

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE: 2019

N° : 206

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État

Mention : Médecine Générale

PAR

Marion PIANEZZE

Née le 22 octobre 1992 à Saint-Louis

**Maladie thrombo-embolique veineuse et thrombophilies
héréditaires ou acquises**

Données du registre REMOTEV

Président de thèse: Professeur Dominique STEPHAN

Directrice de thèse: Docteur Mihaela CORDEANU

LISTE DES ENSEIGNANTS



FACULTÉ DE MÉDECINE (U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université
 - Doyen de la Faculté
 - Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)
 - Doyens honoraires : (1978-1983)
 - (1983-1988)
 - (1988-1994)
 - (1994-2001)
 - (3.10.01-7.02.11)
 - Chargé de mission auprès du Doyen
 - Responsable Administratif
- M. DENEKEN Michel
 - M. SIBILLA Jean
 - M. GOICHOT Bernard
 - M. DORNER Marc
 - M. MANTZ Jean-Marie
 - M. VINCENDON Guy
 - M. GERLINGER Pierre
 - M. LUCES Bertrand
 - M. VICENTE Gilbert
 - M. BITSCH Samuel

Edition JUILLET 2019
Année universitaire 2018-2019

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Cherrif P0191	NRP0 CS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
	ANHEM Mathieu P0003	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	ARNAUD Laurent P0196	NRP0 NCS	* Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Sélimak P0005	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0175	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEUX Rémy P0008	NRP0 Resp	* Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales * Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BECKMEUR François P0009	RP0 NCS	* Pôle méco-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	* Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
	Mme BOEHM-BURGER Neily P0016	NCS	* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	BONNOMET François P0017	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / COCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0048	NRP0 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0056	NRP0 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0058	Shb Cons	* Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / COCOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFY-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	* Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	* Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GIOQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie P0067	NRP0 CS	* Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	C3*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0088	NRP5 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepleine	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP5 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP5 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP5 NCS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepleine	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP5 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleine	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP5 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		* Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	45.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoît P0078	NRP5 CS	* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP5 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0080		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENSACH Georges P0081	RP5 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMFF Jean-François P0083	RP5 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP5 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP5 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP5 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP5 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP5 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0058 / P0174	NRP5 CS	* Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP5 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepleine	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP5 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepleine	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP5 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP5 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepleine	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale - option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP5 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital Hautepleine	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP5 NCS	* Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepleine	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP5 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP5 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		* Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepleine	47.01 Hématologie; transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP5 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleine	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP5 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepleine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP5 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert PO100	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole PO101	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent PO102	NRP0 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepleine * Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe PO103	RP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel PO104	NRP0 CS	* Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas PO105	NRP0 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option technique)
MEZIANI Ferhat PO106	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent PO107	NRP0 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie * Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier PO108	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno PO109	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier PO111	RP0 CS	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izide Jacques PO112	NRP0 CS	* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepleine / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël PO113	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepleine	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges PO114	NCS	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick PO115	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine PO180	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepleine	54.01 Pédiatrie
FELACCIA Thierry		* Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana PO117	NRP0 NCS	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick PO118	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry PO119	CDp	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
FIVOT Xavier		* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien PO181	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepleine	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
FRADIGNAC Alain PO123	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François PO162	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepleine	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth PO124	NRP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien PO125	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie PO126	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo PO127	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge PO128	NRP0 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie PO198	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepleine	54.01 Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ROUL Gérard P0129	NRP5 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Amaud P0185	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepleine	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0186	NRP6 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Psychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Laurence P0187	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILA Jean P0146	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepleine	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0148	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAU/EAU Fabien P0152	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleine	49.01 Neurologie
VELLON Francis P0155	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepleine	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil * Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine * Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepleine	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspl : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017 (5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017 (6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4150 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
-------	--	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0301		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0303		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepleine * Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0129		* Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		* Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		* Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0308		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0301		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0089		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0302		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAFITTO Raphaël M0115		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		* Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		* Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0214		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0018		* Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DERIENNE Christel M0100 (Diapo→15.08.18)	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0219		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Inha M0024		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FLIBETTI Denis M0025		* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		* Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0303		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0289		* Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Veronique M0336		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0340		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0341		* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine * Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeire	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0342		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0343	CS	* Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0132		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENDORMAND Cédric M0133		* Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0134 (Drapo → 31.08.2018)		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-ERU Valérie M0345		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeire	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0060		* Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0348		* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0363		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0347		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Hématologie biologique / Hôpital de Hautepeire et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ep. GUNTNER M0349	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0260		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		* Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepeire	46.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0311		* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0352		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PRAFF Alexander M0353		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0364		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0357		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0358		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0365		* Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC * Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEDEL Philippe M0359		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0360		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAN Benoît M0361		* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0136		* Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aina M0366		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEDECKER Sophie		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepleine	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0088		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0089		* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepleine	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0059		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie infantile / Hôpital Hautepleine	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		* Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		* Institut d'Immunologie / HC * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepleine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0078		* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		* Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	49.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0118		* Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepleine	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
--------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0088	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENSOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepleire
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepleire
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	* Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepleire
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP0 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dr GAUGLER Elise	NRP0 CS	* Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dr GERARD Bénédicte	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP0 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP0 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepleire
Mme Dr LIGHTBLAU Isabelle	NRP0 Resp	* Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP0 CS	* Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP0 CS	* Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP0 CS	* Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TOCHOMAKOV Dimitar	NRP0 CS	* Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dr TEBACHER-ALT Martine	NRP0 NCS Resp	* Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr TOURNOUD Christine	NRP0 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Centre Antipolison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 & 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOQ Jehan	IJRC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 & 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMFY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALERE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.96
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.19	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
MLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.15
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.09.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : Nouvel Hôpital Civil : 1, place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08

- HC : Hôpital Civil : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68

- HP : Hôpital de Hautepierre : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67096 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00

- Hôpital de La Robertsau : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11

- Hôpital de l'Elisau : 15, rue Granach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Kirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strausz" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Dominique Stephan, Président de thèse :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et vos connaissances dont j'ai pu profiter tout au long de mon cursus.

A Madame le Docteur Elena-Mihaela Cordeanu, Directrice de thèse :

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de diriger ma thèse. Je vous remercie pour tout le temps investi au cours de ce travail, ainsi que pour toutes vos connaissances que vous m'avez faites partager.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Andrès :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez recevoir ma plus grande considération.

A Monsieur le Professeur Laurent Mauvieux :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez recevoir ma plus grande considération.

A Monsieur le Docteur Hamadé :

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris depuis mes débuts en médecine vasculaire. C'est avec plaisir que j'ai débuté à vos côtés dans ce domaine, en profitant de vos connaissances et votre expérience que vous m'avez faites partager.

A Anne-Sophie :

Merci pour ta disponibilité et ton aide précieuse tout au long de la rédaction de ce travail.

Merci à l'ensemble de mes collègues médecins vasculaires : **Julie, Anne-Cécile, Blandine, Hélène, Marie, Marion, Jonathan, Alexandre, Waël** et particulièrement à **Lucas** avec qui j'ai fait mes débuts en médecine vasculaire.

Merci à mes co-internes rencontrés au cours de ma formation et particulièrement à **Malika, Pauline, Johanna** avec qui j'ai partagé tant de fous rires.

Merci à tous les membres du personnel paramédical avec qui j'ai eu la chance de travailler, aussi bien à Strasbourg qu'à Colmar et Mulhouse.

Merci à mes amies d'enfance, toujours présentes pour moi : **ma tok Olivia, Carole, Mélanie, Hannah.**

Merci à ma VIP **Delphine**, avec qui j'ai partagé tout mon internat mais surtout ces voyages (en orange et blanc) inoubliables. Merci pour ton soutien qui m'a été indispensable tout au long de ces études.

Merci à mes amis du running, **Mélanie, Stéphanie, Mathieu, Alain, Janet** et tous les autres pour tous ces moments de course et de bonheur partagés à vos côtés.

Merci à **mes grands-parents, mon oncle, mes tantes, mon parrain et Jade** pour m'avoir toujours soutenue.

Merci à ma Rascasse adorée **Thomas** dont la complicité et l'humour ont été et seront toujours essentiels pour moi.

Merci à **mes parents, Carole et Didier**, pour l'accompagnement sans faille qu'ils m'ont témoigné tout au long de mon cursus. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout votre amour et votre soutien, c'est grâce à vous que j'en suis arrivée là.

Merci à **Michelangelo** qui m'a apporté un énorme soutien à la fin de ces études difficiles, merci pour tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
SERMENT D'HIPPOCRATE	14
REMERCIEMENTS	15
TABLE DES MATIERES	17
TABLE DES TABLEAUX.....	19
TABLE DES FIGURES.....	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
AVANT-PROPOS	21
1. INTRODUCTION.....	22
1.1. Maladie thromboembolique veineuse	22
1.1.1. Epidémiologie	22
1.1.2. Physiopathologie	22
1.1.3. Présentation clinique et diagnostic	24
1.1.4. Complications.....	25
1.1.5. Impact des facteurs de provocation sur le pronostic	26
1.1.6. Thérapeutique.....	27
1.2. Thrombophilies.....	29
1.2.1. Thrombophilies constitutionnelles	29
1.2.2. Thrombophilies acquises	35
1.2.3. Modalités thérapeutiques en présence d'une thrombophilie	39
1.3. Bilan de thrombophilie	39
1.3.1. Indications	39
1.3.2. Modalités de réalisation	40
1.3.3. Tests biologiques à effectuer	42
1.4. Présentation du registre REMOTEV	43
2. OBJECTIFS	45
2.1. Objectif principal	45
2.2. Objectifs secondaires	45
3. MATERIELS ET METHODES.....	46
3.1. Plan expérimental	46

3.2. Population de l'étude	46
3.2.1. Registre REMOTEV	46
3.2.2. Critères d'éligibilité.....	46
3.3. Variables recueillies à l'admission et au cours du suivi	47
3.4. Diagnostic de thrombophilie.....	49
3.4.1. Bilan de thrombophilie à l'admission	49
3.4.2. Diagnostic de confirmation	50
3.5. Analyse statistique	53
4. RESULTATS	55
4.1. Description de la population étudiée	55
4.1.1. Caractéristiques de la population à l'inclusion	55
4.1.2. Traitement anticoagulant administré	59
4.2. Fréquence des thrombophilies	59
4.2.1. Thrombophilies héréditaires.....	59
4.2.2. Thrombophilies acquises.....	60
4.3. Pertinence des bilans de thrombophilie	60
4.4. Complications à 6 mois	62
4.4.1. Décès	62
4.4.2. Récidive thromboembolique veineuse	62
4.4.3. Hémorragie majeure.....	62
5. DISCUSSION	66
5.1. Incidence des thrombophilies en conditions réelles de prescription.....	66
5.2. Bilans de thrombophilie réalisés à la phase aigüe de l'épisode thrombotique	67
5.3. Bilans de thrombophilies réalisés à distance de l'épisode thrombotique	69
5.4. Impact des résultats du bilan de thrombophilie sur la prise en charge thérapeutique ...	71
5.5. Pertinence de la recherche d'une thrombophilie.....	72
5.6. Thrombophilie et risque de complication	73
Points forts et limites	77
Perspectives	78
6. CONCLUSIONS.....	81
7. REFERENCES.....	83

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Description de la population à l'inclusion.....	57
Tableau 2. Résultats du bilan de thrombophilie.....	61
Tableau 3. Complications survenant au cours du suivi à 6 mois selon le statut thrombophilique	63
Figure 4. Courbes Kaplan Meier représentant la survie sans récurrence (A), sans hémorragie majeure (B), la mortalité (C) et la survie sans événement du critère composite réunissant décès hémorragie majeure et récurrence (D), selon le statut thrombophilique.	65

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Représentation schématique de la cascade de coagulation selon Hammed <i>et al.</i> [8]	23
Figure 2. Critères diagnostiques de SAPL	36
Figure 3. Diagramme de flux de l'étude montrant la sélection des patients	55

LISTE DES ABREVIATIONS

ACC: anticoagulant circulant
ACCP: American College of Chest Physicians
AOD: anticoagulant(s) oral(aux) direct(s)
aPL: anticorps anti-phospholipides
AT(3): antithrombine
ATCD: antécédent(s)
AVK: anti-vitamine(s) K
BNP: peptide natriurétique de type B
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
EP : embolie pulmonaire
EFNI : épreuves fonctionnelles non-invasives
EPO : érythropoïétine
ETEV : évènement thromboembolique veineux
FV(L) : facteur V Leiden
FII : facteur II
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
IDE : infirmière diplômée d'état
ISTH : International Society of Thrombosis and Haemostasis
MTEV : maladie thromboembolique veineuse
PCa : protéine C activée
PESI : pulmonary embolism severity index
RPCA : résistance à la protéine C activée
SAPL : syndrome des anti-phospholipides
sPESI : score PESI simplifié
TCA : temps de céphaline activée
TV : thrombose veineuse
TVP : thrombose veineuse profonde
TVS : thrombose veineuse superficielle

AVANT-PROPOS

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), regroupant l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP), est une pathologie fréquente touchant 1,6 individu par mille avec une incidence qui augmente avec l'âge. De plus, elle est associée à une gravité particulière, puisque l'EP constitue la 3^{ème} cause de décès cardiovasculaire à ce jour [1].

La survenue d'un épisode de MTEV peut être favorisée par l'action de certains facteurs de provocation reconnus, dont le pouvoir thrombogène peut varier [2]

Les thrombophilies, qui correspondent à des anomalies biologiques, constitutionnelles ou acquises, responsables de troubles de la coagulation, sont également susceptibles de favoriser la survenue de MTEV [3].

Certaines des anomalies du bilan de thrombophilie nécessitent un contrôle biologique réitéré à quelques semaines d'intervalle en raison d'une forte variabilité des concentrations circulantes des protéines (selon des paramètres physiologiques ou pathologiques), avant de pouvoir poser le diagnostic de thrombophilie de façon formelle.

Les objectifs de ce travail ont été d'évaluer la fréquence des thrombophilies héréditaires et acquises, ainsi que des thrombophilies multiples, chez les patients présentant une forme clinique de MTEV, la pertinence des bilans de thrombophilie effectués, ainsi que la survenue d'évènements à 6 mois (récidive, décès, hémorragie majeure, évènement cardiovasculaire majeur) chez les patients thrombophiles versus ceux présentant un bilan négatif.

Dans un premier temps, nous évoquerons les différents types de thrombophilie analysées ainsi que leurs modalités de diagnostic et de prise en charge. Dans un second temps, à partir du registre REMOTEV (Registre monocentrique de la Maladie thrombo-embolique veineuse) [4], nous analyserons les données de suivi à 6 mois en suivant les objectifs énoncés, en complétant une partie des données permettant le diagnostic de thrombophilie déjà disponibles dans le registre lorsque ces dernières nécessitaient un recontrôle.

1. INTRODUCTION

1.1. Maladie thromboembolique veineuse

1.1.1. Epidémiologie

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupe thrombose veineuse profonde (TVP) - atteinte du réseau veineux profond des membres inférieurs ou supérieurs, du réseau splanchnique ou cérébral, thrombose veineuse superficielle (TVS), et embolie pulmonaire.

Il s'agit d'une pathologie fréquente, avec une incidence annuelle en France tendant toutefois à diminuer (1.57/1000/habitants/an en 2013) [5]. Il s'agit également d'un enjeu de santé publique avec environ 35 000 patients hospitalisés chaque année pour une embolie pulmonaire avec une mortalité globale hospitalière de 5 % [6].

