques veineux sous CHC est estimée entre 7 et 12 pour 10 000 femmes en âge de procréer **159**.

La réalisation systématique d'un bilan de thrombophilie sous contraception conduit à la découverte de nombreuses thrombophilies modérées (FV Leiden hétérozygote ou FII20210A hétérozygote) étant donné la fréquence de ces polymorphismes dans la population générale. Le respect des bonnes pratiques de prescription est donc particulièrement important et la HAS a émis en 2015 des recommandations de santé publique **160** qui ne préconisent pas le dépistage systématique d'une thrombophilie avant une primo-prescription de contraception orale combinée (CHC) (**Proposition # 27**).

12^e QUESTION : Quand faut-il prescrire un bilan de thrombophilie avant une contraception, une assistance médicale à la procréation ou une grossesse ?

Proposition # 26 : *En cas d'histoire familiale documentée avec une thrombophilie connue, il est proposé de rechercher chez toute femme apparentée asymptomatique en âge de procréer le facteur biologique de risque préalablement identifié, car le résultat aura un impact potentiel sur sa prise en charge ultérieure dans un contexte hormonal (CHC, AMP, grossesse). (Accord fort)*

CONTRACEPTION

Proposition # 27 : *Il n'est pas recommandé de prescrire systématiquement un bilan de thrombophilie avant la prescription d'une contraception hormonale combinée (CHC). (Accord fort)*

Proposition # 28 : *Il est recommandé de ne pas tenir compte de la présence de facteurs biologiques de risque thrombotique pour la prescription d'une contraception orale combinée en cas d'antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, car celui-ci contre-indique dans tous les cas un traitement oestro-progestatif. (Accord fort)*

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Proposition # 29 : *En l'absence d'antécédent personnel ou familial (1^{er} degré, avant 50 ans) de maladie thromboembolique veineuse, il n'est pas recommandé de rechercher une thrombophilie biologique avant une assistance médicale à la procréation (AMP). (Accord fort)*

Proposition # 30 : *Il est proposé avant une AMP chez une patiente asymptomatique de rechercher une thrombophilie en cas d'antécédent familial de maladie thromboembolique veineuse chez un(e) apparenté(e) de 1^{er} degré avant l'âge de 50 ans et/ou de thrombophilie sévère connue (déficit en inhibiteurs, anomalie combinée, homozygotie, double hétérozygotie). (Accord fort)*

Proposition # 31 : *Il est proposé de rechercher une thrombophilie en cas d'antécédent personnel de thrombose veineuse, non provoquée ou avec facteur déclenchant, chez toute femme ayant recours à l'AMP, pour optimiser la prévention antithrombotique pendant l'AMP et la grossesse. (Accord fort)*

GROSSESSE

Proposition # 32 : *Il est proposé chez toute femme ayant un antécédent personnel de MTEV non provoquée ou avec facteur déclenchant transitoire et souhaitant une grossesse, de rechercher une thrombophilie constitutionnelle et acquise pour optimiser la prévention antithrombotique. (Accord fort)*

Proposition # 33 : *En cas d'histoire familiale thrombotique documentée mais sans exploration préalable chez une femme asymptomatique en âge de procréer, il est proposé de réaliser en priorité un bilan de thrombophilie complet chez un apparenté direct symptomatique, ou à défaut chez la patiente elle-même. (Accord fort)*

Dans une méta-analyse de 17 études publiées en 2018 **161** le risque de MTEV est associé à une CHC dont la concentration en éthinylestradiol (EE) est inférieure à 50 µg (20 à 40 µg) et diffère selon le type de progestatif entrant dans la composition du contraceptif. Il est estimé à 7 pour

10 000 femmes/année pour les CHC avec du lévonorgestrel, 9 à 13 avec du désogestrel, 7 à 11 avec du gestodène, 8 à 11 avec de l'acétate de cyprotérone et 9 à 12 avec de la drospirénone. Une méta-analyse de 2013 conclut que le risque thromboembolique des CHC contenant 30-35 µg d'EE

associé au gestodène, désogestrel, acétate de cyprotérone et drospirénone est identique et 50 à 80 % supérieur à celui des CHC contenant du lévonorgestrel. Les auteurs préconisent la prescription d'une CHC avec le plus faible dosage d'EE associé au lévonorgestrel **162**.

La prescription d'une CHC chez une femme ayant un ATCD personnel de MTEV est classée en catégorie 4 (ne pas prescrire) selon les critères d'éligibilité à une contraception par la *World Health Organization* **163**. La fiche mémo de la HAS exprime la même recommandation **164**, de même que les RPC du CNGOF **165,166**.

Ainsi, lorsqu'il existe une histoire personnelle de MTEV, la recherche d'une thrombophilie biologique ne modifiera pas la prise en charge et la prescription d'une CHC est contre-indiquée chez toutes les patientes (**Proposition # 28**). Néanmoins, la réalisation d'un bilan de thrombophilie chez ces patientes symptomatiques peut avoir un intérêt pour leur prise en charge lors d'une grossesse (voir ci-après).

Une histoire familiale de thrombose constitue un facteur de risque de MTEV pour les apparentés du premier degré, quel que soit le résultat du bilan de thrombophilie. Pour la prescription d'une CHC, cette notion est prise en compte par les sociétés savantes/organismes de santé pour émettre des recommandations. Ainsi, l'histoire familiale est interprétée par la HAS **164**, la WHO **163**, et le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) **167** comme un facteur de risque non négligeable qui peut modifier la décision de prescrire une CHC. Il existe toutefois quelques disparités. Pour la HAS, l'histoire familiale classe les patientes en catégorie 3 (la prescription est habituellement non recommandée). Le RCOG et le CNGOF **165,166,168** concluent de la même façon mais ajoutent un critère d'âge pour l'apparenté ayant thrombosé (MTEV survenue respectivement avant l'âge de 45 et 50 ans). Devant cette difficulté d'interprétation des recommandations, l'apport d'une enquête biologique chez les femmes apparentées du 1^{er} degré semble déterminant. En effet, la présence d'une anomalie biologique permet de conclure simplement à la question puisqu'il en résulte une contre-indication formelle à toute CHC d'après l'ensemble des recommandations précédemment citées.

Assistance médicale à la procréation

En accord avec les recommandations de bonne pratique publiées le 15 juillet 2013 par l'Agence de Biomédecine en 2013 **169**, en l'absence d'antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse et d'antécédent familial de 1^{er} degré avant l'âge de 50 ans, il est recommandé de ne pas rechercher une thrombophilie biologique avant l'assistance médicale à la procréation (AMP) (**Proposition # 29**). En l'ab-

sence d'antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, mais en cas d'antécédent familial de maladie thromboembolique veineuse survenue avant l'âge de 50 ans chez un(e) apparenté(e) de 1^{er} degré et/ou de thrombophilie sévère connue, la recherche de thrombophilie avant l'AMP est justifiée (**Proposition # 30**). Pour rappel, les thrombophilies sévères regroupent les déficits en inhibiteurs de la coagulation, notamment en antithrombine, les anomalies combinées et les homozygotes FV Leiden ou FII G20210A. En présence d'un antécédent personnel de thrombose veineuse, non provoquée ou avec facteur déclenchant, chez les femmes ayant recours à l'AMP, la recherche de thrombophilie biologique peut aussi contribuer à optimiser la stratégie préventive pendant l'AMP et la grossesse (**Proposition # 31**). Depuis les recommandations de bonnes pratiques, émises par l'Agence de Biomédecine portant sur la prévention et la prise en charge thérapeutique des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'Assistance Médicale à la Procréation **169**, plusieurs études récentes ont confirmé l'augmentation du risque thromboembolique veineux associé aux procédures d'AMP et précisé les caractéristiques des événements thromboemboliques veineux en particulier leurs circonstances de survenue **170-172**. Ainsi, la connaissance d'une thrombophilie biologique en présence d'antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique veineuse peut être une aide à l'évaluation du niveau de risque thrombotique durant la procédure et relève d'un centre expert en thrombose pour une prévention multidisciplinaire en présence d'une thrombophilie sévère.

Grossesse

Le risque de MTEV est 4 à 5 fois plus élevé pendant l'*ante-partum* comparé à une femme du même âge qui n'est pas enceinte **173**. Les antécédents familiaux représentent un facteur de risque de MTEV chez les apparentés asymptomatiques **174,175**, mais il est important de préciser leur nature, leur caractère spontané ou déclenché par un facteur de risque transitoire, leur âge de survenue ainsi que le degré de parenté avec la patiente enceinte. L'analyse des études familiales pertinentes évaluant le risque thrombotique dans un contexte de grossesse chez des femmes avec une thrombophilie constitutionnelle et un antécédent familial de thrombose **176** montre que le niveau de risque varie selon le type de thrombophilie identifiée. Ainsi, la connaissance d'une thrombophilie biologique est une aide à l'évaluation du niveau de risque thrombotique durant la grossesse (**Tableau 1**) qui, lorsqu'il est élevé avec une thrombophilie sévère, nécessite une concertation avec un centre expert en thrombose pour information et avis.

Tableau 1 : Risque de MTEV et thrombophilies héréditaires au cours de la grossesse **177,178**.

Table 1: Risk of VTE and inherited thrombophilias in pregnancy **177,178**.

Thrombophilie héréditaire	Incidence dans la population générale	RR estimé au cours de la grossesse OR (IC 95 %)	Risque absolu de MTEV au cours de la grossesse % d'événements et IC 95 % ¹	
			Études avec histoire familiale positive	Études non familiales
FV Leiden hétérozygote	2,0-7,0	8,3 (5,4-12,7)	3,1 (2,1-4,6)	1,2 (0,8-1,8)
FV Leiden homozygote	0,2-0,5	34,4 (9,9-120)	14,0 (6,3-25,8)	4,8 (1,4-16,8)
FII G20210A hétérozygote	2,0	6,8 (2,5-18,8)	2,6 (0,9-5,6)	1,0 (0,3-2,6)
FII G20210A homozygote	Très rare	26,4 (1,2-559)	–	3,7 (0,2-78,3)
Déficit en antithrombine ²	< 0,1-0,6	4,7 (1,3-17)	3,0 (0,08-15,8)	0,7 (0,2-2,4)
Déficit en PC ³	0,2-0,3	4,8 (2,2-10,6)	1,7 (0,4-8,9)	0,7 (0,3-1,5)
Déficit en PS ³	< 0,1-0,1	3,2 (1,5-6,9)	6,6 (2,2-14,7)	0,5 (0,2-1,0)

1. Estimation en multipliant le risque basal de 0,14 % durant la grossesse par le RR observé dans les études.

2. Dépend du niveau et du type de déficit en AT.

3. Les déficits en AT, PC, PS sont considérés à haut risque pour le RCOG et le GTH en cas de déficit sévère. Toutes les données présentées dérivent de Hart *et al.* **177**.

Chez une femme souhaitant une grossesse et qui a un antécédent personnel de MTEV non provoquée ou avec facteur déclenchant transitoire, nous proposons de rechercher une thrombophilie constitutionnelle ou acquise (**Proposition # 32**), compte tenu du risque thrombotique lié à la grossesse et pour orienter la prévention antithrombotique. Les recommandations nationales et internationales d'experts proposent d'adapter la prévention des récurrences et surtout d'une première thrombose chez les femmes apparentées asymptomatiques selon la présence d'une anomalie biologique avec certaines disparités **176,179-182**.

De même, en cas d'histoire familiale thrombotique documentée mais sans exploration préalable chez une femme asymptomatique désirant initier une grossesse, il est proposé de réaliser un bilan de thrombophilie complet si aucun apparenté direct symptomatique ne peut être exploré (**Proposition # 33**).

Chez une femme qui présente un antécédent personnel de MTEV qui ne nécessite pas de traitement anticoagulant au long cours :

- s'il s'agit d'une embolie pulmonaire spontanée (EP) ou d'une thrombose veineuse profonde (TVP) spontanée et proximale le risque de récurrence durant l'*antepartum* est estimé à 3,6 % (IC 95 % 1,4-8,9 %) **176,183,184** ;

- s'il s'agit d'une embolie pulmonaire (EP) ou d'une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale, induite par une grossesse antérieure ou une hormonothérapie, le risque de récurrence durant l'*antepartum* est estimé à 6,4 % (IC 95 % 3,9-10,4 %) **176,183,184** ;

- s'il s'agit d'une embolie pulmonaire (EP) ou d'une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale induite par un facteur de risque transitoire, le risque de récurrence durant l'*antepartum* est estimé à 1,1 % (IC 95 % 0,2-5 %) **176,183,184**.

Il n'existe pas de données de bonne qualité concernant les antécédents de TVP distales.

Dans certains cas, des mesures spécifiques pourront être proposées dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, en particulier lors de la découverte d'un déficit en antithrombine **185,186** ou en présence d'un syndrome des antiphospholipides **187-189**.

13^e QUESTION : Le bilan de thrombophilie a-t-il un intérêt dans l'exploration des pertes fœtales et des pathologies vasculaires de la grossesse ?

Proposition # 34 : Il est proposé de ne pas rechercher une thrombophilie constitutionnelle en cas de FCS précoces ou tardives. Par contre, la recherche d'anticorps antiphospholipides est indiquée. (Accord fort)

Proposition # 35 : Il est proposé de ne pas rechercher une thrombophilie constitutionnelle dans le contexte d'un accident vasculo-placentaire isolé (prééclampsie, éclampsie, mort fœtale, retard de croissance intra-utérin). Par contre, la recherche d'anticorps antiphospholipides est indiquée. (Accord fort)

Les fausses couches spontanées (FCS) ont été distinguées des autres complications vasculaires de la grossesse car une analyse différente en a été faite dans la littérature.

Les FCS récidivantes concernent 1 à 5 % des grossesses.

Il existe une grande hétérogénéité des études, les OR sont peu voire non significatifs, et leurs limites sont :

- une définition hétérogène de la fausse couche précoce : le plus souvent définie comme une perte fœtale survenue avant 14 semaines d'aménorrhée (SA), ou avant 10 SA ou au 1^{er} trimestre ;
- le nombre à partir duquel un bilan de thrombose est réalisé variable, entre 2 et 3 FCS ;
- un bilan de thrombophilie réalisé qui est variable en termes d'analyses, les variants FV Leiden (FVL) et FII G20210A étant le plus souvent recherchés ;
- les faibles effectifs des études ;
- le faible niveau de preuve lié au manque d'études prospectives avec un groupe témoin.

Dans une méta-analyse regroupant 31 études rétrospectives, les prévalences du FVL, de la mutation du FII G20210A et du variant de la *MTHFR* (C677T) ont été recherchées chez des femmes ayant présenté au moins 3 FCS précoces avant 14 SA (190). Un OR significatif de 2,01 pour le FVL hétérozygote et de 2,32 pour le FII G20210A hétérozygote ont été obtenus à partir de 7 et 4 études, respectivement. Dans une revue de 27 publications, aucune association significative entre la mutation *MTHFR* C677T et le risque de FCS n'a été mise en évidence (OR = 1,25) **191**.

Une autre revue de la littérature s'est spécifiquement intéressée à l'association entre le FVL et le risque de FCS récidivantes. Sept études cas-contrôles ont été sélectionnées entre 1997 et 2001 incluant 1 305 femmes avec au moins 2 FCS du 1^{er} trimestre et 842 témoins. L'OR variait entre 1,42 et 2,26 avec une moyenne à 1,68 (IC 95 % : 1,16-2,44) **192**.

Dans une autre revue systématique associée à une méta-analyse d'études prospectives portant sur l'association entre le FVL, le FII G20210A et les complications vasculo-placentaires de la grossesse, 7 études (entre 2000 et 2010) ont inclus 545 FCS précoces, tardives ou mort-nés sur 16 959 grossesses **193**. L'association entre FCS avec FVL montre un OR de 1,52 (IC 95 % 1,06-2,19) avec une grande hétérogénéité statistique. Si les études portant sur les FCS précoces et les mort-nés sont supprimées, l'OR devient non significatif (1,34 ; IC 95 % 0,90-1,98). Il n'a pas non plus été retrouvé d'association entre le FII G20210A et les pertes fœtales tardives OR = 1,13 (IC 95 % : 0,64-2,01) **193**.

Une méta-analyse de 37 études cas-contrôles portant sur 5 400 femmes ayant eu au moins 2 FCS précoces ou tardives et 4 640 témoins a montré une association entre le

FII G20210A et le risque de FCS avec OR de 1,81 (IC 95 % : 1,26-2,60). L'analyse détaillée de cette étude montre cependant que l'OR n'est significatif que dans 7 études sur 37 **194**. Cependant, une étude rétrospective comparant 401 femmes caucasiennes avec un antécédent d'au moins 2 FCS précoces à un groupe témoin de 157 femmes avec au moins un enfant vivant n'a pas montré de différence concernant la prévalence à l'état hétérozygote du FVL, du FII G20210A et du variant C677T de la *MTHFR* **195**.

Dans une autre étude rétrospective plus ancienne, il a même été montré un risque diminué de FCS précoces en présence d'une ou plusieurs anomalies lors de 1 477 grossesses **196**. Cette étude a pour intérêt d'avoir évalué non seulement le FVL, le FII G20210A mais aussi les autres facteurs de risque de la thrombose tels que le déficit en protéine C (PC), en protéine S (PS), en antithrombine (AT) et le syndrome des antiphospholipides avec la recherche d'anticoagulant circulant et des anticorps anticardiolipine IgG.

Enfin, une méta-analyse récente de 8 études a fourni un argument indirect en évaluant l'intérêt des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dans la prévention des FCS précoces et tardives (≥ 10 SA) chez des femmes ayant un facteur biologique prothrombotique constitutionnel (FVL, FII G20210A, déficit en AT, PC ou PS **197**). Les résultats de cette étude évaluant le taux de naissances vivantes montrent l'absence d'efficacité de l'HBPM pour prévenir la récurrence des FCS.

Cette méta-analyse et les données relativement faibles en termes d'association des études discutées ci-dessus, expliquent notre proposition de ne pas réaliser, en dehors d'une recherche d'anticorps antiphospholipides, un bilan de thrombophilie constitutionnelle en cas de FCS précoces récidivantes ou tardives.

Dans les méta-analyses précédemment citées, il n'a pas été montré de lien entre la présence de la mutation de la *MTHFR* et la survenue de FCS et autres accidents vasculo-placentaires. Seule une méta-analyse rapporte des résultats contradictoires sur une association entre une hyperhomocystéinémie plasmatique et des accidents vasculo-placentaires. Dans cette méta-analyse, 3 études montrent une association et 2 n'en montrent pas **198**. Ce manque de données soutient notre proposition excluant le dosage de l'homocystéinémie dans le bilan des FCS et accidents vasculo-placentaires.

Les maladies vasculaires de la grossesse (MVG) regroupent les pathologies obstétricales supposées liées à une origine ischémique placentaire. La pré-éclampsie, définie par l'association chez une femme enceinte d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie et d'œdèmes, est la plus fréquente de ces pathologies. L'éclampsie, l'hématome

rétroplacentaire (HRP), le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et la mort fœtale *in utero* (MFIU), sont plus rares.

Depuis la conférence de consensus sur thrombophilie et grossesse en 2003 **199**, qui concluait qu'un bilan de thrombophilie élargi pouvait dans les cas les plus sévères être prescrit, plusieurs études prospectives n'ont retrouvé qu'une faible association entre les facteurs constitutionnels de risque thrombotique et les MVG et notamment la pré-éclampsie **200**, le RCIU et l'HRP **201**, et les pertes fœtales précoces **192** ou tardives **202**.

De plus, il est important de souligner que plusieurs méta-analyses ont démontré l'absence d'un bénéfice apporté par un traitement avec une HBPM et/ou l'aspirine pour prévenir la survenue d'une MVG et ses complications **197,203**.

Par conséquent, et en accord avec l'*American College of Obstetricians* **204** et la *British Society for Haematology* **205**, nous proposons de ne pas rechercher une thrombophilie constitutionnelle en cas de MVG, quelle que soit son expression clinique (**Proposition # 35**).

Par contre, les anticorps antiphospholipides sont associés aux MVG **206** et notamment avec les pertes fœtales tardives ou précoces, la pré-éclampsie (lupus anticoagulant) et le RCIU **207-209**. De plus, le risque de MVG est encore plus élevé chez les femmes triple positive et donc avec des anticorps anticardiolipides, anti-b2GPI et un lupus anticoagulant **210**. Enfin, un traitement par une HBPM et l'aspirine réduit le risque de perte fœtale précoce mais n'a pas d'effet sur les morts fœtales tardives **211,212**. Ces données justifient qu'en cas de MVG, une recherche d'anticorps antiphospholipides soit indiquée.

ARGUMENTAIRE

De nombreuses études ont démontré qu'une prise orale d'un THS chez des femmes présentant une résistance à la protéine C (RPCA) constitutionnelle associée à un FV Leiden, un facteur II 20210A ou un déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S) augmentaient le risque thromboembolique **213-216**. La thrombophilie biologique est un facteur de risque à part entière, et l'instauration d'un THS oral augmenterait le risque

de MTEV. Cependant, la plupart des études se concentrent plus sur les polymorphismes génétiques hétérozygotes que sur les inhibiteurs de la coagulation ou les polymorphismes homozygotes. La présence d'un FV Leiden augmenterait le risque de thrombose associé aux hormones de 3,4 **215** à 6,9 **217**. Le FII 20210A à l'état hétérozygote serait associé à un risque multiplié par 4,8 **215**. Le risque thromboembolique semble identique chez les femmes porteuses d'un FII 20210A à l'état hétérozygote, qu'elles prennent un THS par voie transcutanée ou non **215**.

Le risque de récurrence est beaucoup plus important lors de l'instauration d'un THS oral en cas d'antécédent de MTEV. Høibraaten E *et al.* ont réalisé, dans ce cadre, un essai clinique randomisé en double aveugle chez des femmes avec des antécédents de MTEV en comparant un THS en voie orale (2 mg estradiol + 1 mg d'acétate de noréthistérone) avec un placebo. Cette étude a été arrêtée prématurément car l'incidence sous THS était de 10,7 % contre 2,3 % dans le groupe placebo **218**. À l'inverse, le risque de récurrence est moins élevé lorsque l'épisode a eu lieu sous THS, montrant bien l'effet du THS sur la survenue de la MTEV. Dans le cadre d'une étude cas-témoins chez des femmes avec antécédents de MTEV sous THS, le risque relatif de récurrence était de 0,7 par rapport aux femmes n'utilisant pas le THS **219**. En ce qui concerne la voie transdermique, une étude de 2011 a comparé les 2 modes d'administration (orale et transcutanée) chez des femmes aux antécédents de MTEV. La voie transcutanée ne serait pas associée à une augmentation du risque thrombotique veineux si le THS est composé d'œstrogènes seuls ou associés à des progestatifs de type pregnane ou progestérone micronisée. Le risque est cependant identique à la voie orale si l'œstrogène cutané est associé à un progestatif de type norpregnane **220**.