1.1.2. Physiopathologie

1.1.2.1. Triade de Virchow

Le modèle physiopathologique souvent évoqué pour expliciter la survenue d'un événement thrombo-embolique veineux (ETEVE) correspond à la triade de Virchow. Ce modèle fait mention d'une altération de la paroi capillaire, de la survenue d'une stase veineuse et d'un état d'hypercoagulabilité, correspondant aux trois facteurs déterminants pour la survenue d'un tel événement impliquant « le contenant » et « le contenu » [7].

1.1.2.2. Etat d'hypercoagulabilité

Différentes protéines, à action pro- ou anticoagulante, sont impliquées dans la cascade de la coagulation (via les voies intrinsèque ou extrinsèque), conduisant à la formation d'un thrombus, de façon physiologique ou, au contraire, pathologique, comme cela est le cas lors de la survenue de MTEV.

La voie intrinsèque impliquée dans la cascade de la coagulation fait intervenir les facteurs XII, XI, IX, et VIII, dont les activations successives permettent l'activation du facteur X, qui, couplé au facteur V activé, est responsable de la transformation de prothrombine en thrombine. La thrombine est ensuite impliquée dans la transformation du fibrinogène en fibrine. La voie extrinsèque de la coagulation, à partir du facteur VII activé, permet également l'activation du facteur X, conduisant à la production de thrombine et de fibrine (**Figure 1**).

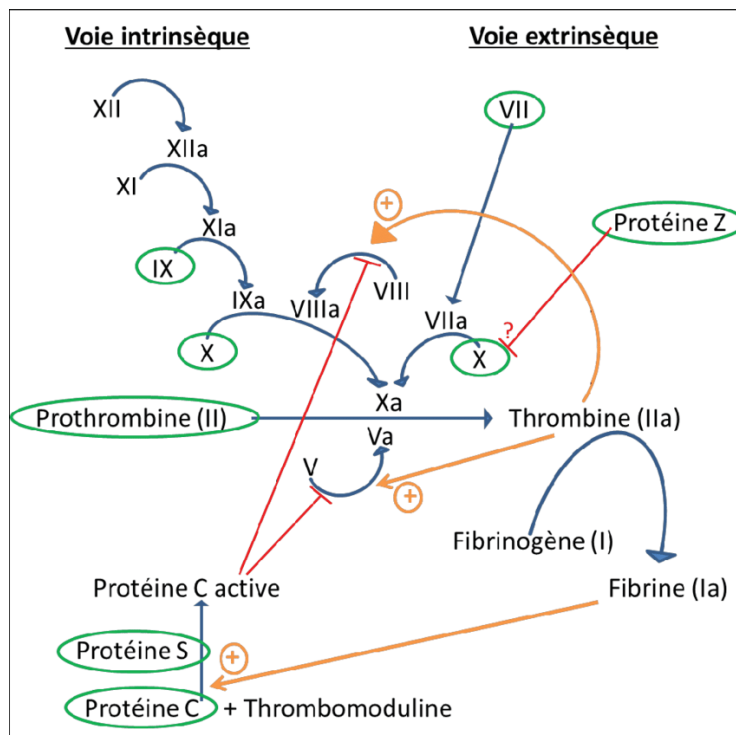


Figure 1. Représentation schématique de la cascade de coagulation selon Hammed *et al.* [8]

La protéine C possède une action anticoagulante en inactivant les facteurs Va et VIIIa (en favorisant leur protéolyse), provoquant ainsi une inhibition des complexes ténase et prothrombinase impliqués dans la génération de thrombine [9]. Un déficit en protéine C provoque par conséquent une augmentation de la production de thrombine.

La protéine S activée joue un rôle de cofacteur de la protéine C pour la protéolyse des facteurs V et VIII [9]. Elle possède également ses propres activités anticoagulantes, en inhibant les

complexes ténase et prothrombinase indépendamment de la protéine C, ou encore en jouant le rôle de cofacteur du TFPI (tissue factor pathway inhibitor), un anticoagulant naturel [10–12]. L'antithrombine (AT) possède une fonction inhibitrice de protéine sérine, responsable d'une inactivation de plusieurs protéines intervenant dans la cascade de la coagulation, comme la prothrombine, le facteur Xa, le facteur IXa, ainsi que, dans une moindre mesure, les facteurs XIa, XIIa, la kallikréine et la plasmine [13,14]. L'AT joue également un rôle dans l'inactivation du facteur VIIa [15]. Enfin, elle favorise l'activation de la protéine C en inhibant la thrombine. Un déficit en cette protéine est donc également responsable d'un état d'hypercoagulabilité.

1.1.3. Présentation clinique et diagnostic

La maladie thrombo-embolique veineuse se manifeste sous forme d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse.

Les manifestations les plus fréquentes d'une EP sont la survenue d'une douleur thoracique, d'une dyspnée, d'une tachycardie ou encore d'une toux pouvant être couplée à des expectorations hémoptoïques. Une présentation d'emblée sévère, caractérisée par la survenue d'un état de choc, et associée à une hypoxémie sans anomalie auscultatoire, est néanmoins une circonstance de survenue nettement plus rare [16].

La thrombose veineuse profonde (TVP) peut se manifester sous la forme d'un œdème du membre inférieur unilatéral, douloureux, inflammatoire.

Les différentes présentations cliniques sont étroitement intriquées. En effet, dans 60-70% des cas d'EP, une TVP associée est retrouvée si elle est recherchée par échographie Doppler veineuse [17,18]. De plus, en cas de thrombose veineuse proximale, une embolie pulmonaire est associée dans 50% des cas [19].

Ces différentes manifestations cliniques sont prises en compte dans des deux scores de probabilité clinique, validés dans le diagnostic d'EP (les scores de Wells et de Genève) et un score de présomption clinique pour la TVP (le score de Wells) [20–22]. En cas de probabilité clinique faible, le dosage des D-Dimères est indiqué [23]. Si ce dernier est négatif, le diagnostic d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse est considéré comme exclu.

En cas de positivité, des explorations complémentaires doivent être effectuées.

L'angioscanner thoracique constitue l'examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire [24]. Il permet de mettre en évidence à la fois les embolies pulmonaires proximales ainsi que celles survenant dans des territoires plus distaux.

L'échographie Doppler veineuse est un outil validé dans la littérature pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde ou superficielle [25].

1.1.4. Complications

Le pronostic de la MTEV est conditionné par la sévérité de l'EP, elle-même déterminée par le terrain sous-jacent, mais aussi le risque de récurrence et les complications hémorragiques en lien avec le traitement anticoagulant.

La mortalité précoce de l'embolie pulmonaire est déterminée essentiellement par l'état hémodynamique à la phase précoce [26,27]. En effet, la mortalité précoce est estimée à 0.5% en cas d'état hémodynamique stable, mais atteint 20% en cas de choc cardiogénique.

La morbi-mortalité de l'EP ne se limite néanmoins pas à la phase aiguë, puisque les études initiales retrouvent un taux de décès de l'ordre de 30% au cours des trois premières années.

Concernant le risque de récurrence, il est estimé à 13% à 1 an ; 23% à 5 ans ; 30% à 10 ans [28].

La forme clinique de la récurrence correspond majoritairement à la forme de l'évènement initial.

De plus, la récurrence est plus fréquente en cas de survenue d'évènements thrombo-emboliques veineux itératifs ou non provoqués. Par ailleurs, les hommes présentant un épisode de MTEV

non provoqué ont un risque de récurrence supérieur à celui des femmes après arrêt du traitement anticoagulant (plus de 10% des hommes vs 5% des femmes récidivent à 1 an) [29].

Le risque de survenue d'hémorragies majeures est d'environ 1% par an [30].

Enfin, le pronostic de l'embolie pulmonaire à long terme est lié au développement de complications post-emboliques. Le syndrome post-thrombotique, défini cliniquement par des douleurs, un prurit, une rougeur, au niveau des membres inférieurs (critères repris par le score de Villalta) [31], survient dans 30 à 50% des cas suivant un épisode de thrombose veineuse profonde. La seconde complication post-embolique est représentée par le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire qui concerne environ 3% des EP [32].

1.1.5. Impact des facteurs de provocation sur le pronostic

La maladie thromboembolique veineuse, qu'il s'agisse de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, peut être favorisée par des facteurs de risque transitoires ou persistants, majeurs ou mineurs. La classification usuellement utilisée correspond à celle de Kearon *et al.*, reprise et modifiée dans les recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MTEV chez l'adulte [2].

Les facteurs de risque majeurs transitoires, correspondant, par exemple, à une chirurgie au cours des trois derniers mois, une immobilisation supérieure à trois jours dans les trois derniers mois, sont associés à un faible risque de récurrence après arrêt du traitement anticoagulant, estimé à 3% à un an [33].

Le risque de récurrence est en revanche plus important en cas d'évènement non provoqué ou provoqué par un facteur de risque majeur persistant (cancer actif en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides), estimé à 10% à 1 an, 30% à 5 ans et 50% à 10 ans [34].

1.1.6. Thérapeutique

1.1.6.1. Modalités thérapeutiques

Le traitement anticoagulant constitue le traitement de référence de la maladie thromboembolique veineuse. Les différentes modalités de traitement sont à choisir en fonction du stade de gravité de la pathologie.

Les recommandations de l'ESC de 2014 ont défini différents stades de gravité de l'EP, permettant une stratification du pronostic à court terme avec évaluation de la mortalité précoce, et déterminant également la prise en charge thérapeutique initiale [35,36].

En premier lieu, la présence d'un état de choc cardiogénique avec une pression artérielle systolique < 90 mmHg (non expliquée par un sepsis, un trouble du rythme ou une hypovolémie), ainsi qu'une chute tensionnelle de plus de 40 mmHg pendant plus de 15 minutes définit les embolies pulmonaires à haut risque.

En second lieu, pour les patients stables sur le plan hémodynamique (« non à haut risque »), le score de gravité clinique PESI (ou PESI simplifié) permet de distinguer :

- les embolies à bas risque (PESI $< III$ ou sPESI = 0)
- les embolies à risque intermédiaire (PESI $\geq III$ ou sPESI ≥ 1), où le dosage des biomarqueurs (troponine, BNP) et l'évaluation de la dilatation ventriculaire droite par échocardiographie ou scanner permettent de différencier :
 - le risque intermédiaire bas (présence ou non d'un seul de ces critères, qu'il s'agisse de la positivité de l'un des biomarqueurs ou de la dilatation du ventricule droit)
 - le risque intermédiaire haut (présence simultanée des deux critères)

Les embolies pulmonaires à haut risque seront traitées préférentiellement par fibrinolyse, ou par embolectomie chirurgicale en cas de contre-indication à la thrombolyse.

Les embolies pulmonaires à risque intermédiaire élevé seront traitées par 48h d'héparine non fractionnée, avant d'envisager un relai per os par anticoagulant oral direct (AOD) ou anti-vitamine K (AVK) en l'absence de contre-indication.

Les embolies pulmonaires à risque intermédiaire bas ou à bas risque peuvent d'emblée bénéficier d'un traitement par anticoagulant oral direct en l'absence de contre-indication.

Dans le cas contraire, un traitement par anti-vitamine K pourra être introduit en relai d'une héparinothérapie d'au moins 48h et après obtention d'un INR à la cible thérapeutique.

Les thromboses veineuses profondes isolées peuvent être traitées d'emblée par un anticoagulant oral direct, ou par un anti-vitamine K en relai de l'héparinothérapie.

Le traitement de référence des thromboses veineuses superficielles est représenté par une injection sous-cutanée de FONDAPARINUX (activité anti Xa) par jour pendant 6 semaines.

1.1.6.2 Durée de traitement

La durée de traitement préconisée par les recommandations de l'ACCP de 2016 après un premier épisode de MTEV est de 3 à 6 mois [37], durée reprise par les nouvelles recommandations nationales de 2019 [2]. Ces recommandations précisent néanmoins que la durée de traitement est à moduler en fonction de différents facteurs, influençant le risque de récurrence de MTEV. Certaines anomalies du bilan de thrombophilie (premier épisode de MTEV non provoquée par un facteur transitoire majeur associé à un déficit en antithrombine ou présence d'un SAPL) constituent une indication à la poursuite du traitement anticoagulant au long cours [2].

1.2. Thrombophilies

1.2.1. Thrombophilies constitutionnelles

1.2.1.1. Mutations des facteurs II et V

Il s'agit des deux anomalies du bilan de thrombophilie les plus fréquemment retrouvées.

La mutation G1691A du facteur V Leiden (FVL) est responsable d'une réponse diminuée à la protéine C activée [38]. Le gène codant pour le facteur V (FVL) est localisé sur le locus q23 du chromosome 1, et la mutation la plus fréquemment rencontrée est localisée au niveau du nucléotide 1691 (substitution d'une guanine par une adénine). Lorsque le polymorphisme Leiden est présent, l'arginine 506 est remplacée par une glutamine sur la molécule du FVL. Cette mutation engendre une « résistance plasmatique à l'action de la protéine C activée (PCa) » (RPCA) qui peut être mise en évidence dans des tests de coagulation. Elle s'exprime par un non-allongement du temps de coagulation du plasma dans un système de TCA lorsque l'on ajoute à ce plasma de la PCa. Celle-ci inhibe physiologiquement les facteurs Va et VIIIa [39].

Sa prévalence dans la population est en moyenne de 3 à 5 %. La manifestation thromboembolique veineuse préférentielle chez les sujets porteurs d'une mutation du FVL est représentée par la thrombose veineuse profonde, avec une localisation jambière le plus souvent. La survenue de thromboses de localisations inhabituelles (ex : veines splanchniques, veine cave inférieure) et d'événements survenant au cours de la grossesse (pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire) est beaucoup plus rare.

Il s'agit de l'anomalie du bilan de thrombophilie la plus fréquemment retrouvée. En effet, la prévalence de la mutation à l'état hétérozygote est d'environ 3 à 8% au sein de la population américaine et européenne [40]. Elle varie fortement selon l'origine ethnique (0.4% chez les Asiatiques, 1.2% chez les Afro-américains et 5.2% chez les Américains aux ancêtres européens). Sa prévalence au sein de la population victime de MTEV est de l'ordre de 20%.

Enfin, le risque relatif d'événement thromboembolique veineux chez un patient porteur d'une mutation hétérozygote du FVL est estimé à environ 3-8 [41].

La forme homozygote est beaucoup plus rare, avec un risque de survenue d'événement thromboembolique veineux nettement supérieur (jusqu'à 80 fois).

Les femmes enceintes porteuses de la forme hétérozygote de la mutation présentent un risque 5 à 8 fois plus important d'événement thromboembolique veineux par rapport aux femmes non porteuses, avec une survenue préférentielle dans les six premières semaines du post-partum.

Une résistance à la protéine C activée est liée à la mutation du facteur V Leiden dans 95% des cas [38].

Le gène du facteur II codant pour la prothrombine est localisé sur le chromosome 11, au niveau p11-q12 ; la mutation la plus fréquemment observée porte sur le nucléotide 20210 (G20210A), avec substitution d'une guanine par une adénine [38]. Cette mutation induit préférentiellement, en cas d'expression clinique, des thromboses veineuses profondes de siège jambier ou des embolies pulmonaires. Il s'agit de la deuxième anomalie la plus fréquente du bilan de thrombophilie après la mutation du facteur V Leiden, avec une prévalence évaluée à 3% dans la population caucasienne et une prévalence estimée à 4% en cas d'événement thromboembolique veineux [40]. Le risque relatif de survenue de MTEV est de l'ordre de 2 à 5 pour les formes hétérozygotes, et d'environ 5 pour les formes homozygotes [41,42].

1.2.1.2. Déficit en antithrombine

L'antithrombine est un anticoagulant naturel synthétisé par le foie. Plus de 250 mutations dans le gène de l'antithrombine, localisé sur le chromosome 1 q23-25, ont été décrites [43].

La prévalence du déficit en antithrombine dans la population générale est estimée à moins de 0.5% [44]. Il est retrouvé dans 1% des événements thromboemboliques veineux. Il s'agit de la

thrombophilie constitutionnelle ayant le plus fort caractère thrombogène, avec un risque relatif de survenue de MTEV compris entre 3,3 et 12 selon la sévérité du déficit [45].

Le déficit en antithrombine peut être de plusieurs types [14] :

- le déficit de type I entraîne une diminution quantitative de l'activité de la prothrombine
- les déficits de type II sont responsables d'une diminution qualitative de l'activité de l'antithrombine, et sont subdivisés en trois sous-types (IIa, IIb, IIc), affectant respectivement le site réactif de l'antithrombine (IIa), le site de liaison à l'héparine (IIb), ou encore la boucle de réaction de la molécule (IIc).

Le déficit de type IIb serait celui associé à un moindre risque thrombotique en comparaison aux autres anomalies [46].

Le déficit en antithrombine peut également être acquis dans différentes situations cliniques notamment lors d'une diminution de sa synthèse (malnutrition, insuffisance hépatique), d'une augmentation de son élimination (syndrome néphrotique, entéropathies exsudatives), ou d'une accélération de sa consommation (chirurgie, prééclampsie) [14,47].

1.2.1.3. Déficit en protéines C et S

Le déficit en protéine C sous forme hétérozygote est estimé à environ 0,2-0,5 % dans la population générale [48,49]. Les déficits sévères, retrouvés en cas d'homozygotie ou d'hétérozygotie composite, sont extrêmement rares. La prévalence du déficit sous forme hétérozygote est estimée à environ 5% en cas de MTEV, et majore le risque de survenue de MTEV d'environ 10 à 15 fois par rapport aux patients non porteurs de la mutation [50,51].

La protéine C est synthétisée par les hépatocytes et est vitamine K dépendante. Elle est codée par un gène localisé sur le chromosome 2q14.3, sur lequel plus de 160 mutations pouvant être responsables d'un déficit en protéine C ont été identifiées [52].

Le déficit en protéine C peut être de type I, caractérisé par une diminution concomitante de l'antigène et de l'activité. Le déficit de type II correspond à une activité diminuée de la protéine C sans déficit quantitatif associé. Le déficit de type I est plus fréquemment observé ; néanmoins, effectuer cette distinction n'influence pas la prise en charge thérapeutique [49,53]. Le déficit acquis en protéine C, plus fréquent, peut être observé en cas de traitement par AVK, de déficit en vitamine K, de maladie hépatique chronique, de chirurgie invasive, ou à la phase aiguë de thrombose [53].

La prévalence du *déficit en protéine S* dans la population générale est estimée entre 0.03% et 0.13% ; en cas de thromboses inexplicables chez l'adulte jeune, elle est d'environ 3 à 6% [54]. Le risque relatif de survenue d'un premier événement thromboembolique veineux est estimé entre 2 et 11 [55].

La protéine S est une glycoprotéine plasmatique synthétisée en majorité par les hépatocytes (et dans une plus faible proportion par les mégacaryocytes, les cellules endothéliales et les cellules de Leydig), nécessitant la présence de vitamine K. Elle est codée par un gène localisé sur le chromosome 3 de 15 exons. En 2000, plus de 160 mutations à ce niveau étaient recensées [56].

La protéine S circule en majorité (60%) sous forme liée à une protéine du système du complément, la C4b-BP (C4b binding protein); l'excès de protéine S est sous forme libre [57]. Selon l'ISTH, le diagnostic d'un déficit en protéine S repose sur trois examens biologiques, visant à déterminer la concentration plasmatique totale en protéine S, la concentration en protéine S libre et l'activité cofacteur de la protéine S [58]. Cela conduit à définir trois types de déficit en protéine S :

- le type I correspond à un déficit quantitatif de la protéine S totale avec une diminution quantitative de la concentration libre et de son activité

- le type II renvoie à une diminution de son activité sans anomalie quantitative associée (déficit qualitatif)
- le type III correspond à un déficit quantitatif de la forme libre sans anomalie de la forme totale.

Les déficits quantitatifs (type I et III) sont les plus fréquents (94%) [56].

Il est néanmoins à noter que la protéine S diminue en cas de grossesse et de prise de contraception oestro-progestative ; elle augmente lors de la ménopause. Le déficit peut également être acquis, en cas de syndrome des anti-phospholipides, d'infection par les virus VZV ou VIH, ou encore en cas d'insuffisance hépatocellulaire [58].

1.2.1.4. Mutation du gène MTHFR et hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un acide aminé intervenant dans le métabolisme de la cystéine et de la méthionine [59]. Une hyperhomocystéinémie peut être observée en cas de polymorphisme du gène MTHFR, codant pour une enzyme intervenant dans le métabolisme de l'homocystéine, la méthylène tétrahydrofolate réductase, mais également en cas de carence en vitamines B (B6, B9, B12) [60].

En effet, la méthylène tétrahydrofolate réductase convertit le 5,10 méthylentétrahydrofolate en 5-méthylentétrahydrofolate, produisant ainsi un groupement méthyl permettant la transformation de l'homocystéine en méthionine [61]. Cette conversion est catalysée par la méthionine synthase, utilisant la vitamine B12 comme cofacteur. L'homocystéine peut également être transformée en cystéine via un processus nécessitant la vitamine B6 [62].

Le gène codant pour la MHTFR méthylène tétrahydrofolate réductase est localisé sur le bras court du chromosome 1 [63].

En présence d'une mutation du gène MTHFR, l'activité de l'enzyme est diminuée. En cas de mutation hétérozygote, les taux sanguins d'homocystéine sont légèrement augmentés par

rapport à la population générale. Elle est localisée le plus souvent au niveau du nucléotide 677 (substitution d'une cytosine par une thyrosine), plus rarement au niveau du nucléotide 1298 (substitution d'une adénine par une cytosine). Néanmoins, en cas de mutation homozygote, les sujets atteints présentent des taux élevés d'homocystéine [64].

La prévalence de la mutation sous forme homozygote est variable selon l'origine ethnique, avec une prévalence d'environ 13% au sein de la population anglaise [65], mais inférieure à 1% dans la population subsaharienne [66].

L'implication de la mutation MHTFR dans la survenue de MTEV est toujours controversée, avec des études effectuées au sein de différentes ethnies retrouvant des résultats contradictoires [67]. Il en va de même pour les événements cardiovasculaires artériels puisque les études réalisées retrouvent des résultats non concordants [64].

L'homocystinurie héréditaire, conduisant à une hyperhomocystéinémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$, est classiquement décrite comme un facteur de risque de thrombose artérielle et veineuse [68]. Elle est causée par un déficit complet en cystathionine beta-synthase, conduisant à une élévation des taux sanguins d'homocystéine et de méthionine et une diminution des taux sanguins de cystéine, et se traduisant cliniquement par la présence d'un retard mental, d'anomalies squelettiques ou encore d'ectopies du cristallin [69]. Il s'agit néanmoins d'une maladie génétique rare [70].

1.2.1.5. Elévation du FVIII

Un excès persistant de facteur VIII est associé à une augmentation du risque de survenue de MTEV et de récurrence [71,72], avec un risque thrombotique multiplié par 6 selon certains auteurs [73]. En effet, une élévation du facteur VIII est associée à une augmentation de la production basale de thrombine [74].

1.2.2. Thrombophilies acquises

1.2.2.1. Syndrome des antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides répond à une définition caractérisée par des critères cliniques et biologiques, correspondant aux critères de Sydney (2006) [75]. Le SAPL est défini par la présence d'au moins un des critères cliniques et un des critères biologiques.

Les critères cliniques regroupent la survenue de thromboses, d'une part ou des manifestations obstétricales, d'autre part.

La thrombose peut être de siège artériel, veineux ou microcirculatoire dans n'importe quel tissu ou organe ; elle doit être symptomatique, et objectivée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire confirmée par un aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de référence ou d'un examen histopathologique). Dans ce dernier cas, la thrombose ne doit pas s'accompagner d'une inflammation significative de la paroi vasculaire.

Les manifestations obstétricales peuvent être de trois types :

- une ou plusieurs morts fœtales inexplicables (fœtus morphologiquement normal) à la 10^{ème} semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct),
ou
- une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^{ème} semaine de gestation à cause d'une éclampsie ou pré-éclampsie grave, ou de signes reconnus d'insuffisance placentaire,
ou
- au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10^{ème} semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle.

Les critères biologiques regroupent la présence d'un anticoagulant circulant, et/ou d'anticorps anticardiolipides, et/ou d'anticorps anti-beta2-glycoprotéine-I :

- présence d'un anticoagulant circulant (« lupus anticoagulant »), à deux reprises, au moins espacées de 12 semaines, mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
- anticorps anticardiolipides d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^{ème} percentile), présents à deux reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé.
- anticorps anti-beta2-glycoprotéine-I d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^{ème} percentile) présents à 2 reprises au moins avec des reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé (**Figure 2**).

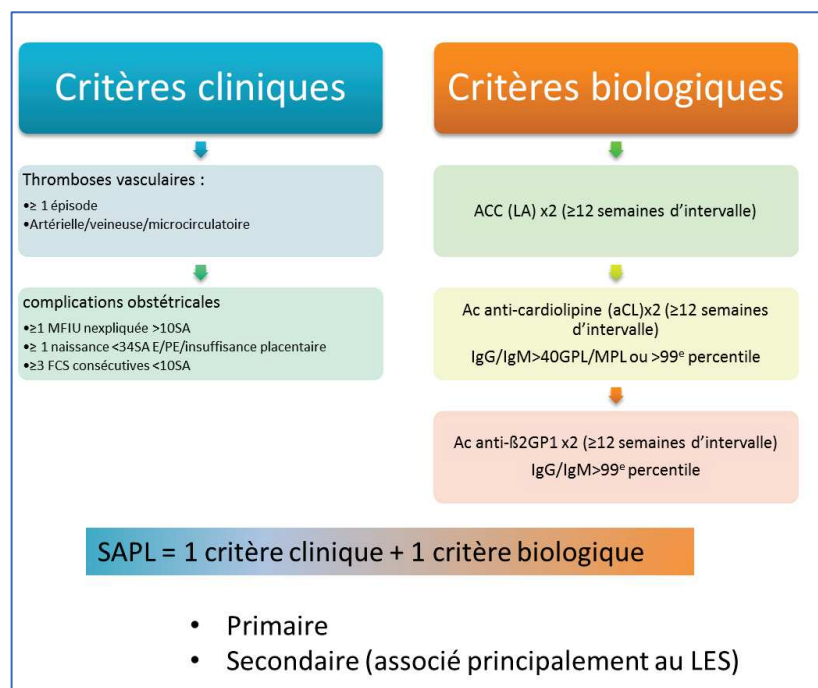


Figure 2. Critères diagnostiques de SAPL

Ac : anticorps ; ACC : anticoagulant circulant ; E : éclampsie ; FCS : fausse couche spontanée ; LA : lupus anticoagulant ; LES : lupus érythémateux systémique ; MFIU : mort fœtale in utero ; PE : pré-éclampsie ; SA : semaines d'aménorrhée ; SAPL : syndrome des antiphospholipides.

Le SAPL, en dehors des critères de Sydney, peut également être responsable d'atteinte cardiaque (cardiopathies ischémiques, épaissements valvulaires voire endocardite de Liebmann Sacks), d'atteinte cutanée (livedo racemosa, avec syndrome de Sneddon en cas d'accident vasculaire cérébral associé ; nécroses digitales par thromboses des petits vaisseaux), d'atteinte hématologique (thrombopénie périphérique, généralement modérée et asymptomatique mais parfois associée à un purpura thrombopénique grave ; anémie hémolytique).

Le SAPL catastrophique (CAPS) est une entité d'une particulière gravité, définie par la survenue en moins d'une semaine d'une atteinte microcirculatoire d'au moins trois organes ou tissus, pouvant provoquer une défaillance multi-viscérale (mortalité estimée à environ 50%).

1.2.2.2. Syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs responsables de thrombophilie sont représentés par la maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive et la thrombocytemie essentielle.

La maladie de Vaquez est définie par la présence de critères majeurs (3) et mineur (1). La confirmation du diagnostic nécessite la présence de 3 critères majeurs, ou de 2 critères majeurs associés à un critère mineur [76].

Les critères majeurs sont les suivants :

- une hémoglobine supérieure à 16.5 g/dl chez l'homme ou 16 g/dl chez la femme ou hématocrite > 49% chez l'homme ou > 48% chez la femme ou augmentation de la masse sanguine (> 25% au-delà de la valeur normale attendue)
- une biopsie ostéo-médullaire montrant une hypercellularité pour l'âge avec prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes (panmyélose), incluant une prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures (avec des tailles cellulaires différentes)
- la présence d'une mutation JAK2V617F ou JAK2 exon 12

Le critère mineur est constitué par une EPO sérique normale ou subnormale.

Le critère 2 (BOM) n'est pas indispensable en cas d'érythrocytose absolue [hémoglobine > 18.5 g/dL (ou hématocrite > 55.5 %) chez l'homme ou > 16.5 g/dL (Hte > 49.5%) chez la femme] si le critère majeur 3 et le critère mineur sont tous deux présents.

La thrombocytémie essentielle est définie par des critères OMS, redéfinis en 2016. Le diagnostic est retenu en présence de 4 critères majeurs ou des 3 premiers critères majeurs associés au critère mineur [76].

Les critères majeurs sont les suivants :

- un nombre de plaquettes supérieur à 450 G/L
- une biopsie médullaire avec prolifération surtout de la lignée mégacaryocytaire avec augmentation du nombre de formes matures de grande taille avec un noyau hyperlobé. Pas d'augmentation significative ou de shift gauche des lignées granuleuse et érythroblastique et très rarement augmentation minimale de la lignée réticulinique.
- une absence des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, myélofibrose primitive, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde
- présence d'une mutation JAK2, CALR, MPL.

Le critère mineur correspond à la présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle (carence martiale, splénectomie, intervention chirurgicale récente, infection, inflammation, cancer ou syndrome lymphoprolifératif).

Du fait d'une augmentation de la viscosité sanguine inhérente à ces deux syndromes myéloprolifératifs, le risque de survenue de thromboses veineuses (et également artérielles) est augmenté [77].

1.2.3. Modalités thérapeutiques en présence d'une thrombophilie

1.2.3.1. Type de traitement

La présence d'une thrombophilie constitutionnelle ne modifie pas le type de traitement anticoagulant pouvant être administré au patient, c'est-à-dire que l'héparinothérapie, les AVK ou les AOD peuvent être utilisés en l'absence d'autre contre-indication.