Compte tenu de ces données, nous avons proposé de ne pas prescrire systématiquement de bilan de thrombophilie avant la prescription d'un THS en cas d'antécédent personnel de thrombose, celui-ci contre-indiquant tout traitement avec des œstrogènes par voie orale. Mais cette proposition n'a pas été approuvée par le groupe avec un accord suffisant (désaccord 28 %) pour être retenue.

14^e QUESTION : Le bilan de thrombophilie a-t-il un impact sur la prescription d'un THS ?

Proposition # 36 : *En cas d'antécédent familial documenté de thrombose chez une femme asymptomatique pour laquelle un THS est envisagé, un bilan de thrombophilie sera discuté dans un premier temps chez un apparenté direct symptomatique. (Accord faible)**

* Accord : 66 % et désaccord : 19,6 %.

15^e QUESTION : Faut-il prescrire un bilan de thrombophilie avant un traitement hormonal adjuvant pour un cancer du sein ?

Proposition # 37 : *En cas d'antécédent personnel ou familial de MTEV, il est proposé de prescrire un bilan de thrombophilie avant un traitement hormonal adjuvant pour un cancer du sein, notamment pour évaluer au mieux le risque associé à la prescription de tamoxifène, compte tenu de l'impact potentiel des résultats obtenus sur la prescription d'un traitement antithrombotique. (Accord faible)**

* Accord : 66 % et désaccord : 18 %.

Les antécédents familiaux de thrombose veineuse constituent un facteur de risque important de MTEV, indépendamment de la présence d'une thrombophilie héréditaire **221**.

Le risque de thrombose veineuse chez les femmes ménopausées ayant une thrombophilie génétique avec un THS est multiplié par 2,9, et par 2,4 chez les patientes avec des antécédents familiaux de 1^{er} degré **222**.

Pour le choix d'un THS adapté selon le risque TE, il est recommandé de suivre les *guidelines* récemment actualisées par le CNGOF **223**.

Le cancer du sein est un cancer relativement peu thrombogène, mais compte tenu de son incidence élevée (premier cancer de la femme), il est responsable d'un nombre absolu important d'événements thromboemboliques veineux. Ainsi, les thromboses survenant chez les patientes atteintes de cancer du sein représentent environ 17 % de l'ensemble des thromboses associées au cancer. En cas de cancer du sein, le risque relatif de développer une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est de 4,7 (IC à 95 %, 4,5-4,9), par comparaison à la population générale **224**.

Hormonothérapie et risque de MTEV

En cas de cancer hormonosensible, une hormonothérapie par anti-œstrogènes (tamoxifène, torémifène, fulvestrant) ou anti-aromatases (letrozole, anastrozole) sera prescrite pour une durée minimale de 5 ans.

Les études observationnelles montrent une augmentation du risque de MTEV d'un facteur 2 à 3 en cas de traitement par tamoxifène, indépendamment de la chimiothérapie, ce qui correspondrait à un excès de risque de MTEV d'environ 0,5 % par année **225-227**.

Dans une large cohorte danoise ayant inclus 16 289 patientes atteintes de cancer du sein, l'incidence cumulée de la MTEV à 5 ans était de 1,2 % chez celles traitées par tamoxifène *versus* 0,5 % en l'absence d'hormonothérapie (RR 2,4, IC à 95 % 1,6-3,4). Le risque de MTEV était significativement augmenté durant les deux premières années de traitement par tamoxifène (RR, 7,1 ; IC à 95 %, 2,1-6,0), mais non au-delà (RR 1,5 ; IC à 95 %, 0,88-2,5). Les femmes âgées

de plus de 50 ans étaient plus à risque de MTEV que celles plus jeunes (8,8 *versus* 2,6 pour 1 000 au cours des 2 premières années) **227**.

Les événements thromboemboliques surviennent principalement dans les premiers mois de traitement par tamoxifène, et l'obésité, le stade du cancer, et l'immobilisation sont associés à un risque augmenté de MTEV **228**. Une étude de registre récente (n = 13 202 patientes) montre que le risque de MTEV est significativement augmenté chez les patientes traitées par tamoxifène uniquement durant les trois premiers mois de traitement (HR, 2,4 ; IC à 95 %, 1,7-3,4) **225**. Le risque de MTEV semble donc plus important au cours des premiers mois qui suivent l'initiation du traitement par tamoxifène.

Le risque thrombotique lié à l'utilisation des anti-aromatases est moins bien documenté puisqu'il n'existe pas de comparaison directe *versus* placebo chez des femmes avec cancer du sein.

Dans les deux principaux essais cliniques ayant comparé les anti-aromatases au tamoxifène pour une durée de 5 ans, les incidences cumulées de MTEV étaient significativement moins élevées sous anti-aromatase que sous tamoxifène. Dans l'étude ATAC, l'incidence cumulée de MTEV était de 4,5 % sous tamoxifène *versus* 2,8 % sous anastrozole ($p = 0,0004$) **229**, tandis que dans l'étude BIG 1-98, l'incidence cumulée de MTEV était de 3,5 % sous tamoxifène *versus* < 1 % sous letrozole ($p < 0,001$) **230**. Une méta-analyse récente montre une réduction du risque de MTEV de 41 % avec les anti-aromatases par comparaison avec le tamoxifène **231**.

De même, dans les études de *switch*, il a été montré qu'après 2 à 3 ans de tamoxifène, le risque de MTEV restait statistiquement plus élevé chez les patientes sous tamoxifène par comparaison à celles *switchées* sous anti-aromatases **232**.

Le risque de MTEV est donc significativement augmenté chez les patientes traitées par tamoxifène, surtout au cours des premiers mois de traitement, tandis que celui associé à l'utilisation des anti-aromatases semble moins important mais reste mal documenté.

Hormonothérapie, thrombophilie et risque de MTEV

Il existe relativement peu de données de la littérature relatives aux facteurs de risque de MTEV chez les patientes traitées par hormonothérapie. Selon les résultats d'une étude cas-contrôles menée chez 124 femmes traitées par tamoxifène ayant présenté un premier épisode de MTEV et 248 contrôles, la présence d'un facteur V Leiden (OR 4,73), un antécédent familial de thrombose (OR, 2,06), un antécédent personnel de thrombose (OR 3,05) et un tabagisme actif (OR 2,97) sont des facteurs de risque indépendants de MTEV. Le risque absolu de MTEV reste cependant faible **233**. D'autres études rétrospectives ont montré que chez les patientes avec cancer du sein traitées par tamoxifène, la présence d'un facteur V Leiden **234-237**, et de taux élevés de facteur VIII (VIII > 150 %) **235** étaient associées à un risque augmenté de MTEV, tandis que deux autres ne retrouvent aucune association entre facteur V Leiden et MTEV dans ce contexte **238,239**.

Une étude monocentrique prospective a par ailleurs analysé l'incidence et les facteurs de risque de récurrence de MTEV chez 100 patientes avec cancer du sein traitées par tamoxifène et ayant présenté un épisode de MTEV. Dix-sept (17 %) ont présenté une récurrence de thrombose après une médiane de suivi de 8 mois (extrêmes 0-66 mois). En analyse multivariée, seuls des taux de facteur VIII > 150 % (OR 6,233), la présence de varices (OR 5,301) et un stade avancé de la maladie (OR 10,437) étaient associés au risque de récurrence. Dans cette étude, le facteur V Leiden ou le variant FII G20210A n'étaient pas associés au risque de récurrence **238**.

En conclusion, les résultats de la littérature sur l'association entre anomalie prothrombotique (FV Leiden et FII G20210A) et risque de MTEV lors d'un traitement par tamoxifène sont discordants. Le risque de MTEV est augmenté en cas d'antécédent personnel ou familial de thrombose bien que, dans les études, les effectifs soient faibles.

Il n'existe aucune étude ayant évalué le risque de MTEV lié à la présence d'une anomalie prothrombotique ou d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose chez les patientes avec cancer du sein traitées par un anti-aromatase.

ARGUMENTAIRE

Introduction

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) pédiatrique est différente de la MTEV de l'adulte en termes d'épidémiologie, de fréquence et d'histoire naturelle.

L'incidence de la thrombose chez l'enfant est beaucoup moins élevée que chez l'adulte. Toutefois, les progrès des soins prodigués aux enfants malades avec une améliora-

tion des procédures diagnostiques, de prise en charge, et une augmentation du recours aux voies veineuses centrales (VVC), sont associés à une hausse de l'incidence des événements thromboemboliques veineux (EVEV).

De fait, cette incidence ces dernières années est passée :

- de 24 à 68 cas pour 10⁴ nouveau-nés hospitalisés en soins intensifs, entre 1995 et 2011 **240,241** ;

- de 34 à 58 cas pour 10⁴ hospitalisations pédiatriques entre 2001 et 2007 **242-244**.

En l'absence de recommandations fortes sur la prise en charge des événements thromboemboliques du nouveau-né ou de l'enfant, cette dernière repose sur une évaluation individuelle de la situation clinique, et de la balance bénéfice-risque à initier un traitement anticoagulant.

Il existe une forte association en pédiatrie entre les EVEV et de multiples maladies sous-jacentes qui complexifient l'identification des facteurs de risque dans les études. De ce fait, il est parfois difficile de définir le risque spécifiquement associé aux facteurs biologiques de risque thrombotique (FBRT) au regard des multiples facteurs présents dans les populations pédiatriques étudiées **242,245**. Les facteurs de risque (tels que ceux associés aux saignements, aux accès vasculaires et à certains médicaments) sont extrêmement variables en pédiatrie, avec des EVEV hétérogènes en termes de pathophysiologie, localisation, et d'évolution avec des complications particulières **246,247**.

Les EVEV chez les enfants, et notamment en période néonatale, sont le plus souvent favorisés voire déclenchés par des situations favorisantes voire déclenchantes et surviennent presque toujours durant une hospitalisation, les thromboses non provoquées représentant moins de 5 % des cas en pédiatrie **244,248,249**.

Ces situations favorisantes peuvent être maternelles comme les pathologies vasculo-placentaires (par exemple prééclampsie) ou le diabète gestationnel ; périnatales comme l'hypoxie-anoxie, un accouchement traumatique ; ou directement liée au nouveau-né (thrombocytose, augmentation de l'hématocrite, malformation cardio-vasculaire, septicémie, déshydratation, contexte de chirurgie, présence de cathéter, maladies métaboliques).

En l'absence de situation clinique à risque thrombotique élevée, un bilan de thrombophilie est indiqué mais il conviendra de tenir compte d'un certain nombre de spécificités, en relation avec l'âge de l'enfant, le type de thrombose, et du contexte sous-jacent.

16^e QUESTION : Le bilan de thrombophilie chez le nouveau-né et l'enfant : dans quelles situations est-il indiqué ? Quand le prescrire et comment l'interpréter ?