Cependant, en cas de SAPL, le traitement de référence est toujours représenté par les AVK en relai de l'héparinothérapie. En effet, les recommandations de l'EULAR 2019 stipulent que le rivaroxaban ne devrait pas être utilisé en cas de SAPL en remplacement des AVK en raison d'un sur-risque de récurrence de MTEV [78]. Cependant, pour les phénotypes à moindre risque thrombotique, les recommandations actuelles ne privilégient pas un type de traitement anticoagulant particulier.

1.2.3.2. Durée de traitement

Dans les nouvelles recommandations européennes, seules certaines anomalies du bilan de thrombophilie représentent une indication à une durée prolongée de l'anticoagulation. En effet, la survenue d'un premier épisode de MTEV non provoquée par un facteur transitoire majeur associé à un déficit en antithrombine, ou la présence d'un SAPL, constituent une indication à la poursuite du traitement anticoagulant au long cours [2].

1.3. Bilan de thrombophilie

1.3.1. Indications

Selon les recommandations inter-sociétés de bonne pratique de 2019, la recherche d'une ***thrombophilie constitutionnelle*** doit être effectuée dans les cas suivants [2]:

- premier épisode de TVP proximale et/ou EP non provoquée survenant avant 50 ans en présence d'un historique familial de thrombose chez les apparentés de 1^{er} degré

- MTEV récidivante (au moins un épisode TVP proximale ou EP), survenant avant 50 ans et dont au moins un épisode était non provoqué
- thrombose de siège inhabituel non provoquée (cérébrale, splanchnique, membre supérieur)

Il est recommandé de rechercher un **SAPL** dans les situations suivantes :

- premier épisode de MTEV (TVP proximale et /ou EP) non provoquée
- thrombose veineuse de siège atypique (cérébrale, splanchnique, membres supérieurs)
- MTEV récidivante
- TVP proximale ou distale ou EP associée(s) provoquée ou non provoquée associée soit à une nécrose cutanée soit à un antécédent de pathologie placentaire

Il est également proposé de rechercher une **thrombophilie acquise** dans les situations suivantes :

- thrombose spontanée et/ou de site inhabituel
- thrombose chez un patient jeune
- thrombose veineuse et artérielle
- récurrence thrombotique sous traitement
- thrombose chez une patiente lupique
- une mort fœtale tardive ou trois fausses couches précoces
- thrombopénie associée
- association à des manifestations cliniques inhabituelles (livedo réticulaire, valvulopathie non infectieuse).

1.3.2. Modalités de réalisation

Le bilan de thrombophilie doit être effectué dans des conditions particulières, notamment concernant les thérapeutiques anticoagulantes, en raison d'une interaction possible entre

certaines traitements et les protéines dosées, pouvant engendrer des erreurs diagnostiques. Les recommandations inter-sociétés de 2019 préconisent la réalisation de ce bilan 3 à 6 mois après l'épisode aigu [2].

A la phase aigüe d'un évènement thromboembolique veineux, les taux de protéines C et S, ainsi que d'antithrombine, peuvent être faussés (consommation des protéines C et S). Il est par conséquent nécessaire d'effectuer un recontrôle biologique à plusieurs semaines d'intervalle avant de pouvoir conclure à un déficit congénital [52,58].

Les protéines C et S ne peuvent pas être dosées sous AOD ni AVK. Le dosage de la protéine S est également faussé lors de la prise d'une contraception oestro-progestative.

L'antithrombine ne peut pas être dosée lors de la prise d'un traitement par AVK, AOD ou héparine non fractionnée [79].

La recherche d'une résistance à la protéine C activée ne peut pas être effectuée sous AOD [80].

L'anticoagulant circulant ne peut pas être recherché sous AOD. Les dosages des anticorps anti-cardiolipides et des anticorps anti-beta2-glycoprotéines 1 ne sont pas perturbés par les différents traitements anticoagulants. Il est toutefois nécessaire d'effectuer un recontrôle du taux d'anticorps au minimum 12 semaines et à moins de 5 ans après le dosage initial avant de pouvoir retenir le diagnostic [75].

La recherche des mutations génétiques (facteur V Leiden et gène de la prothrombine) peut également être effectuée sous tout traitement anticoagulant. Il est toutefois à noter que la recherche de ces deux mutations nécessite le consentement signé préalable du patient.

Les AOD sont à stopper 3 à 5 jours avant le dosage ; les AVK trois semaines avant ; la contraception oestro-progestative 3 à 4 semaines avant. Les traitements anticoagulants mentionnés pourront être remplacés par une HBPM ou le FONDAPARINUX au cours de cette période, avec reprise du traitement initialement choisi une fois les dosages effectués.

Enfin, la plupart des dosages du bilan de thrombophilie à l'exception des mutations génétiques et des tests ELISA, ne doivent pas être réalisés au cours de la grossesse ou le post-partum (3 mois).

1.3.3. Tests biologiques à effectuer

Historiquement, la recherche d'une **mutation du facteur V Leiden** s'effectuait en débutant par la réalisation d'un test visant à mettre en évidence une résistance plasmatique à la protéine C activée (RPCA), ensuite suivi par la réalisation d'une PCR en cas de résultat anormal [81].

Le service médical rendu de la recherche d'une RPCA a été jugé insuffisant en 2006 par la Haute Autorité de Santé qui jugeait pertinent de réaliser d'emblée la recherche de la mutation FVL [82].

Une **mutation du gène de la prothrombine** est recherchée par PCR.

Le **déficit en protéine C** est recherché par la réalisation de tests quantifiant l'antigène (recherche d'un déficit quantitatif) et l'activité (recherche d'un déficit qualitatif), via des tests de coagulation ou des tests chromogéniques [52].

La protéine S va être dosée sous forme totale via des dosages immunologiques (technique ELISA ou immunoturbidimétrie), et sous forme libre (test ELISA majoritairement), permettant de déceler un déficit quantitatif.

L'activité de la protéine S va être évaluée par des tests de coagulation globaux modifiés (mesure du taux de prothrombine, du TCA ou encore du temps de coagulation après déclenchement à l'aide du venin de vipère de Russell).

Le diagnostic de **déficit en antithrombine** s'effectue également par la réalisation de tests d'activité (tests chromogéniques).

La recherche d'un **anticoagulant circulant** s'effectue en réalisant des tests de coagulation in vitro (TCA sensibilisé, test au venin de vipère Russell). La performance diagnostique est majorée en cas de réalisation de deux tests in vitro [75]. Les **IgM et IgG anti-beta2 GPI et**

anticardiolipides sont mis en évidence par la réalisation d'un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Un deuxième contrôle à 12 semaines, en cas de positivité, est nécessaire pour conclure au diagnostic de SAPL.

Pour les tests effectués par la technique ELISA, les résultats de dosage doivent être au minimum supérieurs à 40 unités ou au 99ème percentile.

La recherche de la mutation V617F du gène JAK 2 est effectuée par une PCR qualitative, avec une détection réalisée le plus souvent sur l'ADN génomique des polynucléaires du sang périphérique (amplification des fragments puis révélation du matériel génétique) [83].

1.4. Présentation du registre REMOTEV

Le service Hypertension et Maladies vasculaires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg conduit depuis octobre 2013 un registre observationnel prospectif intitulé REMOTEV, regroupant les patients ayant présenté un épisode de MTEV, et comprenant essentiellement des embolies pulmonaires [4,18,84]. Le registre compte jusqu'en février 2019 plus de 1500 patients.

Il collige notamment des caractéristiques démographiques, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires, le type de traitement administré, les modalités diagnostiques de l'événement thromboembolique veineux, des données biologiques à la présentation, les résultats du bilan étiologique lorsqu'il a été pratiqué. Un suivi téléphonique pendant 1 an est réalisé en recueillant les complications majeures (à savoir récurrence thromboembolique veineuse, hémorragie, événement cardiovasculaires majeurs ou décès) par des appels à 1, 3, 6 et 12 mois.

L'exploitation des données de ce registre nous aura permis d'analyser les pratiques de prescription d'un bilan de thrombophilie en soins courants, de déterminer l'incidence des thrombophilies dans une population hospitalière de MTEV, ainsi que l'incidence des

complications post-MTEV chez les patients présentant une thrombophilie constitutionnelle ou acquise.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de ce travail a été de déterminer la fréquence des thrombophilies héréditaires et acquises dans une population hospitalisée, non sélectionnée, de MTEV, prise en charge dans un service spécialisé dans la maladie thromboembolique veineuse en condition réelles de prescription.

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires ont été de :

- analyser les pratiques de réalisation d'un bilan de thrombophilie en soins courants
- évaluer les complications à 6 mois (récidive, décès, hémorragie, événements cardiovasculaires majeurs), dans le groupe de patients présentant une thrombophilie versus les patients indemnes de thrombophilie
- évaluer les complications à 6 mois (récidive, décès, hémorragie, événements cardiovasculaires majeurs), dans le groupe de patients présentant une thrombophilie versus les patients dont le status thrombophilique est inconnu

3. MATERIELS ET METHODES

3.1. Plan expérimental

Ce travail est une étude observationnelle, monocentrique, descriptive, prospective, en soins courants.

3.2. Population de l'étude

Les patients inclus dans l'étude ont présenté une embolie pulmonaire ayant justifié leur hospitalisation au sein du service Hypertension et maladies vasculaires des HUS. Les patients sur lesquels porte notre travail proviennent du registre REMOTEV.

3.2.1. Registre REMOTEV

Le registre monocentrique REMOTEV, actuellement en cours, a été débuté le 23 octobre 2013, et recense les patients ayant présenté une TVP et/ou une EP ayant nécessité leur hospitalisation à la phase aiguë au sein du service Hypertension artérielle, maladies vasculaires et pharmacologie clinique des HUS. Les patients ont été informés de la nature de l'étude, et ont donné un accord oral à leur participation, respectant les exigences formulées par le Comité d'Ethique des HUS. Les données ont été enregistrées dans un formulaire informatisé et anonymisé.

3.2.2. Critères d'éligibilité

Le travail effectué porte sur les patients inclus dans le registre REMOTEV entre le 23/10/2013 et le 1/11/18 (1495 patients).

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Etre âgé de 18 ans ou plus

- Avoir accepté de participer au registre REMOTEV
- Avoir présenté une embolie pulmonaire, dont le diagnostic a été confirmé par un examen d'imagerie validé (angioTDM thoracique ou scintigraphie pulmonaire)

Notre étude ne définissait pas de critères de non inclusion à la participation.

3.3. Variables recueillies à l'admission et au cours du suivi

Dans le cadre du registre, les données ont été recueillies à l'admission lors de l'hospitalisation au service de maladies vasculaires, puis à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois lors d'appels téléphoniques, ou de façon exceptionnelle en consultation. Dans le cadre de cette analyse, nous nous sommes intéressés uniquement au suivi à 6 mois.

Les variables recensées sont les suivantes :

A la phase aiguë

Données démographiques : date de naissance, âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC)

Données cliniques :

- Clinique présentée ayant conduit au diagnostic
- Type d'événement thromboembolique présenté lors de l'hospitalisation : EP +/- TVP
- Caractère provoqué ou non (facteurs déclenchants mineurs ou majeurs, transitoires ou persistants)
- Score PESI simplifié à l'admission
- ATCD de MTEV (personnels et familiaux), auto-immunité, anomalie du bilan de thrombophilie personnelle ou familiale, antécédents cardiovasculaires majeurs

- Facteurs de risque cardiovasculaires, présence d'un cancer actif diagnostiqué
- Pathologies pulmonaires chroniques
- Pathologies cardiaques à type de cardiopathie ischémique, rythmique, valvulaire

Données biologiques :

- Chez l'ensemble des patients inclus : D-dimères, BNP, troponine, clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft, thyroïdostimuline, groupe sanguin
- Bilan de thrombophilie effectué dans un groupe de patients lorsque sa réalisation était considérée comme pertinente par le prescripteur

Données pharmacologiques : traitement initial (anticoagulation, thrombolyse, thromboembolctomie, thromboaspiration), traitement de relai et durée préconisée

Au cours du suivi à 1, 3 et 6 mois

Les données ont été collectées par le biais d'entretiens téléphoniques, via des questions ouvertes, dans le cadre du registre REMOTEV, ou lors du suivi effectué en médecine de ville ou en consultation de suivi hospitalière.

Les événements recensés sont la récurrence d'événements thrombo-emboliques veineux depuis l'inclusion ; les hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives ; les événements cardiovasculaires majeurs. En cas de décès, les données ont été recueillies via le médecin généraliste.

Les critères de la Société Internationale de Thrombose et Hémostase (ISTH) ont été utilisés afin de classer les hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives. Le décès était considéré comme lié à une récurrence d'embolie pulmonaire si les autres causes de décès avaient été éliminées et que l'embolie pulmonaire ne pouvait être exclue.

Les évènements cardiovasculaires majeurs sont représentés par les infarctus du myocarde, l'AVC ischémique et les décès d'origine cardio-vasculaire non liés à l'embolie pulmonaire.

Au cours de notre étude, nous avons travaillé sur les données recueillies au cours des 6 premiers mois de suivi.

3.4. Diagnostic de thrombophilie

3.4.1. Bilan de thrombophilie à l'admission

Lors de l'hospitalisation initiale, certains patients ont bénéficié de la réalisation d'un bilan de thrombophilie, selon sa pertinence évaluée par le prescripteur.

Les différentes composantes du bilan de thrombophilie ayant été recensées dans le registre REMOTEV sont les suivantes :

- Mutations des facteurs II (gène de la prothrombine) et V (facteur V Leiden), sous forme homozygote ou hétérozygote : la recherche de ces mutations a été effectuée après information et recueil d'un consentement écrit signé par le patient
- Déficits en protéine C, S et en antithrombine
- Présence d'anticorps primaires du syndrome des anti-phospholipides : anticoagulant circulant, anticorps antibeta2-glycoprotéine1, anticorps anti-cardiolipines
- Résistance à la protéine C activée
- Homocystinurie/hyperhomocystéinémie/mutation du gène MHTFR
- Elévation du facteur VIII
- Mutation V617F du gène JAK2
- Association de plusieurs anomalies du bilan de thrombophilie

L'exhaustivité du bilan était laissée à l'appréciation du prescripteur, et était également influencée par le traitement anti-coagulant déjà débuté.

3.4.2. Diagnostic de confirmation

3.4.2.1. Anomalies du bilan de thrombophilie nécessitant un recontrôle

Au cours de notre travail, nous avons recensé les patients inclus dans le registre REMOTEV durant notre période d'étude présentant une anomalie du bilan de thrombophilie lorsque ce dernier avait été effectué au cours de l'hospitalisation.

Certains paramètres du bilan de thrombophilie nécessitent un recontrôle biologique à minimum 12 semaines suivant le dosage initial avant de pouvoir confirmer la présence de l'anomalie :

- Présence d'un anticoagulant circulant
- Présence d'anticorps anti beta2-glycoprotéines 1 et anticorps anti-cardiolipines
- Déficit en protéine C, S ou antithrombine

Les mutations génétiques (facteurs V, II, MHTFR, JAK 2) ne nécessitent pas de recontrôle.

3.4.2.2. Modalités de recontrôle

Nous avons recontacté d'une part les patients présentant une anomalie initiale du bilan de thrombophilie nécessitant un recontrôle, et d'autre part les patients avec anomalie initiale du bilan de thrombophilie dont certains paramètres pouvant ensuite influencer la conduite à tenir initialement décidée n'avaient pas été évalués initialement (correspondant aux déficits en protéine C, S, antithrombine, ainsi que les anticorps primaires du syndrome des anti-phospholipides).

Les patients présentant une thrombophilie connue avec un bilan effectué avant l'hospitalisation au service de médecine vasculaire n'étaient pas reconvoqués de façon systématique.

Ainsi, nous avons entrepris de recontacter :

- Les patients présentant un déficit initial en protéine C, S ou en anti-thrombine, ainsi qu'un anticorps du SAPL à un titre significatif, n'ayant pas été recontrôlé en ambulatoire ni lors d'une consultation de suivi en milieu hospitalier ; en cas de paramètre du bilan de thrombophilie manquant au bilan initial, parmi ceux cités précédemment (SAPL, déficits en protéine C, S et anti-thrombine), ce dernier était également dosé lors du recontrôle.
- Les patients présentant un bilan de thrombophilie partiel et justifiant de la réalisation d'un bilan de thrombophilie pour dosage des paramètres manquants au bilan initial parmi ceux cités précédemment

Les patients ont été recontactés par téléphone.

Lorsqu'ils déclaraient n'être plus traités par anticoagulant, et après obtention de leur accord, ils étaient revus en consultation au service des épreuves fonctionnelles non invasives de médecine vasculaire pour réalisation d'un dosage biologique par une infirmière du service, avec analyse au sein du laboratoire de biochimie des HUS.

Lorsqu'un traitement par AOD était en cours, ce dernier était relayé par une HBPM ou par fondaparinux.

Les patients sous RIVAROXABAN 20 mg par jour ou APIXABAN 5 mg deux fois par jour (correspondant aux doses curatives) ont bénéficié d'un relai par HBPM de type TINZAPARINE, en une injection sous-cutanée par jour à dose adaptée au poids corporel.

Les patients sous RIVAROXABAN 10 mg par jour ou APIXABAN 2.5 mg deux fois par jour (correspondant aux doses préventives) ont effectué un relai par FONDAPARINUX 2.5 mg , en une injection sous-cutanée par jour.

La durée du relai était de 5 jours en cas de recherche d'un anticoagulant circulant et du dosage de la protéine C ; de 7 jours lors du dosage de l'antithrombine et de la protéine S.

Les dosages des anticorps anti-cardiolipines et des anticorps antiB2-GP1 pouvaient être effectués sous AOD sans relai nécessaire.

En cas de traitement par AVK, un relai par HBPM pendant une durée de 6 semaines était nécessaire en cas de dosage la protéine S ; cette durée était réduite à 5 jours en cas de dosage de la protéine C. L'antithrombine 3 et l'anticoagulant circulant pouvaient être dosés sous AVK.

Les informations concernant les durées de relai nécessaires ont été obtenues après concertation avec le médecin hémostasien référant des HUS.

Chez les patientes enceintes, les dosages des protéines C et S n'ont pas été effectués.

Les ordonnances nécessaires au relai étaient soit envoyées par voie postale, soit remises au patient lors d'une consultation préalable aux EFNI.

Pour les patients ne souhaitant pas se déplacer au CHU, et en cas d'accord téléphonique, les ordonnances pour réalisation de la prise de sang dans un laboratoire ambulatoire, ainsi que les ordonnances nécessaires le cas échéant à la réalisation d'un relai du traitement anticoagulant (comprenant les prescriptions pour les injections sous-cutanées et la réalisation de l'injection par une infirmière si besoin) ont été adressées par voie postale au domicile du patient ou par mail.

Par ailleurs, les résultats des analyses génétiques (comprenant la mutation des facteurs V et II) effectuées au laboratoire des HUS au cours de l'hospitalisation en médecine vasculaire ont été récupérées après appel du laboratoire de génétique des HUS (non disponible sur le serveur de résultats informatiques car adressés directement au prescripteur initial), et envoyés par voie interne (fax ou courrier interne) au service de médecine vasculaire.

3.4.2.3. Tests biologiques

Les analyses biologiques initiales et celles effectuées sur les patients reconvoqués en consultation ont été réalisées au laboratoire de biochimie du site de Hautepierre des HUS.

Les tests permettant le dosage des protéines impliquées dans la coagulation ont été effectués sur un automate STA-R Evolution ou STA-R Max (Diagnostica Stago, France), exclusivement avec des kits Diagnostica Stago sauf mention contraire.

Le dosage de l'antithrombine III est effectué via la méthode anti IIa chromogénique (réactif STA Stachrom AT III).

Le dosage de la protéine S est réalisé par méthode chromométrique dérivée du TCA (réactif STA Staclot Protein S) ; celui de la protéine C avec le réactif STA Staclot Protein C.

La recherche d'un anticoagulant circulant est effectuée par techniques chromométriques. Pour le TCA, le STA PTT-A est employé ; pour l'indice de Rosner sont utilisés le Cryocheck pooled normal plasma (Cryo pep, France) et le STA PTT-A ; le temps de thromboplastine diluée est déterminé avec le STA Neoptimal ; le temps de venin de vipère est déterminé avec le STA Staclot DRVV Screen pour le dépistage et STA Staclot DRVV Confirm pour le test de confirmation.

La résistance à la protéine C activée est recherchée par technique chromométrique par l'automate APC Resistance (Technoclone, Allemagne).

Enfin, la PCR sera utilisée afin de déterminer la présence ou non de mutations au niveau des gènes codant pour les facteurs II et V.

3.5. Analyse statistique

Ce travail est une étude observationnelle et de ce fait aucun calcul de puissance n'a été effectué. L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle.

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque

variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile). Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk. Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives s'est faite soit avec un test du χ^2 soit avec un test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des tableaux croisés. Pour chaque variable, le rapport de cotes et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés. L'erreur de type I acceptée était un risque alpha de 5% que l'hypothèse nulle soit rejetée, soit une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

L'estimation de l'incidence a été réalisée avec la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur du $p < 0.05$ a été considérée statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Statistical Software Version 3.2.2 R Core Team (2015) et les packages "Rcmdr", "rms", "ggplot2", "lazyeval". (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

4. RESULTATS

4.1. Description de la population étudiée

4.1.1. Caractéristiques de la population à l'inclusion

Du 23/10/2013 au 01/11/2018, 1495 patients ont été jugés éligible à l'inclusion dans le registre REMOTEV. En excluant les diagnostics de MTEV infirmés après relecture des examens complémentaires (n=4), les patients ayant refusé de participer (n=54), les patients décédés avant de donner leur accord de participation à l'étude (n=3), les retraits de consentement au cours du suivi (n=15), les perdus de vue avant 6 mois (n=63), les sujets atteints d'un cancer actif connu au moment du diagnostic de MTEV (n=136) ou révélé par la MTEV (n=83), nous obtenons une cohorte de 1137 patients éligibles à notre étude (**Figure 3**).

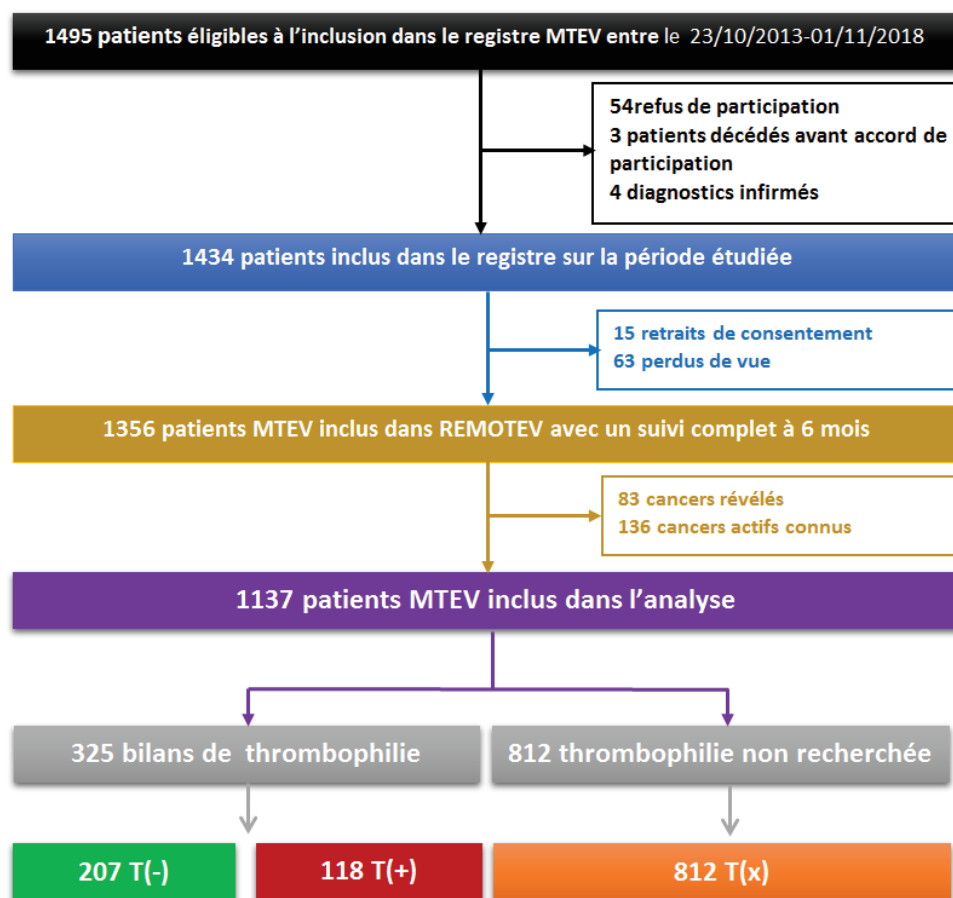


Figure 3. Diagramme de flux de l'étude montrant la sélection des patients

T (-) : absence de thrombophilie ; T(+) : présence d'une thrombophilie ; T(x) : status thrombophilique inconnu

Parmi ces 1137 patients, 812 n'avaient pas bénéficié de la recherche d'une anomalie sous-jacente de la coagulation et 325 ont eu au moins un test visant la recherche d'une thrombophilie congénitale ou acquise. Parmi eux, 118 soit 10,4% de l'effectif global et 36,3% des patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie étaient porteurs d'une anomalie de la coagulation. Ceci a permis de définir trois groupes :

- (1) Groupe 1 : patients porteurs d'une thrombophilie (n=118, 10,4%)
- (2) Groupe 2 : patients indemnes de thrombophilie (n=207, 18,2%)
- (3) Groupe 3 : patients dont le statut thrombophilique était inconnu (n=812, 71,4%)

Les caractéristiques à l'inclusion de la cohorte globale sont rapportées dans le **Tableau 1** selon le statut thrombophilique. L'âge moyen de la population victime de MTEV était de 64,2±18,7 ans. Les femmes représentaient 53,8 % de l'effectif. Les facteurs de risque cardiovasculaires recensés étaient les suivants : une HTA était présente chez 50,3% de la population, un tabagisme actif ou sévère chez 41,1%, une dyslipidémie chez 30,6%, un diabète chez 15,1% et une hérédité cardio- ou cérébro-vasculaire chez 4,5%. La distribution des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) était similaire chez les patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie ayant ou pas mené à la découverte d'une anomalie de l'hémostase (groupe 1 *versus* groupe 2). Cependant, on observait une plus forte prévalence des FRCV dans le groupe 3.

En ce qui concerne les facteurs de risque (FR) de MTEV majeurs transitoires nous n'observons pas de différences significative entre les groupes à l'exception du traitement hormonal qui était plus fréquent chez les patients des groupes 1 et 2. La seule caractéristique qui différencie les groupes 1 et 2 est constituée par la présence d'un antécédent de MTEV (56,8% dans le groupe des patients thrombophiles *versus* 25,6% chez les patients indemnes de thrombophilie, $p < 0,0001$).

Tableau 1. Description de la population à l'inclusion

Caractéristiques	Total (N=1137) m±sd/N(%)	Groupe 1 Thrombophilies (N=118) m±sd/N(%)	Groupe 2 Absence de thrombophilie (n=207) m±sd/N(%)	Groupe 3 Thrombophilie non recherchée (N=812) m±sd/N(%)	Groupe 1vs 2 P	Groupe 1 vs 3 p
Age	64,2±18,7	48,9±16,8	46±15,9	71,1±14,8	0,13	<0,0001
Sexe féminin	612 (53,8)	63 (53,4)	112 (54,1)	437 (53,8)	0,99	1
IMC	27,9±6,2	26,8±5,5	27,9±6,5	28,1±6,1	0,12	0,033
Antécédent de MTEV	376 (33,1)	67 (56,8)	53 (25,6)	256 (31,5)	<0,0001	<0,0001
Comorbidités						
CMI	60 (5,3)	2 (1,7)	2 (0,9)	56 (6,9)	0,96	0,047
AVC/AIT	75 (6,6)	1 (0,8)	3 (1,4)	71 (8,7)	1	0,0048
BPCO	58 (5,1)	7 (5,9)	4 (1,9)	47 (5,8)	0,11	1
DFGe MDRD<90ml/min/1,73m2	595 (52,4)	29 (24,6)	64 (30,9)	502 (61,9)	0,27	<0,0001
FA/flutter	69 (6,1)	3 (2,5)	3 (1,5)	63 (7,8)	0,78	0,061
FRCV						
HTA	572 (50,3)	31 (26,3)	47 (22,7)	494 (60,8)	0,55	<0,0001
Diabète	172 (15,1)	7 (5,9)	13 (6,3)	152 (18,7)	1	0,022
Dyslipidémie	348 (30,6)	21 (17,8)	33 (15,9)	294 (36,2)	0,78	0,0001
Tabagisme actif/sevré	454 (41,1)	58 (49,2)	1102 (49,5)	294 (37,7)	1	0,0009
Hérédité	51 (4,5)	3 (2,5)	13 (6,3)	35 (4,3)	0,21	0,51
FR de MTEV						
Fracture/chirurgie orthopédique	41 (3,6)	3 (2,5)	4 (1,9)	34 (4,2)	0,70	0,61
Chirurgie + anesthésie>30 min	87 (7,7)	8 (6,8)	9 (4,3)	70 (8,6)	0,44	0,59
Hospitalisation ICC/IRA	12 (1,1)	1 (0,8)	2 (0,9)	9 (1,1)	1	1
Traitement hormonal (THS, COC, FIV)	96 (8,5)	18 (15,3)	43 (20,9)	35 (4,3)	0,23	<0,0001
Evènement index						
EP±TVP	1001 (88)	98 (83,1)	178 (86)	725 (89,3)	0,58	0,068
TVP seule	136 (12)	20 (16,9)	29 (14)	87 (10,7)		
Sévérité de l'EP (N=1001)						
bas risque	488 (48,8)	69 (70,4)	112 (62,9)	307 (42,4)	0,37	<0,0001
risque intermédiaire bas	198 (19,8)	12 (12,2)	32 (18)	154 (21,2)		
risque intermédiaire haut	289 (28,9)	16 (16,3)	27 (15,2)	246 (33,9)		
haut risque	26 (2,5)	1 (1)	7 (3,9)	18 (2,5)		

Événement provoqué	386 (34,2)	43 (36,4)	80 (38,6)	263 (32,8)	0,78	0,50
Thrombo-lyse/aspiration/ectomie	29 (2,6)	2 (1,7)	11 (5,3)	16 (2)	0,14	1
Filtre cave	15 (1,3)	0	3 (1,4)	12 (1,5)	0,55	0,38
Traitement anticoagulant de sortie						
AOD	932 (82,1)	98 (83,8)	172 (83,1)	662 (81,6)	1	0,66
AVK	139 (12,2)	15 (12,8)	19 (9,2)	105 (12,9)	0,40	1
HBPM	52 (4,6)	3 (2,6)	14 (6,8)	35 (4,3)	0,73	0,16

AIT : accident ischémique transitoire ; AOD : anticoagulant oral direct ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVK : antivitamine K ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CMI : cardiopathie ischémique ; COC : contraception orale combinée ; DFG_e : débit de filtration glomérulaire estimé ; EP : embolie pulmonaire ; FIV : fertilisation in vitro ; FR : facteur(s) de risque ; FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HTA : hypertension artérielle ; ICC : insuffisance cardiaque congestive ; IRA : insuffisance respiratoire aigüe ; IMC : index de masse corporelle ; m : moyenne ; MRC : maladie rénale chronique ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; N : nombre ; sd : déviation standard ; THS : traitement hormonal substitutif ; TVP : thrombose veineuse profonde.