Proposition # 38 : *Il est proposé de tenir compte de l'âge pour l'interprétation des taux d'antithrombine, de protéine C, et de protéine S, et de renouveler si besoin les dosages à distance, lorsque l'enfant est plus âgé. (Accord fort)*

Proposition # 39 : *Tenant compte des difficultés de prélèvement veineux chez l'enfant, en particulier chez le nouveau-né, seuls seront recherchés en urgence en cas de situation clinique thrombotique sévère (type purpura fulminans) les déficits en AT, PC, PS dont le résultat peut influencer la prise en charge thérapeutique. (Accord fort)*

Proposition # 40 : *Il est proposé de réaliser un bilan de thrombophilie constitutionnelle (AT, PC, PS, FVL et FIIG20210A) chez le nouveau-né dans les situations suivantes :*

- purpura fulminans néonatal ;*
- thrombose sévère et/ou étendue, en l'absence de situation clinique favorisante.*

(Accord fort)

Proposition # 41 : *Il n'est pas recommandé de doser la Lp(a) et l'homocystéine en première intention chez le nouveau-né en cas de thrombose veineuse. (Accord fort)*

Proposition # 42 : *Il est recommandé de doser systématiquement les inhibiteurs (AT, PC, PS) chez l'enfant en cas de thrombose ou de purpura fulminans associé à une infection virale, notamment une varicelle. (Accord fort)*

Proposition # 43 : *En cas de thrombose veineuse cérébrale chez un nouveau-né ou un enfant, un bilan de thrombophilie ne sera discuté qu'en l'absence de facteur favorisant (vasculopathie, infection loco-régionale), et selon les facteurs de risque associés et les antécédents familiaux. (Accord fort)*

Proposition # 44 : *Un bilan de thrombophilie constitutionnelle et acquise (anticorps antiphospholipides) est recommandé chez l'enfant en cas d'AVC ischémique en l'absence de pathologie sous-jacente. Chez le nouveau-né, ce bilan n'est pas recommandé après un AVCi artériel, en dehors d'une recherche d'anticorps antiphospholipides en cas d'antécédents maternels évocateurs d'un SAPL. (Accord fort)*

Proposition # 45 : *Un bilan de thrombophilie ne doit pas être pratiqué systématiquement avant un traitement par la L-asparaginase, et ne sera envisagé que s'il existe des antécédents familiaux documentés. En cas de thrombose sous traitement, seul le dosage de l'antithrombine est recommandé. (Accord fort)*

Proposition # 46 : *Un bilan de thrombophilie n'est pas recommandé en cas de thrombose sur cathéter, ou de thromboses de veines rénales avec facteur déclenchant. (Accord fort)*

Proposition # 47 : *Un bilan de thrombophilie ne doit pas être pratiqué systématiquement en cas de syndrome néphrotique chez l'enfant, sauf s'il existe des antécédents familiaux de thrombose documentés. (Accord fort)*

Proposition # 48 : *Un bilan de thrombophilie ne doit pas être pratiqué systématiquement en cas de thrombose chez un patient avec un syndrome drépanocytaire majeur, sauf s'il existe des antécédents familiaux de thrombose documentés. (Accord fort)*

LES PARTICULARITÉS DE L'HÉMOSTASE CHEZ L'ENFANT DOIVENT ÊTRE PRISES EN COMPTE

Au cours des études pédiatriques (hors période néonatale), tous les enfants de 1 mois à 15 ans voire 18 ans sont souvent pris en compte, mais physiologiquement l'organisme et l'hémostase ne sont pas les mêmes à ces âges. L'évolution des connaissances de l'hémostase pédiatrique ces 30 dernières années, démontre : i) la nécessité d'interpréter les résultats biologiques d'hémostase en fonction de l'âge ; ii) que les règles définies chez l'adulte ne sont applicables qu'après la période de puberté chez l'enfant **250**.

Chez l'enfant, on peut identifier 3 grandes périodes :

La période néonatale (entre 0 et 1 mois)

À cette période l'hémostase diffère en raison de l'immaturation de plusieurs systèmes. Les facteurs de coagulation maternels ne passent pas la barrière placentaire, les concentrations sanguines mesurées à la naissance reflètent la synthèse fœtale avec une hémostase primaire normale (surexpression du facteur Willebrand et fonctions plaquettaires immatures) et une génération de thrombine considérée comme normale, avec :

- une diminution globale des facteurs procoagulants, facteurs vitamine K-dépendants et de la phase contact entre 30-50 % des valeurs matures, et seuls sont normaux les FV, FVIII, le fibrinogène et le FXIII ;
- une diminution du taux des inhibiteurs de la coagulation AT, PC et PS ;
- une diminution de la fibrinolyse : plasminogène et α 2AP abaissés alors que les taux de tPA et PAI sont 2 fois supérieurs à ceux de l'adulte **251**.

L'enfance de 1 mois à la puberté (10-13 ans)

Durant cette période, l'hémostase physiologique évolue vers les valeurs normales de l'adulte : le système fibrinolytique dans le premier mois, l'hémostase primaire et la coagulation avant la première année, les inhibiteurs avant 6 mois pour l'AT mais plus tardivement (5 à 10 ans) pour les inhibiteurs PC et PS.

L'adolescence souvent associée à la puberté (au-delà de 13-14 ans)

À cette période, l'hémostase est comparable à celle de l'adulte. Toutefois, la puberté ne peut pas être uniquement définie sur l'âge physiologique mais il convient de prendre en compte aussi le développement des caractères sexuels de l'individu. Habituellement, l'âge pubertaire pour les filles débute entre 10-12 ans et prend fin entre 17-21 ans ; pour

les garçons, il débute entre 11-13 ans et prend fin entre 17-21 ans.

De ce fait, l'ensemble des attitudes thérapeutiques en pédiatrie qui découlent de celles de l'adulte ne devrait s'appliquer que chez l'adolescent ayant achevé sa maturation hormonale et sexuelle **247,250-259**.

CERTAINES ANALYSES POSENT DES PROBLÈMES SPÉCIFIQUES CHEZ L'ENFANT

La recherche d'anticoagulant circulant de type lupique

Les nouveau-nés de mères avec des anticorps antiphospholipides peuvent développer des thromboses du fait d'un passage transplacentaire de ces anticorps pathogènes. Du fait du caractère exceptionnel de ces situations, il n'est recommandé de rechercher ces anticorps que chez les nouveaux-nés ayant des antécédents maternels pouvant faire suspecter un lupus ou un syndrome des anticorps antiphospholipides **251,260**.

Le dosage de la Lp(a)

La Lp(a) (lipoprotéine a) exerce une action compétitive vis-à-vis du plasminogène, entraînant ainsi une diminution de synthèse de la plasmine et donc de la fibrinolyse **261**. Néanmoins, l'impact clinique de cette inhibition de la fibrinolyse par la Lp(a) reste controversé : des études ont montré que ni les concentrations de Lp(a) ni les variants génétiques associés à des concentrations élevées de Lp(a) n'étaient associés à un risque thromboembolique veineux élevé chez l'adulte, mais plutôt à un risque artériel cardio-vasculaire **262,263**.

La Lp(a) a suscité un intérêt plus grand chez l'enfant bien qu'aucune étude n'ait démontré qu'un taux élevé de Lp(a) soit un facteur de risque de thromboses veineuses **264**. Plusieurs séries de cas ont décrit des thromboses veineuses possiblement imputables à un taux élevé de Lp(a) et une méta analyse de Kenet retrouve une association significative (avec un OR de 6,27) avec la survenue d'une thrombose veineuse cérébrale chez l'enfant **265,266**. Néanmoins, cette étude présente plusieurs biais : le choix arbitraire d'un seuil de 30 mg/dl alors que les valeurs de référence s'étendent souvent bien au-delà de cette valeur (jusque 73 mg/dl) **267**. D'autres données récentes associent des taux élevés de Lp(a) au risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral artériel dans une population pédiatrique excluant les nouveau-nés **268,269**.

Enfin, d'autres études ne montrent aucun lien entre Lp(a) et thrombose veineuse sur cathéter d'une part, ou d'autre part la récurrence thrombotique chez l'enfant (OR 0,8, IC 0,95 [0,5-1,4]) **270**.

Le dosage de l'homocystéine

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque biologique de thrombose dont l'impact a longtemps été discuté. Par définition, les taux plasmatiques sont compris entre 30 et 100 $\mu\text{mol/l}$ pour les hyperhomocystéinémies modérées et supérieures à 100 $\mu\text{mol/l}$ pour les formes sévères **271**.

L'homocystinurie héréditaire, liée à un déficit sévère de l'activité de la cystathionine bêta-synthase (homocystéine plasmatique très $> 100 \mu\text{mol/l}$), est un facteur de risque thrombotique reconnu. Cette pathologie, de transmission autosomique récessive (TAR), associe des thromboses artérielles ou veineuses, une atteinte neurologique avec décalage des acquisitions psychomotrices et épilepsie, une ostéoporose et des déformations osseuses, et une myopie sévère avec ectopie du cristallin **48**.

Un tableau similaire dû à un déficit sévère en MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) est également une pathologie héréditaire du métabolisme, de TAR, avec une homocystéinémie très $> 100 \mu\text{mol/l}$. Le tableau associe une atteinte neurologique parfois sévère avec retard psychomoteur, épilepsie, et accidents vasculaires cérébraux **272**.

En dehors de ces pathologies, un polymorphisme du gène de la MTHFR (variant 677C-T) rendant l'enzyme thermolabile peut entraîner une hyperhomocystéinémie faible (taux plasmatiques entre 15 et 30 $\mu\text{mol/l}$) **50-55**. Dans ces cas, l'association avec la thrombose veineuse n'est pas démontrée, qu'il s'agisse d'un premier épisode **273** ou d'une récurrence **274**.

CERTAINES MANIFESTATIONS THROMBOTIQUES SONT PARTICULIÈRES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ET L'ENFANT

Le purpura fulminans

Les déficits sévères en protéine C ou protéine S se révèlent dans les premières heures ou premiers jours de vie par un purpura fulminans extensif ou un tableau de consommation intravasculaire disséminée (CIVD). Dans ce contexte, de nombreux nouveaux-nés présentent une thrombose anténatale de la veine du corps vitré responsable d'une cécité et parfois des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Des cas de thromboses des gros vaisseaux ont été décrits, notamment des thromboses des veines rénales néonatales. Certains auteurs ont également décrit des cas associés à la présence de mutation du facteur V Leiden à l'état homozygote **275-277**.

Tout nouveau-né présentant un purpura fulminans doit donc bénéficier d'un bilan de thrombophilie et tout particulièrement d'un dosage de protéine C et de protéine S. Il conviendra d'être vigilant sur l'interprétation des résultats en cette

période néonatale, de réaliser un dosage chez les parents, et de confirmer le déficit par une étude en biologie moléculaire.

D'autre part, chez l'enfant, un purpura fulminans (purpura nécrotique étendu) ou un ETEV (distal, proximal ou cérébral) au décours d'un épisode de varicelle doit faire suspecter un déficit acquis notamment en protéine S. Un dosage systématique des inhibiteurs (AT, PC et PS) doit donc aussi être proposé dans ce cas **278,279**.

Les thromboses des veines rénales

En néonatalogie

Il n'y a aucune donnée démontrant que le dépistage systématique d'une thrombophilie chez un nouveau-né présentant une thrombose des veines rénales peut contribuer à réduire le risque de récurrence par un traitement anticoagulant prolongé par rapport aux recommandations thérapeutiques classiques.

En pédiatrie

La survenue d'une thrombose des veines rénales chez l'enfant reste un événement rare et doit avant tout faire rechercher une pathologie associée notamment infectieuse, auto-immune (syndrome des anticorps antiphospholipides ou SAPL). De ce fait, elle ne justifie pas de bilan de thrombophilie en première intention **251,261,280-287**.

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi)

Selon les séries, l'incidence annuelle des AVCi en pédiatrie varie de 1,2 à 8 pour 100 000 enfants et ces accidents résultent souvent d'une interaction délétère entre facteurs de risque et événement déclenchant. Les pathologies associées sont dans la moitié des cas d'AVCi les suivantes : artériopathie, pathologie cardiaque, drépanocytose, maladie du collagène, troubles métaboliques. Certaines infections infantiles, comme la varicelle, sont également associées à un risque accru d'AVCi chez l'enfant **268,288,289**.

En raison de l'incidence faible des AVCi, les petites séries ou études cas-témoins disponibles ne permettent pas de montrer un lien avec les FBRT. La méta-analyse de 2010, par Kernet *et al.*, montre cependant une association entre un 1^{er} épisode d'AVCi et la présence d'au moins un FBRT (avec un OR à 11 pour les déficits en protéine C) **265**. Toutefois, cette étude a plusieurs limites : peu de cas, longues périodes d'étude, tests et méthodes de dépistage variables notamment.