4.1.2. Traitement anticoagulant administré

A la sortie d'hospitalisation, la majorité des patients était traitée par AOD. En effet, 82,1% sujets bénéficiaient d'une anticoagulation par AOD ; 12,2% par AVK et 2,6% par héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Un traitement par thrombolyse, thrombo-aspiration ou thrombectomie avait été réalisé chez 29 patients, alors que la pose d'un filtre cave avait été effectuée chez 15 patients.

4.2. Fréquence des thrombophilies

Une recherche de thrombophilie a été effectuée chez 325 patients soit 28,6% de l'effectif. Cent dix-huit patients avaient une anomalie au bilan initial et/ou de confirmation. Ainsi nous comptons sur les diagnostics retenus 7 syndromes des anti-phospholipides, 6 déficits en antithrombine, 5 déficits en protéine C, 2 déficits en protéine S, 52 mutations du FV Leiden dont une homozygote, 19 mutations du FII dont 1 homozygote, 21 élévations du FVIII, 31 hyperhomocystéinémies, 2 mutations JAK2 (**Tableau 2**).

4.2.1. Thrombophilies héréditaires

Un déficit en ATIII a été retrouvé chez 6 patients sur 96 dosages effectués au total. Pour 3 patients un bilan initial montrait une réduction de l'ATIII mais un dosage de confirmation à distance de l'épisode thrombotique aigu n'a pas été réalisé.

Un déficit en protéine C a été retrouvé chez 2 patients sur 99 dosages effectués au total. Pour 2 patients, un bilan initial montrait une réduction de la protéine C mais un dosage de confirmation à distance de l'épisode thrombotique aigu n'a pas été réalisé.

Un déficit en protéine S a été retrouvé chez 5 patients sur 98 dosages effectués au total. Pour 12 patients, un bilan initial montrait une réduction de la protéine S mais un dosage de confirmation à distance de l'épisode thrombotique aigu n'a pas été réalisé.

4.2.2. Thrombophilies acquises

Un syndrome des antiphospholipides a été suspecté sur le dosage initial chez 28 patients et secondairement confirmé chez 7 patients. Pour 12 patients ayant un dosage initial suspect, les tests de confirmation n'ont pas été réalisés.

La mutation V617F du gène JAK2 était faiblement représentée dans cette cohorte (2 patients) du fait de l'exclusion des cancers actifs dont les syndromes myélo-prolifératifs.

4.3. Pertinence des bilans de thrombophilie

Parmi les patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie, 37% étaient réalisés chez des sujets ayant plus de 50 ans ou ayant présenté un épisode provoqué. Inversement, parmi les patients n'ayant pas bénéficié de ce bilan 4,3% en justifiaient.

Tableau 2. Résultats du bilan de thrombophilie

Anomalie	Phase aigüe : Dosages Pathologiques/Effectués N	A distance : Dosages Pathologiques/Effectués N	Anomalie confirmée/ Patients dépistés N	Anomalie suspectée et non confirmée/ Patients dépistés N
aPL	28/115	7/25	7/113	11/113
Dosage ATIII	16/86	6/23	6/96	3/96
Dosage protéine C	5/88	2/14	2/99	2/99
Dosage protéine S	21/90	5/18	5/98	12/98
RPCA (sans mutation FV recherchée)	31/65			
Mutation facteur V Leiden*	52/85 (1 homozygote)			
Mutation facteur II*	19/37 (1 homozygote)			
Mutation V617F du gène JAK2	2/22			
FVIII	21/27			
Homocystéine	31/83			

42 patients avec dosage de RPCA ont une recherche de la mutation FV et pour 25 la mutation du FV était présente
(16 vrais négatifs ; 21 vrais positifs ; 4 faux négatifs ; 1 faux positif)

aPL : anticorps antiphospholipides ; ATIII : antithrombine (III) ; FVIII : facteur VIII ; N : nombre ; RPCA : résistance à la protéine C activée

4.4. Complications à 6 mois

Au cours des 6 premiers mois suivant l'épisode index, 89 patients ont présenté au moins un événement à type de récurrence thromboembolique, hémorragie majeure ou décès (**Tableau 4, Figure 4**).

4.4.1. Décès

Sur la période de suivi analysée, 46 patients sont décédés : 1 (0,8%) dans le groupe des patients porteurs d'une thrombophilie, 2 (0,96%) dans le groupe des patients sans thrombophilie et 43 (5,3%) dans le groupe des patients sans thrombophilie recherchée. Il n'existait pas de différence significative entre les différents groupes mais on notait une tendance vers un risque de décès plus important dans le groupe des patients dont le statut thrombophilique était inconnu.

4.4.2. Récidive thromboembolique veineuse

Sur la période de suivi analysée, 22 patients ont présenté une récurrence thromboembolique : 1 (0,8%) dans le groupe des patients porteurs d'une thrombophilie, 4 (1,9%) dans le groupe des patients sans thrombophilie et 17 (2,1%) dans le groupe des patients sans thrombophilie recherchée. Il n'existait pas de différence significative entre les différents groupes en termes de risque de récurrence à 6 mois.

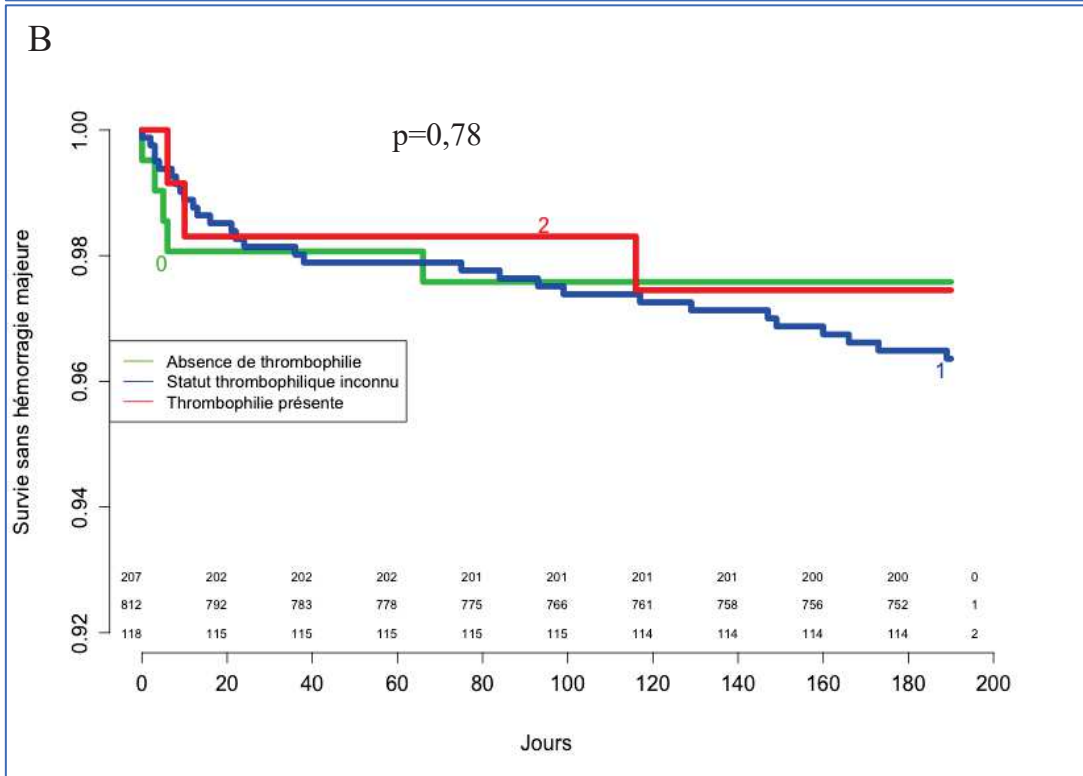
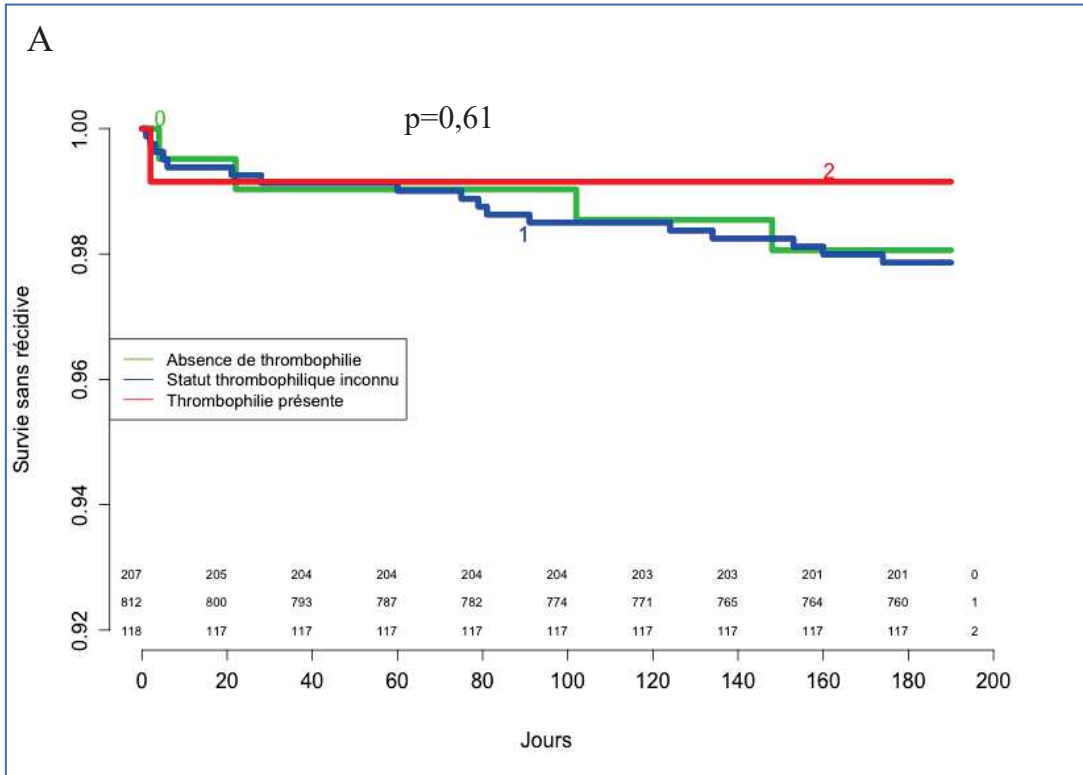
4.4.3. Hémorragie majeure

Sur la période de suivi analysée, 37 (3,3%) patients ont présenté une hémorragie majeure : 3 (2,5%) dans le groupe des patients porteurs d'une thrombophilie, 5 (2,4%) dans le groupe des patients sans thrombophilie et 32 (3,9%) dans le groupe des patients sans thrombophilie recherchée. Il n'existait pas de différence significative entre les différents groupes en termes de risque d'hémorragie majeure à 6 mois.

Tableau 3. Complications survenant au cours du suivi à 6 mois selon le statut thrombophilique

Caractéristiques	Total	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 1vs 2	Groupe 1 vs 3
	(N=1137) N(%)	Thrombophilies (N=118) N(%)	Absence de thrombophilie (n=207) N(%)	Thrombophilie non recherchée (N=812) N(%)	p	p
Décès	46 (4,04)	1 (0,8)	2 (0,96)	43 (5,3)	0,91	0,06
Récidive	22 (1,9)	1 (0,8)	4 (1,9)	17 (2,1)	0,46	0,36
Hémorragie majeure	37 (3,3)	3 (2,5)	5 (2,4)	32 (3,9)	0,95	0,56
Critère composite récidive et/ou hémorragie et/ou décès	89 (7,8)	12 (10,1)	21 (10,1)	56 (6,9)	0,99	0,80

N : nombre ; vs : versus



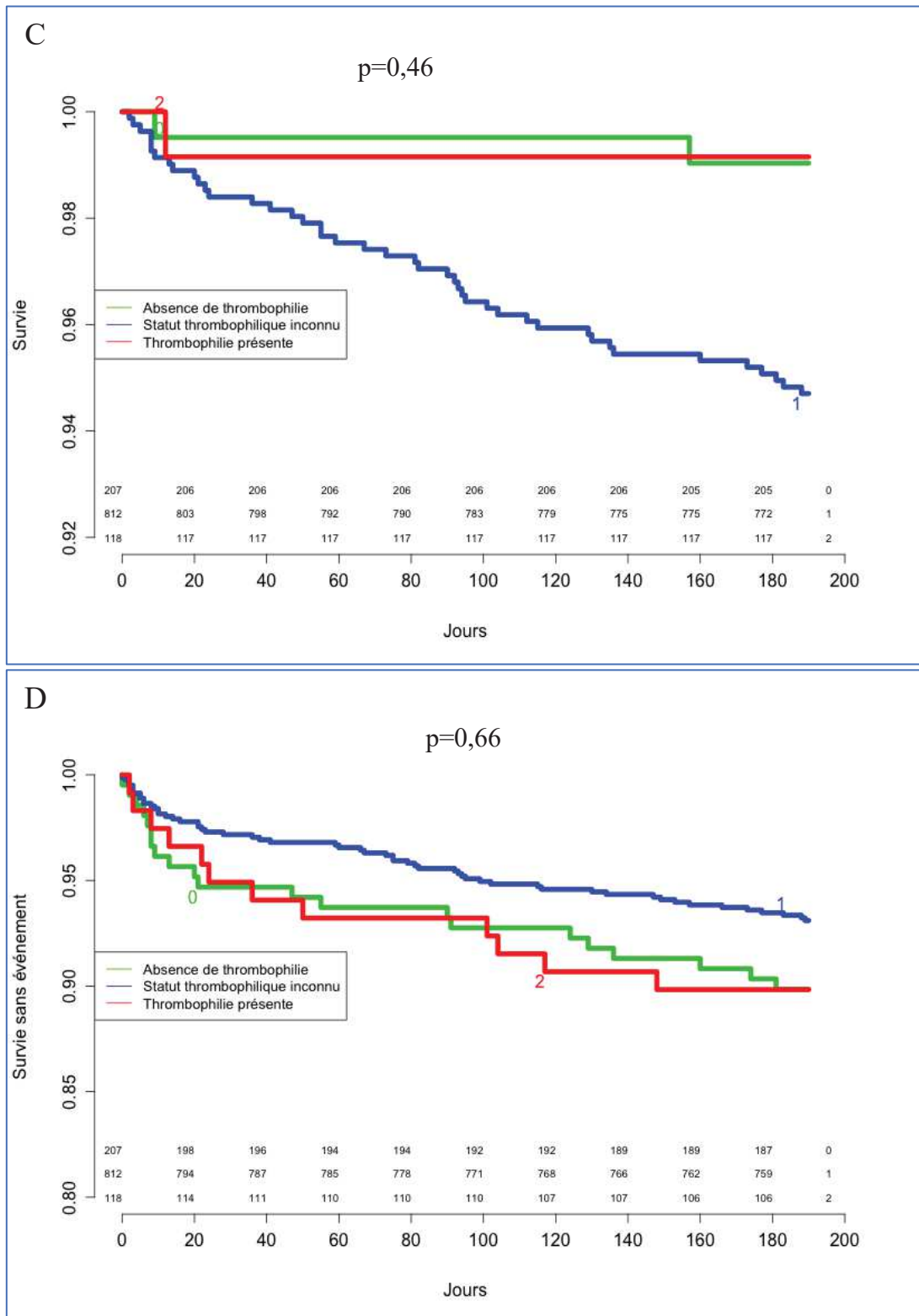


Figure 4. Courbes Kaplan Meier représentant la survie sans récurrence (A), sans hémorragie majeure (B), la mortalité (C) et la survie sans événement du critère composite réunissant décès hémorragie majeure et récurrence (D), selon le statut thrombophilique.

5. DISCUSSION

5.1. Incidence des thrombophilies en conditions réelles de prescription

Dans notre étude, la fréquence des thrombophilies au sein de la population victime de MTEV faisant l'objet d'une recherche de thrombophilie a été de 36%, soit 10% de l'effectif global.

Cette proportion est en accord avec celles mentionnés dans d'autres travaux, notamment celui publié par De Stefano *et al.*, retrouvant une fréquence des thrombophilies héréditaires parmi les patients présentant une manifestation de MTEV et ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie estimée à environ 40% [85].

Au sein des différents sous-groupes analysés dans notre étude, les différentes fréquences retrouvées sont comparables à celles traditionnellement retrouvées dans la littérature. Les thrombophilies recensées sont, par ordre de fréquence, la mutation du FV, du FII, le SAPL, le déficit en antithrombine, en protéine S et protéine C.

Les travaux de Bauer *et al.* retrouvent des fréquences comparables pour différents types de thrombophilie au sein de la population ayant présenté au moins un épisode de MTEV, avec toutefois une inversion avec une prévalence du déficit en antithrombine inférieure à celle du déficit en protéine C (de l'ordre 11,6 % pour le FVL ; 6,2 % pour la mutation du gène de la prothrombine. ; de 1,1% pour l'antithrombine ; 2,7% pour la protéine C ; 1,1% pour la protéine S ; de 1,1% pour l'antithrombine) [79].

La fréquence des thrombophilies héréditaires ou acquises reste néanmoins un paramètre difficile à évaluer en soins courants, puisque son estimation reste influencée par les conditions locales de prescription des bilans de thrombophilie.

Notre étude a également permis de mettre en évidence des facteurs significativement associés à la recherche d'une thrombophilie héréditaire ou acquise. Le jeune âge était en effet fortement corrélé à la réalisation d'un bilan de thrombophilie ce qui est en accord avec les

recommandations. Cependant, au sein du groupe des patients dépistés, il n'existait pas de différence entre les patients s'avérant porteur d'une anomalie et ceux indemnes. La prévalence significativement plus importante des antécédents de MTEV chez les patients thrombophiles témoignent de la précocité des événements thrombotiques et leur caractère récidivant chez ces patients.

Plusieurs travaux menés par De Stefano *et al.* ont en effet montré que le premier épisode thromboembolique veineux au sein de la population thrombophile survient à un âge inférieur à 45 ans [86,87]. De plus, selon une étude menée par Junker *et al.*, la prévalence des thrombophilies est beaucoup plus importante au sein d'une population victime de MTEV âgée de moins de 18 ans, versus une population constituée de patients plus âgés [88].

Les données disponibles dans la littérature sont peu nombreuses concernant d'autres caractéristiques significativement associées à la population thrombophile. Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence d'autres caractéristiques associées à la présence d'une thrombophilie sous-jacente.

5.2. Bilans de thrombophilie réalisés à la phase aiguë de l'épisode thrombotique

Dans notre étude, la prévalence des anomalies de l'hémostase dans la population victime de MTEV ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie était de 36%. Parmi les bilans de thrombophilie réalisés, 37% n'étaient pas indiqués, selon les recommandations nationales en vigueur [2]. A l'inverse, parmi les patients n'ayant pas bénéficié d'un bilan de thrombophilie, 4,3 % relevaient d'une indication. Il est cependant à noter que les recommandations antérieures aux Recommandations multi-sociétés de 2019 et s'appliquant donc à notre population, n'avaient pas été actualisées depuis 2008 et suggéraient la réalisation d'un bilan de thrombophilie chez tous les patients ayant présenté un épisode de MTEV non provoqué avant l'âge de 60 ans [89].

D'autres hypothèses sont possibles pour expliquer une certaine sur-prescription des bilans de thrombophilie. En effet, les différents dosages en vue de rechercher une thrombophilie n'ont pas été prescrits selon une procédure standardisée.

Tout d'abord, certains bilans étaient prescrits bien que l'âge du patient soit supérieur à 60 ans (20% des patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie).

De plus, le bilan n'était pas toujours réalisé de façon exhaustive. Cela pouvait être en lien avec les conditions d'exercice du prescripteur (médecin de garde en cardiologie ou aux urgences non spécialisé en médecine vasculaire), mais également avec le traitement anticoagulant déjà débuté ne permettant pas certains dosages spécifiques.

Au sein du service Hypertension et maladies vasculaires, un protocole de prescription du bilan de thrombophilie dans le logiciel de prescription a été mis en place afin de faciliter la prescription des différents dosages et rationaliser les dosages réalisés.

De plus, les résultats d'un bilan de thrombophilie sont influencés par différents facteurs, physiologiques ou pathologiques, ainsi que par la thérapeutique anticoagulante administrée au patient.

En premier lieu, les dosages des protéines C, S et de l'antithrombine ne sont pas interprétables à la phase aiguë d'un événement de MTEV.

En second lieu, certains dosages peuvent avoir été prescrits par excès, lorsqu'une thérapeutique par anticoagulants (AVK ou AOD) avait déjà débutée, interférant ainsi avec les dosages de protéine C, S et de l'antithrombine et l'anticoagulant circulant.

Certains facteurs physiologiques peuvent également interférer avec les résultats.

Les interférences décrites justifient ainsi une prescription maîtrisée par le médecin demandeur, sous peine d'obtention de résultats difficilement interprétables.

Sur le plan international, aucune recommandation validée concernant les conditions de prescription du bilan de thrombophilie lors de la survenue de MTEV n'a été publiée,

impliquant la nécessité de s'interroger sur les intérêts clinique et thérapeutique découlant de la prescription d'un tel bilan. Les recommandations des différentes sociétés savantes ne sont pas homogènes [81]. Pour exemple, l'ACCP (American College of Chest Physicians) n'a pas édité de recommandations au sujet de la thrombophilie lors de sa 9^{ème} édition concernant les thérapies anticoagulantes [37]; la société américaine d'hématologie, en 2013, recommandait simplement de ne pas prescrire de bilan de thrombophilie chez les patients présentant des facteurs de risque transitoires majeurs [90].

Afin de permettre une prescription standardisée des bilans de thrombophilie, quel que soient la fonction et le lieu d'exercice des prescripteurs, les recommandations nationales multi-sociétés concernant leur indication ont été mises à jour en 2019 [2].

Au sein du service Hypertension et maladies vasculaires, un protocole de prescription du bilan de thrombophilie dans le logiciel de prescription a été mis en place afin de faciliter la prescription des différents dosages, afin de faciliter une standardisation des pratiques.

5.3. Bilans de thrombophilies réalisés à distance de l'épisode thrombotique

Dans notre étude, la majorité des dosages sanguins initiaux ont été effectués au sein du laboratoire de biochimie du site de Hautepierre des HUS. Seule une minorité de patients avaient déjà bénéficié d'un bilan de thrombophilie effectué dans un laboratoire en ambulatoire, permettant une relative homogénéité de la réalisation pratique des dosages.

Concernant les recontrôles, nous avons reconvoqué les patients en consultation de médecine vasculaire afin que la réalisation du dosage soit effectuée directement au sein du laboratoire des HUS. Cela a également permis de s'assurer de la réalisation effective du dosage biologique.

Certains patients avaient toutefois déjà bénéficié d'un recontrôle en ambulatoire ; d'autres patients ne pouvant se rendre à la reconvoication en raison d'un éloignement géographique,

ont effectué les dosages complémentaires dans un laboratoire différent. Ces situations sont néanmoins minoritaires au sein de notre étude.

En effet, les modalités pratiques de réalisation des dosages biologiques ne correspondent pas à une procédure standardisée d'un laboratoire à l'autre. Les techniques de dosage des anticorps du SAPL, de la protéine C et de la protéine S peuvent en effet être différentes d'un laboratoire à l'autre. Par ailleurs, certains dosages sont réalisables sous certaines conditions au sein des HUS, ce qui n'est pas retrouvé en systématique dans les autres laboratoires de biologie (cas de l'anticoagulant circulant pouvant être dosé sous HBPM aux HUS).

Avant la réalisation du dosage biologique, il a toutefois été vérifié par l'interrogatoire que les patients ne présentaient pas une condition particulière susceptible d'interférer avec l'interprétation du dosage biologique (grossesse, insuffisance hépatique sévère...).

Lorsque les patients étaient traités par anticoagulation à dose curative, nous avons introduit un relai par TINZAPARINE à dose adaptée au poids corporel, afin d'optimiser l'observance et le confort du patient avec une seule injection par jour à effectuer (à noter le choix d'une patiente d'utilisation préférentielle de l'ENOXAPARINE en raison d'un traitement antérieur par cette molécule).

En cas de traitement par anticoagulation à dose préventive, le FONDAPARINUX a été employé, préférentiellement à une HBPM, car il n'existe pas de cas de TIH décrit dans la littérature lors de l'emploi de cette molécule (trois cas dits « TIH like », confirmant le caractère exceptionnel de survenue de ce type d'évènement).

Les résultats des recherches des mutations du facteur V Leiden et du facteur II de la prothrombine ont été récupérés, lorsque ces dernières avaient été demandées au cours de l'hospitalisation. Cependant, lorsque ces recherches n'avaient pas été réalisées et que le patient était reconvoqué pour d'autres paramètres du bilan de thrombophilie, nous n'avons pas

réalisé de recherche de mutation. En effet, il s'agit d'analyses coûteuses n'apportant pas de modification de la stratégie thérapeutique [91,92].

5.4. Impact des résultats du bilan de thrombophilie sur la prise en charge thérapeutique

Bien que certaines études retrouvent des résultats contradictoires, la majorité des résultats obtenus par des études récentes ne montre pas de sur-risque de récurrence thromboembolique chez les porteurs d'une mutation du facteur II à l'état hétérozygote [93], ni chez ceux porteurs d'une mutation du facteur V à l'état hétérozygote par rapport aux patients indemnes [94].

Il est donc possible que notre travail suggère une légère sous-estimation de la prévalence des mutations des facteurs V Leiden et de la prothrombine au sein de la population thrombophile (patients recontrôlés pour d'autres anomalies de la coagulation).

Cependant, ceux porteurs d'une double hétérozygotie pour le facteur II et le facteur V, d'une hétérozygotie pour le facteur II ou d'une mutation homozygote pour le gène de la prothrombine présentaient un risque de récurrence majoré par rapport à ceux non porteurs de mutations [95,96].

Le SAPL, thrombophilie acquise constitue une exception à ces constatations car le risque thrombotique associé au SAPL est élevé et bien documenté et augmente avec le profil biologique du SAPL. En effet, la triple positivité (présence d'un anticoagulant circulant, positivité des anticorps anti-cardiolipines et anti-B2GP1) est associée à un haut risque de récurrence thrombotique [97]. La mise en évidence d'un SAPL impacte le choix de l'anticoagulant et la durée de l'anticoagulation.

Par ailleurs, bien que l'homocystéine soit parfois dosée dans le cadre de bilans de thrombophilie, plusieurs études n'ont pas retrouvé d'association significative entre une

hyperhomocystéinémie et la récurrence de MTEV [98]. De plus, le dosage de l'homocystéine n'est pas indiqué par les recommandations de bonne pratique de 2019 [2]. Nous n'avons par conséquent pas effectué de contrôle du dosage de l'homocystéine lorsque celle-ci était pathologique ou non dosée au bilan initial. Nous nous sommes par conséquent limités au recontrôle des thrombophilies responsables d'un risque thrombotique important (SAPL, déficit en antithrombine, déficit en protéine C et S).

5.5. Pertinence de la recherche d'une thrombophilie

Les données actuelles de la littérature ne recommandent pas, au sein de la population victime de MTEV, une conduite à tenir thérapeutique clairement définie en fonction de la présence d'une anomalie du bilan de thrombophilie.

Certains travaux ont toutefois démontré qu'en présence d'un facteur de risque transitoire majeur, l'existence d'une thrombophilie ne modifie pas le risque de récurrence [99,100]. Cela est à considérer d'autant plus que certains travaux suggèrent qu'environ la moitié des événements thromboemboliques veineux surviennent en présence d'un facteur de risque [86,101].

Par ailleurs, en cas de survenue d'épisode thrombo-embolique veineux en contexte de maladie néoplasique, la prise en charge thérapeutique sera déterminée par l'évolution du cancer, sans que la présence ou non d'une thrombophilie n'influence la durée du traitement anticoagulant [102,103]. Pour cette raison, nous avons exclu de notre étude les patients porteurs d'une néoplasie.

Enfin, les travaux réalisés par De Stefano *et al.* laissent supposer que la pénétrance de MTEV est très variable au sein d'une population thrombophile, en étant toutefois largement influencée par l'histoire familiale de MTEV [104].

Ces différentes données suggèrent ainsi que le diagnostic de thrombophilie ne constitue en aucun cas un facteur à prendre en compte isolément dans la prise en charge et le suivi ultérieur de la population victime de MTEV, mais qu'il est toutefois à prendre en considération en association avec d'autres critères.

Notre étude renforce ainsi les données de la littérature concernant l'inutilité d'une recherche systématique de thrombophilie face à un épisode thromboembolique.

Par ailleurs, les recommandations actuelles ne suggèrent pas une modification du type ni de la dose du traitement anticoagulant en présence d'une thrombophilie [105,106].

Néanmoins, la recherche d'une thrombophilie, en pratique courante, se justifie en cas d'influence sur la décision thérapeutique ultérieure, à savoir la poursuite ou non de l'anticoagulation, en particulier chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque de récurrence identifiés ni de néoplasie active ou éventuellement dans la perspective d'une grossesse [106].

5.6. Thrombophilie et risque de complication

Dans le groupe de patients porteurs d'une thrombophilie, le risque de survenue de récurrence de MTEV était comparable par rapport au groupe de patients indemnes de thrombophilie ou dont le statut thrombophilique était inconnu.

Cela est néanmoins à nuancer en fonction du type de thrombophilie.

En effet, l'analyse en sous-groupe retrouve un nombre de récurrence non supérieur chez les patients porteurs d'une mutation hétérozygote du facteur V Leiden ou du facteur II, ce qui est cohérent avec les résultats publiés dans d'autres études [107].

Un risque de récurrence de MTEV supérieur a néanmoins été démontré dans d'autres études chez les patients présentant un déficit congénital en antithrombine, en protéine C et en protéine S [87].