L'influence des FBRT est donc difficile à mettre en évidence. Cependant, deVeber *et al.*, en analysant 3 registres (canadien, anglais et allemand) et en excluant les cas atteints de Moya ou d'un drépanocytose, montrent un risque

de récurrence thrombotique majoré par une artériopathie, un déficit hétérozygote en AT, une augmentation de la Lp(a) et/ou la présence de 2 ou plus FBRT associés **268,288,290**.

Au total, chez l'enfant, tenant compte de ces données, notamment du risque de récurrence, et celui lié aux comorbidités engendrées par un AVCi, il semble raisonnable de réaliser après un premier épisode AVCi de l'enfant considéré comme idiopathique (sans pathologie sous-jacente) un bilan de thrombophilie recherchant les anomalies constitutionnelles et acquises (anticoagulant lupique ou anticorps antiphospholipides).

Chez le nouveau-né, les facteurs de risque périnataux jouent un rôle prépondérant dans la survenue d'un AVCi artériel, avec l'implication possible de pathologies placentaires **291**. Ainsi, une analyse récente indique que les FBRT ne doivent pas être systématiquement recherchés, leur implication dans la survenue de l'AVCi n'étant pas démontrée et n'ayant pas d'influence sur la prise en charge des patients **260**. Seuls des anticorps antiphospholipides sont à rechercher en cas d'antécédent maternel évocateur d'un syndrome des antiphospholipides (antécédents thromboemboliques, fausses couches précoces à répétition ≥ 3 , morts fœtales *in utero*), en raison du passage transplacentaire de ces anticorps.

Les thromboses veineuses cérébrales

La survenue d'une thrombophlébite cérébrale (TVC) est un événement rare chez l'enfant (0,7 cas/100 000 enfants/an), mais l'incidence est plus élevée chez le nouveau-né : dans le registre canadien, 43 % des thromboses cérébrales surviennent dans la période néonatale, 54 % avant l'âge d'un an, 46 % entre 1 et 18 ans **292,293**. Aucune étude n'a évalué l'intérêt d'un dépistage systématique de la thrombophilie **292-299**.

Chez le nouveau-né

La thrombose veineuse cérébrale est souvent liée aux circonstances particulières de la naissance et aux conditions obstétricales **300**. Néanmoins, le rôle de la thrombophilie dans le risque de récurrence n'est pas clairement établi, la recherche des facteurs de risque biologiques de thrombose reste à discuter selon la situation clinique et les antécédents familiaux du 1^{er} degré **265,292,295,300**.

Chez l'enfant

La majorité des thrombophlébites cérébrales en pédiatrie sont liées à une situation sous-jacente (infection, déshydratation, diabète gestationnel, cancer, syndrome néphrotique, etc.), et un FBRT ne joue le plus souvent lorsqu'il est présent qu'un rôle accessoire **301**.

Des études ont toutefois évalué le risque de récurrence chez des patients avec une thrombophilie : deux ne retrouvent aucun lien, tandis que 2 autres ont retrouvé un risque augmenté de récurrence en cas de thrombophilie. Malheureusement, ces séries observationnelles sont potentiellement biaisées et une étude de cohorte internationale ne confirme pas cette tendance **293,295**.

Le dépistage de la thrombophilie n'ayant pas d'impact sur la prise en charge ultérieure y compris sur le risque de récurrence, le bilan systématique n'est actuellement pas recommandé.

CERTAINES SITUATIONS EXPOSENT L'ENFANT À UN RISQUE PARTICULIER DE THROMBOSES

Un accès veineux central

Tous âges confondus, la majorité (90 % en période néonatale et plus de 50 % en pédiatrie) des ETEV sont secondaires à un accès veineux central. Il ne s'agit donc plus d'un événement rare et c'est le facteur de risque de thrombose le plus important chez l'enfant (2,6 % à 34 % selon les séries).

Ces ETEV sont associés le plus souvent à un autre facteur de risque dépendant du contexte ou de la maladie sous-jacente : néonatalogie, cancer et pathologie cardiovasculaire en premier lieu.

Même si la physiopathologie n'est pas clairement élucidée, ce risque est probablement lié aux lésions vasculaires engendrées lors de la pose et aux perturbations du flux qui en découlent **302**.

Pour Albisetti *et al.* en 2013, la présence d'un marqueur de thrombophilie n'est pas associée à un risque majoré de thrombose sur chambre implantable chez des patients traités pour un cancer. De même, l'étude « KIDCAT » (90 enfants consécutifs nécessitant une VVC pour procédure dans le cadre de pathologie cardiaque) ne retrouve pas d'association entre la présence d'au moins 1 marqueur de thrombophilie et le développement d'une thrombose sur VVC **303-305**.

Le dépistage systématique des facteurs biologiques de risque de thromboses chez les enfants porteurs d'une VVC ne modifie pas leur prise en charge. Les facteurs de risque cliniques suffisent pour définir la durée et l'intensité du traitement anticoagulant **249,305**.

Un traitement par la L-asparaginase

Chez un enfant traité par L-asparaginase, les thromboses veineuses sont assez fréquentes touchant préférentiellement les veines cérébrales (50 % des cas), et les membres supérieurs (27,5 % des cas) avec un rôle favorisant des VVC.

Ce risque thrombotique est majoré par la L-asparaginase qui diminue les taux plasmatiques de l'AT, ainsi que par un âge > 10 ans ou une obésité, mais aucune association avec la présence d'une thrombophilie préexistante n'a été démontrée **306-308**.

Un bilan systématique n'est donc pas recommandé, et il ne sera envisagé que si une thrombophilie est connue chez un apparenté direct ou parfois chez certains adolescents présentant d'autres facteurs de risque associés.

Il conviendra aussi de discuter un dosage pré-thérapeutique de l'AT afin d'interpréter l'évolution du taux sous traitement.

Un syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique par sa physiopathologie est un risque majeur de thrombose : dysrégulation de la coagulation favorisée par une fuite urinaire de protéines de masse moléculaire élevée (notamment de l'antithrombine). Cet état « hyper-coagulable » est accentué par plusieurs facteurs (anomalies de l'activation plaquettaire ; déséquilibre entre les mécanismes anticoagulant et procoagulant). Les données concernant l'influence des facteurs de thrombophilie sont discordantes et ne permettent pas aujourd'hui d'affirmer un sur-risque en dehors de l'existence d'antécédents familiaux du 1^{er} degré.

Pour ces raisons, le bilan systématique n'est pas recommandé sauf si une thrombophilie familiale (1^{er} degré) est connue et symptomatique **280,283**.

Un syndrome drépanocytaire

L'activation de l'hémostase des patients drépanocytaires est démontrée même si sa contribution à la pathophysiologie de la maladie reste incertaine. Différents essais cliniques évaluant une anticoagulation ou une inhibition plaquettaire « préventive » ont démontré qu'il est possible de modifier des biomarqueurs témoignant de cette activation, mais sans amélioration sur l'évolution de la maladie. Jusqu'à récemment, la MTEV était une complication sous-estimée de la drépanocytose bien que les taux d'événements et de récurrences soient compatibles avec la présence d'un marqueur fort de thrombophilie.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander un bilan de thrombophilie systématique après un premier ETEV, sauf antécédent familial de 1^{er} degré avec ou sans facteur de risque génétique de thrombose identifié **309**. ■

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

Remerciements

Nous remercions vivement Aurélie Le Plessier (Paris), Flore Sicre de Fontbrune (Paris), Juliette Soret Dulphy (Paris), et Charlotte Cordonnier (Lille) pour leur avis expert concernant les propositions et argumentaires relatifs à certaines thromboses atypiques.

RÉFÉRENCES

1. Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G, *et al.* Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost* 2017 ; 117 : 794-800.
2. Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, Morello R, Chagneau-Derrode C, Gorla O, *et al.* The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France. *Dig Liver Dis* 2018 ; 50 : 931-7.
3. Bureau C, Laurent J, Robic MA, Christol C, Guillaume M, Ruidavets JB, *et al.* Central obesity is associated with non-cirrhotic portal vein thrombosis. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 427-32.
4. Poisson J, Plessier A, Kiladjian JJ, Turon F, Cassinat B, Andreoli A, *et al.* Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: A prospective cohort study. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 501-7.
5. Turon F, Cervantes F, Colomer D, Baiges A, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2015 ; 62 : 72-4.
6. Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FWG, Rautou PE, Salem R, Garcia-Pagan JC. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2019 ; 71 : 175-99.
7. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, *et al.* Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010 ; 51 : 210-8.
8. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, *et al.* Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 167-75.
9. Smalberg JH, Darwish Murad S, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica* 2006 ; 91 : 1712-3.
10. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, *et al.* The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008 ; 111 : 4922-9.
11. How J, Zhou A, Oh ST. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: pathophysiology and molecular mechanisms of disease. *Ther Adv Hematol* 2017 ; 8 : 107-18.
12. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, *et al.* Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 553-60.
13. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012 ; 120 : 4921-8.
14. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, *et al.* Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 708-14.
15. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, *et al.* Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2379-90.
16. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, *et al.* Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2391-405.
17. Li M, De Stefano V, Song T, Zhou X, Guo Z, Zhu J, *et al.* Prevalence of CALR mutations in splanchnic vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018 ; 167 : 96-103.
18. Plompen EP, Valk PJ, Chu I, Darwish Murad SD, Plessier A, Turon F, *et al.* Somatic calreticulin mutations in patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Haematologica* 2015 ; 100 : e226-8.
19. Bergamaschi GM, Primignani M, Barosi G, Fabris FM, Villani L, Reati R, *et al.* MPL and JAK2 exon 12 mutations in patients with the Budd-Chiari syndrome or extrahepatic portal vein obstruction. *Blood* 2008 ; 111 : 4418.
20. Fiorini A, Chiusolo P, Rossi E, Za T, De Ritis DG, Ciminello A, *et al.* Absence of the JAK2 exon 12 mutations in patients with splanchnic venous thrombosis and without overt myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2009 ; 84 : 126-7.
21. Westbrook RH, Lea NC, Mohamedali AM, Smith AE, Orr DW, Roberts LN, *et al.* Prevalence and clinical outcomes of the 46/1 haplotype, Janus kinase 2 mutations, and ten-eleven translocation 2 mutations in Budd-Chiari syndrome and their impact on thrombotic complications post liver transplantation. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 819-27.
22. Ahluwalia J, Naseem S, Sachdeva MU, Bose P, Bose SK, Kumar N, *et al.* Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria is rare cause for thrombosis of the intra-abdominal veins in the ethnic Indian population – results from FLAER-based flowcytometry screening. *Eur J Haematol* 2014 ; 92 : 435-43.
23. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 696-706.
24. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008 ; 112 : 3099-106.
25. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, *et al.* Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000 ; 31 : 587-91.
26. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, *et al.* Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000 ; 96 : 2364-8.
27. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, *et al.* Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 2464-70.
28. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, *et al.* Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005 ; 41 : 603-8.
29. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 675-82.
30. Smalberg JH, Kruij MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 ; 31 : 485-93.
31. Leebeek FW, Lameris JS, van Buuren HR, Gomez E, Madretsma S, Sonneveld P. Budd-Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in a patient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br J Haematol* 1998 ; 102 : 929-31.
32. Qi X, De Stefano V, Su C, Bai M, Guo X, Fan D. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: a systematic review with meta-analysis. *Medicine* 2015 ; 94 : e496.

33. Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 1229-35.
34. Ferro JM, Canhãõ P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004 ; 35 : 664-70.
35. Martinelli I. Cerebral vein thrombosis. *Thromb Res* 2013 ; 131 : S51-4.
36. Palazzo P, Agius P, Ingrand P, Ciron J, Lamy M, Berthomet A, et al. Venous Thrombotic Recurrence After Cerebral Venous Thrombosis: A Long-Term Follow-Up Study. *Stroke* 2017 ; 48 : 321-6.
37. Tufano A, Guida A, Coppola A, Nardo A, Di Capua M, Quintavalle G, et al. Risk factors and recurrent thrombotic episodes in patients with cerebral venous thrombosis. *Blood Transfus* 2014 ; 12 : s337-42.
38. Martinelli I, De Stefano V, Carobbio A, Randi ML, Santarossa C, Rambaldi A, et al. Cerebral vein thrombosis in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. An European Leukemia Net study. *Am J Hematol* 2014 ; 89 : E200-5.
39. Rank CU, Toft N, Tuckuviene R, Grell K, Nielsen OJ, Frandsen TL, et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. *Blood* 2018 ; 131 : 2475-84.
40. Stolz E, Valdueza JM, Grebe M, Schlachetzki F, Schmitt E, Madlener K, et al. Anemia as a risk factor for cerebral venous thrombosis? An old hypothesis revisited. Results of a prospective study. *J Neurol* 2007 ; 254 : 729-34.
41. Beye A, Pindur G. Clinical significance of factor V Leiden and prothrombin G20210A-mutations in cerebral venous thrombosis – comparison with arterial ischemic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017 ; 67 : 261-6.
42. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, et al. A Multicenter Study of 1,144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017 ; 26 : 1848-57.
43. Iorio A, Barnes C, Vedovati MC, Favaloro EJ. Thrombophilia and cerebral vein thrombosis. *Front Neurol Neurosci* 2008 ; 23 : 55-76.
44. Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Pathol Lab Med* 2007 ; 131 : 890-901.
45. Saadatnia M, Tajmirriahi M. Hormonal contraceptives as a risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2007 ; 115 : 295-300.
46. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006 ; 107 : 2766-73.
47. Green M, Styles T, Russell T, Sada C, Jallow E, Stewart J, et al. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res* 2018 ; 169 : 15-22.
48. Marjot T, Yadav S, Hasan N, Bentley P, Sharma P. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011 ; 42 : 913-8.
49. Carhuapoma JR, Mitsias P, Levine SR. Cerebral venous thrombosis and anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1997 ; 28 : 2363-9.
50. Christopher R, Nagaraja D, Dixit NS, Narayanan CP. Anticardiolipin antibodies: a study in cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand* 1999 ; 99 : 121-4.
51. Shlebak A. Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review. *J Clin Pathol* 2016 ; 69 : 337-43.
52. Anadure RK, Nagaraja D, Christopher R. Plasma factor VIII in non-puerperal cerebral venous thrombosis: a prospective case-control study. *J Neurol Sci* 2014 ; 339 : 140-3.
53. Bugnicourt JM, Roussel B, Tramier B, Lamy C, Godefroy O. Cerebral venous thrombosis and plasma concentrations of factor VIII and von Willebrand factor: a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 699-701.
54. Shahsavarzadeh T, Javanmard SH, Saadatnia M. Impact of factor VIII and von Willebrand factor plasma levels on cerebral venous and sinus thrombosis: are they independent risk factors? *Eur Neurol* 2011 ; 66 : 243-6.
55. Vecht L, Zuurbier SM, Meijers JCM, Coutinho JM. Elevated factor VIII increases the risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. *J Neurol* 2018 ; 265 : 1612-7.
56. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003 ; 102 : 1363-6.
57. Ventura P, Cobelli M, Marietta M, Panini R, Rosa MC, Salvioli G. Hyperhomocysteinemia and other newly recognized inherited coagulation disorders (factor V Leiden and prothrombin gene mutation) in patients with idiopathic cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004 ; 17 : 153-9.
58. Bellucci S, Cassinat B, Bonnin N, Marzac C, Crassard I. The V617F JAK 2 mutation is not a frequent event in patients with cerebral venous thrombosis without overt chronic myeloproliferative disorder. *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 1119-20.
59. De Stefano V, Rossi E, Za T, Ciminello A, Betti S, Luzzi C, et al. JAK2 V617F mutational frequency in essential thrombocythemia associated with splanchic or cerebral vein thrombosis. *Am J Hematol* 2011 ; 86 : 526-8.
60. Xavier SG, Gadelha T, Schaffel R, Britto L, Pimenta G, Ribeiro DD, et al. Low prevalence of the JAK2V617F in patients with ischemic stroke or cerebral venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008 ; 19 : 468-9.
61. Dentali F, Squizzato A, Brivio L, Appio L, Campiotti L, Crowther M, et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 2009 ; 113 : 5617-23.
62. Passamonti SM, Biguzzi E, Cazzola M, Franchi F, Gianniello F, Bucciarelli P, et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 998-1003.
63. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005 ; 106 : 3699-709.
64. Meppiel E, Crassard I, Peffault de Latour R, de Guibert S, Terriou L, Chabriat H, et al. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 2015 ; 94 : e362.
65. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014 ; 99 : 922-9.
66. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 1021-6.
67. Bucciarelli P, Passamonti SM, Gianniello F, Artoni A, Martinelli I. Thrombophilic and cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med* 2017 ; 44 : 44-8.
68. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas AM. No evidence for thrombophilia in patients with retinal venous occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmol* 2017 ; 95 : 12-9.

69. Weger M, Renner W, Steinbrugger I, Cichocki L, Temmel W, Stanger O, et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 1910-5.
70. Sinawat S, Bunyavee C, Ratanapakorn T, Sinawat S, Laovirojjanakul W, Yospaiboon Y. Systemic abnormalities associated with retinal vein occlusion in young patients. *Clin Ophthalmol* 2017 ; 11 : 441-7.
71. Arsène S, Delahousse B, Regina S, Le Lez ML, Pisella PJ, Gruel Y. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 101-6.
72. Risse F, Frank RD, Weinberger AW. Thrombophilia in patients with retinal vein occlusion: a retrospective analysis. *Ophthalmologica* 2014 ; 232 : 46-52.
73. Couturier A CdOUdFC. Occlusions veineuses rétinienues. In: Masson E, editor. *Ophtalmologie* 2021.
74. Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary. *Eye (Lond)* 2015 ; 29 : 1633-8.
75. Ophtalmologie AAo. Retinal vein occlusions. Preferred Practice Pattern 2016.
76. Kodali N, Veytsman I, Martyr S, Lu K. Diagnosis and management of ovarian vein thrombosis in a healthy individual: a case report and a literature review. *J Thromb Haemost* 2017 ; 15 : 242-5.
77. Dougan C, Phillips R, Harley I, Benson G, Anbazhagan A. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Obstet Gynaecol* 2016 ; 18 : 291-9.
78. De Stefano V, Martinelli I. Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012 ; 25 : 253-64.
79. Rottenstreich A, Da'as N, Kleinstern G, Spectre G, Amsalem H, Kalish Y. Pregnancy and non-pregnancy related ovarian vein thrombosis: Clinical course and outcome. *Thromb Res* 2016 ; 146 : 84-8.
80. Wysokinska EM, Hodge D, McBane RD, 2nd. Ovarian vein thrombosis: incidence of recurrent venous thromboembolism and survival. *Thromb Haemost* 2006 ; 96 : 126-31.
81. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 2471-8.
82. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest* 2008 ; 133 : 143-8.
83. Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Tafur A, Choi C, Muñoz FJ, et al. Comparisons Between Upper and Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Review of the RIETE Registry. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017 ; 23 : 748-54.
84. Hendler MF, Meschengieser SS, Blanco AN, Alberto MF, Salviú MJ, Gennari L, et al. Primary upper-extremity deep vein thrombosis: high prevalence of thrombophilic defects. *Am J Hematol* 2004 ; 76 : 330-7.
85. Linnemann B, Meister F, Schwonberg J, Schindewolf M, Zgouras D, Lindhoff-Last E. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep-vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry. *Thromb Haemost* 2008 ; 100 : 440-6.
86. Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, Lindblad B. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS). Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. *Thromb Res* 2010 ; 125 : e335-8.
87. Newton DH, Monreal Bosch M, Amendola M, Wolfe L, Perez Ductor C, Lecumberri R, et al. Analysis of noncatheter-associated upper extremity deep venous thrombosis from the RIETE registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017 ; 5 : 18-24.
88. 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.
89. Vossen CY, Rosendaal FR. Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 916-8.
90. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation* 2008 ; 118 : 1659-67.
91. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, Dentali F, Agnelli G. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 891-7.
92. Roach RE, Lijfering WM, Flinterman LE, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Increased risk of CVD after VT is determined by common etiologic factors. *Blood* 2013 ; 121 : 4948-54.
93. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014 ; 45 : 2160-236.
94. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* 2010 ; 41 : 2985-90.
95. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002 ; 100 : 3-10.
96. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003 ; 146 : 948-57.
97. Sarecka-Hujar B, Kopyta I, Skrzypek M, Sordyl J. Association Between the 20210G>A Prothrombin Gene Polymorphism and Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults-Two Meta-analyses of 3,586 Cases and 6,440 Control Subjects in Total. *Pediatr Neurol* 2017 ; 69 : 93-101.
98. Weber R, Goertler M, Benemann J, Diener HC, Weimar C. Prognosis after cryptogenic cerebral ischemia in patients with coagulopathies. *Cerebrovasc Dis* 2009 ; 28 : 611-7.
99. Pruisen DM, Rosendaal FR, Frijns CJ, Kappelle LJ, Vos HL, Algra A. Prothrombotic gene variation and new vascular events after cerebral ischemia of arterial origin. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 1639-44.
100. Pahus SH, Hansen AT, Hvas AM. Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke. *Thromb Res* 2016 ; 137 : 108-12.
101. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002 ; 33 : 2396-400.
102. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Zini A, et al. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation* 2014 ; 129 : 1668-76.
103. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004 ; 291 : 576-84.
104. Ji Y, Tan S, Xu Y, Chandra A, Shi C, Song B, et al. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* 2013 ; 81 : 1298-307.

105. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 855-65.
106. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 ; 5 : 777-89.
107. Omran SS, Lerario MP, Gialdini G, Merkler AE, Moya A, Chen ML, et al. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019 ; 28 : 882-9.
108. Alakbarzade V, Taylor A, Scully M, Simister R, Chandratheva A. Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA. *Stroke Vasc Neurol* 2018 ; 3 : 231-6.
109. Bereczky Z, Balogh L, Bagoly Z. Inherited thrombophilia and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties. *Kardiol Pol* 2019 ; 77 : 419-29.
110. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006 ; 367 : 651-8.
111. Middendorf K, Göhring P, Huehns TY, Seidel D, Steinbeck G, Nikol S. Prevalence of resistance against activated protein C resulting from factor V Leiden is significantly increased in myocardial infarction: investigation of 507 patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004 ; 147 : 897-904.
112. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, Crea F, Maseri A, Leone G, et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12,034 subjects. *Heart* 2004 ; 90 : 82-6.
113. Li C, Ren H, Chen H, Song J, Li S, Lee C, et al. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 13550.
114. Spagnoli V, Diefenbronn M, Merat B, Logeart D, Sideris G, Henry P, et al. [ST elevation myocardial infarction in young adults: Is there an interest for thrombophilia screening?]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2019 ; 68 : 98-106.
115. Milgrom A, Lee K, Rothschild M, Makadia F, Duhon G, Min S, et al. Thrombophilia in 153 patients With Premature Cardiovascular Disease ≤ Age 45. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018 ; 24 : 295-302.
116. Nazir S, Tachamo N, Lohani S, Hingorani R, Poudel DR, Donato A. Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis* 2017 ; 28 : 332-5.
117. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1578-88.
118. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009 ; 30 : 6-15.
119. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 8 : Cd006612.
120. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015 ; 131 : 861-70.
121. Reny JL, Alhenc-Gelas M, Fontana P, Bissery A, Julia PL, Fiessinger JN, et al. The factor II G20210A gene polymorphism, but not factor V Arg506Gln, is associated with peripheral arterial disease: results of a case-control study. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 1334-40.
122. Sartori M, Favaretto E, Legnani C, Cini M, Conti E, Pili C, et al. G20210A prothrombin mutation and critical limb ischaemia in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009 ; 38 : 113-7.
123. Vazquez F, Rodger M, Carrier M, Le Gal G, Reny JL, Sofi F, et al. Prothrombin G20210A mutation and lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015 ; 50 : 232-40.
124. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 959-68.
125. Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (Part II) – Vascular and endovascular surgical approaches. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017 ; 31 : 27-38.
126. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbl T, Kolkman JJ, et al. Editor's Choice – Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017 ; 53 : 460-510.
127. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 763-816.
128. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 2009 ; 208 : 896-903.
129. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc* 2010 ; 42 : 2970-2.
130. Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Barrera-Rebollo A, Asensio-Díaz E, Pinto-Fuentes P, Sarmentero-Prieto JC, et al. Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc* 2011 ; 43 : 749-50.
131. Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, Zanusi G, Senzolo M, Ori C. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 8004-13.
132. Gad EH, Abdelsamee MA, Kamel Y. Hepatic arterial and portal venous complications after adult and pediatric living donor liver transplantation, risk factors, management and outcome (A retrospective cohort study). *Ann Med Surg* 2016 ; 8 : 28-39.
133. Astarcioglu I, Egeli T, Gulcu A, Ozbilgin M, Agalar C, Casmeli EB, et al. Vascular Complications After Liver Transplantation. *Exp Clin Transplant* 2019 [Online ahead of print].
134. Hirshfield G, Collier JD, Brown K, Taylor C, Frick T, Baglin TP, et al. Donor factor V Leiden mutation and vascular thrombosis following liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998 ; 4 : 58-61.
135. Schuetze SM, Linenberger M. Acquired protein S deficiency with multiple thrombotic complications after orthotopic liver transplant. *Transplantation* 1999 ; 67 : 1366-9.
136. Mas VR, Fisher RA, Maluf DG, Wilkinson DS, Garrett CT, Ferreira-Gonzalez A. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation and genetic factors: prothrombin G20210A polymorphism. *Transplantation* 2003 ; 76 : 247-9.

137. Dunn TB, Linden MA, Vercellotti GM, Gruessner RW. Factor V Leiden and hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Clin Transplant* 2006 ; 20 : 132-5.
138. Willems M, Sterneck M, Langer F, Jung R, Haddad M, Hagel C, et al. Recurrent deep-vein thrombosis based on homozygous factor V Leiden mutation acquired after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003 ; 9 : 870-3.
139. Leroy-Matheron C, Duvoux C, Van Nhieu JT, Leroy K, Cherqui D, Gouault-Heilmann M. Activated protein C resistance acquired through liver transplantation and associated with recurrent venous thrombosis. *J Hepatol* 2003 ; 38 : 866-9.
140. Parker J, Pagliuca A, Kitiyakara T, Whitehead M, Heaton N, O'Grady J, et al. Discrepancy between phenotype and genotype on screening for factor V Leiden after transplantation. *Blood* 2001 ; 97 : 2525-6.
141. Ayala R, Martínez-López J, Cedena T, Bustelos R, Jimenez C, Moreno E, et al. Recipient and donor thrombophilia and the risk of portal venous thrombosis and hepatic artery thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol* 2011 ; 11 : 130.
142. Martinelli I, Ponzianni FR, Maino A, Bhoori S, Abbattista M, Maggi U, et al. Thrombosis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *PLoS one* 2017 ; 12 : e0186699.
143. Durand F, Ettorre GM, Douard R, Denninger MH, Kianmanesh A, Sommacale D, et al. Donor safety in living related liver transplantation: underestimation of the risks for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 118-20.
144. Dondero F, Taillé C, Mal H, Sommacale D, Sauvanet A, Farges O, et al. Respiratory complications: a major concern after right hepatectomy in living liver donors. *Transplantation* 2006 ; 81 : 181-6.
145. Bustelos R, Ayala R, Martinez J, Martin MA, Toledo T, Grande S, et al. Living donor liver transplantation: usefulness of hemostatic and prothrombotic screening in potential donors. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 3791-5.
146. Kamei H, Onishi Y, Kurata N, Ishigami M, Ogura Y. Donor Selection and Prophylactic Strategy for Venous Thromboembolic Events in Living Donors of Liver Transplantation Based on Results of Thrombophilia Screening Tests. *Ann Transplant* 2017 ; 22 : 409-16.
147. Sharma A, Ashworth A, Behnke M, Cotterell A, Posner M, Fisher RA. Donor selection for adult-to-adult living donor liver transplantation: well begun is half done. *Transplantation* 2013 ; 95 : 501-6.
148. Singh A, Stablein D, Tejani A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1263-7.
149. Kranz B, Vester U, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PF. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. *Pediatr Transplant* 2006 ; 10 : 788-93.
150. Bock ME, Bobrowski AE, Bhat R. Utility of thrombophilia screening in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2019 ; 23 : e13314.
151. Heidenreich S, Junker R, Wolters H, Lang D, Hessing S, Nitsche G, et al. Outcome of kidney transplantation in patients with inherited thrombophilia: data of a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 234-9.
152. Pagano CR, Dawson L, Dick A, Lerner SM, Valenia T, Braun J, et al. No increase in rejection or graft loss in kidney transplant recipients with thrombophilia treated with anticoagulation and triple immunosuppression. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 1902-4.
153. Fischereder M, Göhring P, Schneeberger H, Lohse P, Von Appen K, Samtleben W, et al. Early loss of renal transplants in patients with thrombophilia. *Transplantation* 1998 ; 65 : 936-9.
154. Pherwani AD, Winter PC, McNamee PT, Patterson CC, Hill CM, Connolly JK, et al. Is screening for factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in renal transplantation worthwhile? Results of a large single-center UK study. *Transplantation* 2003 ; 76 : 603-5.
155. Meyer M, Laux G, Scherer S, Tran TH, Opelz G, Mytilineos J. No association of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T gene polymorphisms with kidney allograft survival: a multicenter study. *Transplantation* 2007 ; 83 : 1055-8.
156. Biglarnia A, Bergqvist D, Johansson M, Wadström J. Venous thromboembolism in live kidney donors - a prospective study. *Transplantation* 2008 ; 86 : 659-61.
157. Nagra A, Trompeter RS, Fernando ON, Koffman G, Taylor JD, Lord R, et al. The effect of heparin on graft thrombosis in pediatric renal allografts. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 531-5.
158. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997 ; 349 : 83-8.
159. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 27 : 25-34.
160. HAS. Recommandation en santé publique ; Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de la contraception orale combinée 2015 [Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1763726/fr/depistage-systematique-de-la-thrombophilie-avant-une-primo-prescription-de-contraception-hormonale-combinee].
161. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018 ; 165 : 68-78.
162. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013 ; 347 : f5298.
163. Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thromboembolism and the pill. The WHO technical report on cardiovascular disease and steroid hormone contraception: state-of-the-art. World Health Organization. *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 2981-3.
164. HAS. Contraception chez la femme adulte et de l'adolescente en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG) 2019 [Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1752542/fr/contraception-chez-la-femme-adulte-et-de-l-adolescente-en-age-de-procreer-hors-post-partum-et-post-ivg].
165. Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. [Hormonal contraception and vascular risk: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018 ; 46 : 823-33.
166. Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, et al. [Contraception: CNGOF Guidelines for Clinical Practice (Short Version)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018 ; 46 : 760-76.
167. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. First prescription of combined oral contraception: recommendations for clinical practice. *Br J Fam Plann* 2000 ; 26 : 27-38.

168. Chabbert-Buffet N, Marret H, Agostini A, Cardinale C, Hamdaoui N, Hassoun D, *et al.* Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019 ; 48 : 441-54.
169. Biomédecine Adl. Recommandations de bonne pratique. Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge 2013 [Disponible sur : https://www.agence.biomedecine.fr/.../recommandations_amp_thromboses].
170. Grandone E, Di Micco PP, Villani M, Colaizzo D, Fernández-Capitán C, Del Toro J, *et al.* Venous Thromboembolism in Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies: Data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2018 ; 118 : 1962-8.
171. Filipovic-Pierucci A, Gabet A, Deneux-Tharoux C, Plu-Bureau G, Olié V. Arterial and venous complications after fertility treatment: A French nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019 ; 237 : 57-63.
172. Henriksson P. Cardiovascular problems associated with IVF therapy. *J Intern Med* 2021 ; 289 : 2-11.
173. Abe K, Kuklina EV, Hooper WC, Callaghan WM. Venous thromboembolism as a cause of severe maternal morbidity and mortality in the United States. *Semin Perinatol* 2019 ; 43 : 200-4.
174. 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.
175. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyák K, van der Meer J, *et al.* The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 15-20.
176. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018 ; 2 : 3317-59.
177. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zotz R, Bergmann F, Rott H, *et al.* Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium with a Special Focus on Women with Hereditary Thrombophilia or Prior VTE-Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thromb Haemost (GTH). *Hamostaseologie* 2020 ; 40 : 572-90.
178. Middeldorp S, Naeue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie* 2022 ; 42 : 54-64.
179. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2011 ; 118 : 718-29.
180. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e691S-e736S.
181. Gynaecologists. RCOG. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. 2015 [Disponible sur : <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>].
182. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique : Post-Partum 2015 [Disponible sur : <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2015%252F2015-RPC-POSTPARTUM.pdf&i=21930>].
183. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: "TIPPS" for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014 ; 2014 : 387-92.
184. White RH, Chan WS, Zhou H, Ginsberg JS. Recurrent venous thromboembolism after pregnancy-associated versus unprovoked thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008 ; 100 : 246-52.
185. James AH, Bates SM, Bauer KA, Branch W, Mann K, Paidas M, *et al.* Management of hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Res* 2017 ; 157 : 41-5.
186. Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. *Blood* 2019 ; 134 : 2346-53.
187. Guimicheva B, Czuprynska J, Arya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2015 ; 168 : 163-74.
188. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, *et al.* Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009 ; 31 : 611-20.
189. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, *et al.* 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus* 2020 ; 29 : 1571-93.
190. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003 ; 361 : 901-8.
191. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, *et al.* [Early recurrent miscarriage: Evaluation and management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014 ; 43 : 812-41.
192. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet* 2015 ; 291 : 671-9.
193. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, *et al.* The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010 ; 7 : e1000292.
194. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 2015 ; 135 : 339-46.
195. Baumann K, Beuter-Winkler P, Hackethal A, Strowitzki T, Toth B, Bohlmann MK. Maternal factor V Leiden and prothrombin mutations do not seem to contribute to the occurrence of two or more than two consecutive miscarriages in Caucasian patients. *Am J Reprod Immunol* 2013 ; 70 : 518-21.
196. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004 ; 91 : 290-5.
197. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, *et al.* A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016 ; 127 : 1650-5.
198. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynaecol* 2000 ; 95 : 519-24.
199. Conférence de consensus: Thrombophilie et Grossesse. Prévention Des Risques Thrombotiques Maternels Et Placentaires [Internet]. 2003. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Thrombophilie_grossesse_%20long.pdf.
200. Ahmed NA, Adam I, Elzaki SEG, Awooda HA, Hamdan HZ. Factor-V Leiden G1691A and prothrombin G20210A polymorphisms in Sudanese women with preeclampsia, a case-control study. *BMC Med Genet* 2019 ; 20 : 2.

201. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 ; 101 : 6-14.
202. Silver RM, Saade GR, Thorsten V, Parker CB, Reddy UM, Drews-Botsch C, et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 2016 ; 215 : 468.
203. Karadağ C, Akar B, Gönenç G, Aslanca R, Yılmaz N, Çalışkan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020 ; 33 : 1934-9.
204. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2018 ; 132 : e18-e34.
205. Arachchilage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022 ; 198 : 443-58.
206. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019 ; 98 : e15733.
207. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011 ; 128 : 77-85.
208. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1,000 consecutive cases. *Autoimmun Rev* 2019 ; 18 : 406-14.
209. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1,000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1011-8.
210. Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost* 2014 ; 112 : 727-35.
211. Eid MI, Abdelhafez MS, El-Refai W, El-Zayadi AA, Samir K, Abdelrazik MM, et al. Timing of initiation of low-molecular-weight heparin administration in pregnant women with antiphospholipid syndrome: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Int J Womens Health* 2019 ; 11 : 41-7.
212. Lu C, Liu Y, Jiang HL. Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019 ; 32 : 1299-311.
213. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 22 : 1012-7.
214. Lowe G, Rumley A. The relevance of coagulation in cardiovascular disease: what do the biomarkers tell us? *Thromb Haemost* 2014 ; 112 : 860-7.
215. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005 ; 112 : 3495-500.
216. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 17-25.
217. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004 ; 292 : 1573-80.
218. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy - results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 961-7.
219. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 635-40.
220. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007 ; 115 : 840-5.
221. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2014 ; 11 : 140-56.
222. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2013 ; 11 : 124-31.
223. Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. [Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021 ; 49 : 455-61.
224. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 1404-13.
225. Walker AJ, West J, Card TR, Crooks C, Kirwan CC, Grainge MJ. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood* 2016 ; 127 : 849-57.
226. Lin HF, Liao KF, Chang CM, Lin CL, Lai SW, Hsu CY. Correlation of the tamoxifen use with the increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in elderly women with breast cancer: A case-control study. *Medicine* 2018 ; 97 : e12842.
227. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009 ; 115 : 4442-9.
228. Onitilo AA, Doi SA, Engel JM, Glurich I, Johnson J, Berg R. Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: a population-based experience. *Thromb Res* 2012 ; 130 : 27-31.
229. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005 ; 365 : 60-2.
230. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2747-57.

231. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 1299-309.
232. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 486-92.
233. Garber JE, Halabi S, Tolane SM, Kaplan E, Archer L, Atkins JN, et al. Factor V Leiden mutation and thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 942-9.
234. Onitilo AA, Doi SA, Engel JM, Glurich I, Berg R. Relationship between Factor V Leiden mutation and venous thromboembolism in patients with breast cancer treated with tamoxifen. *Thromb Res* 2013 ; 131 : 567-8.
235. Kovac M, Kovac Z, Tomasevic Z, Vucicevic S, Djordjevic V, Pruner I, et al. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen – results from a prospective, single center, case control study. *Eur J Intern Med* 2015 ; 26 : 63-7.
236. Eroğlu A, Cam R, Yildiz Z, Akar N. PT G20210A, factors V G1691A and 1299 His-Arg mutations and tamoxifen-associated thromboembolism in patients with breast cancer. *Thromb Res* 2003 ; 111 : 317-9.
237. Eroğlu A, Akar N. Factor V Leiden, prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms and the risk of tamoxifen-associated thromboembolism in breast cancer patients. *Thromb Res* 2011 ; 127 : 384-5.
238. Duggan C, Marriott K, Edwards R, Cuzick J. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolic disease among women taking tamoxifen to prevent breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3588-93.
239. Abramson N, Costantino JP, Garber JE, Berliner N, Wickerham DL, Wolmark N. Effect of Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations on thromboembolic risk in the national surgical adjuvant breast and bowel project breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 904-10.
240. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 939-43.
241. van Elteren HA, Veldt HS, Te Pas AB, Roest AA, Smiers FJ, Kollen WJ, et al. Management and outcome in 32 neonates with thrombotic events. *Int J Pediatr* 2011 ; 2011 : 217564.
242. Monagle P. Slow progress. How do we shift the paradigm of thinking in pediatric thrombosis and anticoagulation? *Thromb Res* 2019 ; 173 : 186-90.
243. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009 ; 124 : 1001-8.
244. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasings RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001 ; 139 : 676-81.
245. Rühle F, Stoll M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. *Br J Haematol* 2018 ; 180 : 654-65.
246. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e7375-e8015.
247. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br J Haematol* 2015 ; 169 : 324-32.
248. Mahajerin A, Croteau SE. Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* 2017 ; 5 : 68.
249. van Ommen CH, Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. *Front Pediatr* 2017 ; 5 : 50.
250. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofofu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992 ; 80 : 1998-2005.
251. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002 ; 119 : 295-309.
252. Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 ; 89 : F475-8.
253. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991 ; 77 : 2360-3.
254. Israels SJ, Rand ML, Michelson AD. Neonatal platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2003 ; 29 : 363-72.
255. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006 ; 95 : 362-72.
256. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996 ; 88 : 900-6.
257. Sitaru AG, Holzhauser S, Speer CP, Singer D, Oberfell A, Walter U, et al. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets* 2005 ; 16 : 203-10.
258. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009 ; 29 : 130-6.
259. Larousse E. Définitions : puberté 2000. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pubert%C3%A9/64948>.
260. Perez T, Valentin JB, Saliba E, Gruel Y. [Neonatal arterial ischemic stroke: Which thrombotic biological risk factors to investigate and which practical consequences?]. *Arch Pediatr* 2017 ; 24 : 9s28-9s34.
261. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J* 2017 ; 38 : 1553-60.
262. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 60 : 722-9.
263. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 ; 32 : 1732-41.
264. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008 ; 118 : 1373-82.
265. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010 ; 121 : 1838-47.
266. McNeal CJ. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *J Clin Lipidol* 2015 ; 9 : S57-66.

267. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, Leaker M, Jiang XY, Floer A, *et al.* Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood* 2017 ; 129 : 2793-800.
268. deVeber G, Kirkham F, Shannon K, Brandão L, Sträter R, Kenet G, *et al.* Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. *Haematologica* 2019 ; 104 : 1676-81.
269. Thom K, Male C, Mannhalter C, Quehenberger P, Mlczoch E, Luckner D, *et al.* No impact of endogenous prothrombotic conditions on the risk of central venous line-related thrombotic events in children: results of the KIDCAT study (KIDs with Catheter Associated Thrombosis). *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 1610-5.
270. Kenet G, Limperger V, Shneyder M, Nowak-Göttl U. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents – What did we learn within the last 20 years? *Blood Cells Mol Dis* 2017 ; 67 : 18-22.
271. Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Ulvik A, *et al.* Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 1769-84.
272. Visy JM, Le Coz P, Chadefaux B, Fressinaud C, Woimant F, Marquet J, *et al.* Homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by stroke in adult siblings. *Neurology* 1991 ; 41 : 1313-5.
273. 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.
274. Bezemer ID, Rosendaal FR. Predictive genetic variants for venous thrombosis: what's new? *Semin Hematol* 2007 ; 44 : 85-92.
275. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia* 2008 ; 14 : 1214-21.
276. Kenet G, Barg AA, Nowak-Göttl U. Hemostasis in the Very Young. *Semin Thromb Hemost* 2018 ; 44 : 617-23.
277. Siegel M, Lee LW. Neonatal Skin Emergencies. *Pediatric Annals* 2019 ; 48 (1) : e36-e42.
278. Baur A, Pouyau R, Meunier S, Nougier C, Teyssedre S, Javouhey E, *et al.* [Varicella-associated purpura fulminans and deep vein thrombosis: a pediatric case report]. *Arch Pediatr* 2011 ; 18 (7) : 783-6.
279. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, Hacker MR, Murphy J, Weinberg A, *et al.* The varicella-autoantibody syndrome. *Pediatric Research* 2001 ; 50 (3) : 345-52.
280. Barbano B, Gigante A, Amoroso A, Cianci R. Thrombosis in nephrotic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2013 ; 39 (5) : 469-76.
281. Brandão LR, Simpson EA, Lau KK. Neonatal renal vein thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011 ; 16 : 323-8.
282. Dager S, Michot C, Garnier A, Hurtaud-Roux MF. [Neonatal renal venous thrombosis in 2008]. *Arch Pediatr* 2009 ; 16 : 132-41.
283. Fabri D, Belangero VM, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. Inherited risk factors for thrombophilia in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 939-42.
284. Kosch A, Kuwertz-Bröking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004 ; 104 : 1356-60.
285. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, *et al.* Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007 ; 120 : e1278-84.
286. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, Matsell DG, Filler G, Shah PS, *et al.* Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 811-6.
287. Resontoc LP, Yap HK. Renal vascular thrombosis in the newborn. *Pediatr Nephrol* 2016 ; 31 : 907-15.
288. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E, *et al.* Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol* 2017 ; 69 : 58-70.
289. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells Mol Dis* 2017 ; 67 : 23-33.
290. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, *et al.* Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008 ; 39 : 2644-91.
291. Roescher AM, Timmer A, Erwich JJ, Bos AF. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review. *PLoS one* 2014 ; 9 : e89419.
292. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, *et al.* Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 417-23.
293. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, *et al.* European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017 ; 24 : 1203-13.
294. Dentali F, Poli D, Scoditti U, Di Minno MN, De Stefano V, Siragusa S, *et al.* Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 1297-302.
295. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, *et al.* Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 595-603.
296. Lebas A, Chabrier S, Tardieu M, Kossorotoff M. [Anticoagulant treatment for cerebral venous thromboses in children and newborns. French Society of Pediatric Neurology guidelines]. *Arch Pediatr* 2011 ; 18 : 446-58.
297. Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, Mannucci PM. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation* 2010 ; 121 : 2740-6.
298. Miranda B, Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, *et al.* Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke* 2010 ; 41 : 1901-6.
299. Narayan D, Kaul S, Ravishankar K, Suryaprabha T, Bandaru VC, Mridula KR, *et al.* Risk factors, clinical profile, and long-term outcome of 428 patients of cerebral sinus venous thrombosis: insights from Nizam's Institute Venous Stroke Registry, Hyderabad (India). *Neurol India* 2012 ; 60 : 154-9.
300. Lebas A, Chabrier S, Fluss J, Gordon K, Kossorotoff M, Nowak-Göttl U, *et al.* EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; 16 : 219-28.
301. Capecci M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 2018 ; 16 : 1918-31.
302. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018 ; 65.
303. Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, Niggli F, Kroiss S, Rizzi M, *et al.* Port-a-cath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr* 2013 ; 163 : 1340-6.

304. Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015 ; 125 : 1073-7.
305. Neshat-Vahid S, Pierce R, Hersey D, Raffini LJ, Faustino EV. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016 ; 14 : 1749-58.
306. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, *et al.* Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1,752 pediatric patients. *Blood* 2006 ; 108 : 2216-22.
307. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb Res* 2018 ; 164 : S94-s7.
308. Theron A, Biron-Andreani C, Haouy S, Saumet L, Saguintah M, Jeziorski E, *et al.* [Thromboembolic disease in pediatric oncology]. *Arch Pediatr* 2018 ; 25 (2) : 139-44.
309. Wun T, Brunson A. Sickle cell disease: an inherited thrombophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016 ; 2016 : 640.