A l'inverse, notre travail a montré que les patients porteurs d'un SAPL sont plus à risque de récurrence de MTEV par rapport aux sujets qui ne le présentent pas.

L'étude randomisée PADIS-PE a démontré des résultats similaires avec la mise en évidence du SAPL comme facteur de risque prédictif indépendant de récurrence [108].

Les nouvelles recommandations EULAR publiées en 2019 tiennent d'ailleurs compte du risque de récurrence majoré en préconisant un traitement par AVK au long cours chez les patients présentant un SAPL et un ATCD de premier épisode de MTEV [78].

Le risque thrombotique en présence d'un SAPL est toutefois modulé en fonction de certains critères cliniques et biologiques, définis dans le score des antiphospholipides ou encore le score GAPSS [109,110].

Une étude publiée en 2018 par Pengo *et al.* s'est d'ailleurs intéressée spécifiquement aux patients dits triple positifs, révélant un risque de récurrence supérieur par rapport aux autres profils de patients présentant un SAPL[97].

Le SAPL et le déficit en antithrombine (en cas de premier épisode MTEV non provoquée par un facteur transitoire majeur) sont d'ailleurs considérés comme des critères conférant un risque de récurrence élevé dans les recommandations nationales inter-sociétés de 2019 [2].

Dans notre étude, le faible effectif de patients avec un avec les résultats d'autres études publiées en mai 2019, avec une hiérarchisation du risque de récurrence de MTEV au sein des patients présentant un SAPL. En effet, les patients les plus à risque de récurrence de MTEV sont les triple positifs (présence des trois anticorps).

Le nombre d'hémorragies majeures n'est pas significativement différent entre les trois groupes de patients étudiés dans notre travail.

Selon la littérature, le risque annuel de survenue d'une complication hémorragique chez les patients traités par anticoagulation curative au long cours est compris entre 1 et 3% [111,112].

Tzoran *et al.* ont montré que les patients porteurs d'une mutation du facteur V Leiden présentent un risque de saignement majeur diminué par deux, et un risque de saignement mineur similaire par rapport à ceux indemnes de la mutation, lors d'un traitement par anticoagulant. Les patients porteurs d'une mutation du facteur II présentent un risque hémorragique comparable par rapport aux autres patients [113].

La survenue de décès n'était pas différente entre les trois groupes comparés.

L'étude EPCOT a démontré la non association entre un sur-risque de mortalité et la présence d'une thrombophilie (déficit en protéines C et S, antithrombine et mutation du facteur V Leiden) [114].

D'autres études ont montré la non-association entre la présence d'une mutation hétérozygote pour le facteur V Leiden et une augmentation de la mortalité, même en présence d'un antécédent personnel de MTEV [115].

La survenue d'évènements cardiovasculaires de type infarctus du myocarde ou AVC n'a pas fait l'objet de cette étude bien que ces événements soient recueillis dans le cadre du registre REMOTEV. Dans la littérature on retrouve une association entre thrombophilie et événements artériels. En effet, Milgrom *et al.* ont mis en évidence un sur-risque de maladie cardiovasculaire prématurée (sujets âgés de moins de 45 ans) (infarctus du myocarde, pontages coronariens, angioplasties coronariennes) chez les patients porteurs d'une thrombophilie [116]. L'étude de Glueck *et al.* (*Glueck, 17656328*) révélait également une anomalie du bilan de thrombophilie significativement plus fréquente en cas de survenue de thrombose artérielle avant l'âge de 45 ans [117]. Enfin, les travaux de Mahmoodi *et al.* retrouvaient une association significative entre les thrombophilies et les thromboses artérielles, et ce d'autant plus en cas de présence conjointe de facteurs de risque cardiovasculaires [118].

Compte tenu d'un traitement majoritaire par AOD, une analyse comparative des complications à 6 mois entre le traitement par AOD et l'anticoagulation standard n'était pas pertinente. En effet, Elsebaie *et al.*, ont montré un risque de récurrence de MTEV et de complications hémorragiques similaires chez les patients présentant une thrombophilie et traités par AOD ou AVK (différents AOD, mis à part l'apixaban, ont été utilisés dans cette étude ; il est à noter néanmoins que ce travail ne prend pas en compte les profils de SAPL à haut risque) [119].

Notre travail suggère ainsi que la présence d'une thrombophilie n'était pas corrélée de façon significative au pronostic précoce.

Points forts et limites

Notre étude, en raison de son caractère monocentrique et observationnel, comporte certaines limites.

Néanmoins, la stratégie de recrutement des patients a permis un recueil exhaustif, sans critère de sélection. Le registre REMOTEV reflète de plus le profil de patients atteints de MTEV dans « la vraie vie », avec un taux élevé de recrutement et de suivi.

Par ailleurs, de par la durée de suivi et le nombre important de patients inclus dans le registre REMOTEV, notre étude a permis de produire des résultats significatifs, et ce malgré le fait que les thrombophilies correspondent à des pathologies rares.

De plus, la majorité des recontrôles de bilan de thrombophilie ont été effectués au laboratoire des HUS après une reconvoction en consultation de médecine vasculaire, permettant une homogénéité des conditions de réalisation des dosages biologiques.

Le recontrôle des thrombophilies n'a néanmoins pas pu être effectué chez tous les patients recontactés, principalement en raison d'un refus du relai du traitement anticoagulant oral par HBPM pouvant atteindre 6 semaines avant d'effectuer les dosages non réalisés initialement (crainte des injections, contraintes professionnelles ne permettant pas le passage systématique d'une IDE), mais également lorsque les résultats des nouveaux dosages seraient sans impact sur la prise en charge thérapeutique (patient déjà traité par anticoagulation au long cours en raison d'autres facteurs de risque de MTEV).

Par ailleurs, certains dosages (protéines C et S) n'ont pu être recontrôlés chez deux patientes enceintes au moment de l'appel téléphonique.

Perspectives

Notre étude, en analysant les pratiques de prescription d'un bilan de thrombophilie en soins courants, a permis de mettre en évidence des hétérogénéités de prescription au sein des HUS.

Afin de favoriser une homogénéisation de prescription, en accord avec les recommandations nationales en vigueur, un protocole standardisé concernant le bilan de thrombophilie est disponible sur le logiciel informatique de prescription utilisé aux HUS. Il a pour objectif de cibler les dosages adéquats en évitant des analyses coûteuses et n'apportant aucun bénéfice thérapeutique pour le patient.

Concernant les contrôles biologiques nécessaires avant de pouvoir poser le diagnostic de thrombophilie de façon formelle, il est indispensable de faire systématiquement mention de la présence d'une anomalie de la coagulation dans la lettre de sortie d'hospitalisation, afin la nécessité d'un recontrôle biologique (dans des conditions particulières, notamment avec un relai adapté du traitement anticoagulant), afin que le médecin vasculaire ou le médecin généraliste qui seront amenés à prendre en charge le malade par la suite puissent être vigilants à effectuer le dosage de contrôle. Ces derniers ne sont pas encore effectués de manière systématique puisqu'il a été nécessaire de reconvoquer certains patients pour les effectuer.

La reconvoication des patients en consultation de médecine vasculaire, avec une date de rendez-vous fixée dès la sortie de l'hospitalisation et remise au patient, peut également favoriser la réalisation effective des bilans de contrôle.

Le défaut de contrôle biologique effectué après la sortie d'hospitalisation peut suggérer un défaut d'information sur l'intérêt et les conditions de réalisation de tels dosages au niveau de la médecine de ville.

Par ailleurs, notre travail suggère que la présence d'une thrombophilie n'est pas corrélée de façon significative au pronostic précoce chez les patients présentant un ETEV.

Néanmoins, bien que certains éléments isolés du bilan de thrombophilie ne soient pas associés à une augmentation significative du risque de complications, la présence conjointe d'autres paramètres pourrait justifier d'une prise en charge ou une surveillance particulière après la survenue d'un premier épisode de MTEV. Selon une étude Vossen *et al.*, les individus de sexe masculin avec un déficit en anticoagulant naturel ou présentant de multiples déficits, ainsi que les femmes avec un déficit en antithrombine, seraient plus à risque de récurrence de MTEV [120].

Il pourrait ainsi être justifié d'incorporer ce paramètre dans des scores évaluant le risque de survenue de récurrence chez les patients présentant un épisode non provoqué de MTEV, afin d'adapter au mieux la thérapeutique anticoagulante. En effet, le DASH score (incluant l'âge, le taux de D-Dimères, le sexe, le statut hormonal) le VIENNA score ou encore le score HERDOO 2 (basé sur la présence d'un syndrome post-thrombotique, d'une obésité, d'un taux de D-dimères élevé et d'un âge élevé) n'incorporent pas ce paramètre [29,121,122].

La prise en compte des thrombophilies pourrait ainsi permettre, dans des cas bien déterminés, de cibler les patients justifiant d'une surveillance ou d'une prise en charge particulière au long cours.

De plus, il est à noter que notre étude propose un suivi s'étendant jusqu'à 6 mois après la survenue de l'ETEVE. Une durée observationnelle supérieure permettrait de rendre compte si la présence d'une thrombophilie influence de façon significative la survenue de complications tardives de la MTEV.

Par ailleurs, la réalisation d'essais cliniques randomisés pourrait permettre de déterminer l'impact en conditions réelles d'un diagnostic de thrombophilie dans l'évolution et la prise en charge thérapeutique au sein de la population victime de MTEV.

Au vu de la rareté de certains types de thrombophilie au sein de la population ayant présenté

un épisode de MTEV, il pourrait également être intéressant de mener des études observationnelles sur des groupes homogènes de patients afin de produire des résultats significatifs sur les complications de la MTEV chez ce type de patients. Les recommandations EULAR sur le SAPL publiées en 2019 soulignent en effet la difficulté de réalisation d'essais randomisés portant sur ce type de maladies rares avec une présentation clinique parfois grave [78].

6. CONCLUSIONS

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupant thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) reconnaît des facteurs favorisants extrinsèques (chirurgie, contraception, immobilisation etc) et intrinsèques (anomalies congénitales ou acquises de la coagulation). Ces anomalies procoagulantes de l'hémostase sont réunies sous le terme générique de « thrombophilie ». Leur participation dans la genèse d'un processus thromboembolique veineux varie selon le type d'anomalie. Ainsi, les mutations G20210A du facteur II et G1691A du facteur V et les déficits en protéines C et S constituent des thrombophilies à risque modéré, contrairement au syndrome des antiphospholipides (SAPL) et au déficit en antithrombine qui reconnaissent un haut risque thrombotique. D'autres anomalies ont été décrites (élévation du FVIII, hyperhomocystéinémie, mutation MTHFR), mais leur implication est jugée faible et leur rôle prothrombotique controversé.

La prévalence d'une anomalie de la coagulation dans notre population était de 10%. Cependant, la prévalence dans la population ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie (n=325, 28,5% de l'effectif global) était de 36%. Parmi les bilans de thrombophilie réalisés, 37% n'étaient pas indiqués. Inversement, parmi les patients n'ayant pas bénéficié d'un bilan de thrombophilie, 4,3% relevaient d'une indication. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées étaient la mutation du FV (16,3%), la mutation du FII (5,8%), le SAPL (2,2%), le déficit en antithrombine (1,8%), le déficit en protéine S (1,2%) et le déficit en protéine C (0,6%). La recherche d'une thrombophilie, mais pas son objectivation était plus souvent corrélée au jeune âge et à la sévérité de l'embolie pulmonaire. La présence d'une thrombophilie n'était pas associée au pronostic précoce, car nous n'avons pas observé de sur-risque de décès, de récurrence ou d'hémorragie majeure au cours des 6 premiers mois suivant l'épisode index chez les patients porteur d'une thrombophilie versus les patients indemnes de thrombophilies ou dont le statut thrombophilique était inconnu.

VU

Strasbourg, le 09 septembre 2019

Le président du Jury de Thèse

Professeur Dominique STEPHAN



VU et approuvé

Strasbourg, le 08 OCT. 2019....

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



7. REFERENCES

1. Weitz JI. Pulmonary embolism. In Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. Philadelphia, PA :Elsevier ;2011.
2. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev. Mal. Respir.* 2019;36:249-83.
3. Montagnana M, Lippi G, Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ 2017;1646:113-35.
4. Gaertner S, Cordeanu E-M, Nouri S, Faller A-M, Frantz A-S, Mirea C, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): Analysis of 6-month outcomes. *Int. J. Cardiol.* 2017;226:103-9.
5. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb. Haemost.* 2016;116:967-74.
6. Olie V, Chin F, Peretti CD. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. [/data/revues/03980499/v38i5/S0398049913002254/](https://www.em-consulte.com/en/article/842813) [Internet] 2013 [cité 2019 mai 30]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/842813>
7. Virchow R, livre 34 article AT. Virchow R. Phlogose und Thrombose in Gefasssystem. In: Virchow R, ed *Gessamelte Abhandlungen Zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt, Germany : Von Meidiger Sohn ; 1856 :458—636.
8. Abdessalem Hamed. Résistance de cible aux antivitamines K : Analyses des conséquences catalytiques de différentes mutations de VKORC1 et étude du rôle d'une nouvelle enzyme, la VKORC1L1. 2013 [cité 2019 oct 9]; Available from: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.22048.58881>
9. Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA, Thomassen MC, Hemker HC, Varadi K, et al. Effects of protein S and factor Xa on peptide bond cleavages during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein C. *J. Biol. Chem.* 1995;270:27852-8.
10. Heeb MJ, Mesters RM, Tans G, Rosing J, Griffin JH. Binding of protein S to factor Va associated with inhibition of prothrombinase that is independent of activated protein C. *J. Biol. Chem.* 1993;268:2872-7.
11. Koppelman SJ, Hackeng TM, Sixma JJ, Bouma BN. Inhibition of the intrinsic factor X activating complex by protein S: evidence for a specific binding of protein S to factor VIII. *Blood* 1995;86:1062-71.
12. Hackeng TM, Seré KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006;103:3106-11.

13. James AH, Konkle BA, Bauer KA. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patients with hereditary antithrombin deficiency. *Int. J. Womens Health* 2013;5:233-41.
14. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* 2008;14:1229-39.
15. Agersø H, Brophy DF, Pelzer H, Martin EJ, Carr M, Hedner U, et al. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) cleared principally by antithrombin following intravenous administration in hemophilia patients. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2011;9:333-8.
16. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
17. Sevestre M-A, Quashié C, Genty C, Rolland C, Quéré I, Bosson J-L, et al. Clinical presentation and mortality in pulmonary embolism: the Optimev study. *J. Mal. Vasc.* 2010;35:242-9.
18. Cordeanu E-M, Lambach H, Heitz M, Di Cesare J, Mirea C, Faller A-M, et al. Pulmonary Embolism and Coexisting Deep Vein Thrombosis: A Detrimental Association? *J. Clin. Med.* 2019;8.
19. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I22-30.
20. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* 2000;83:416-20.
21. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch. Intern. Med.* 2001;161:92-7.
22. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006;144:165-71.
23. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2004;140:589-602.
24. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
25. Laroche J-P, Righini M. Thrombose veineuse : mode d'emploi. *Sauramps médical.* 2004.
26. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
27. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet Lond. Engl.* 1999;353:1386-9.

28. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am. J. Hematol.* 2012;87 Suppl 1:S63-67.
29. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 2008;179:417-26.
30. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:1661-5.
31. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2009;7:884-8.
32. Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2017;151:1-7.
33. Mismetti P, Baud J-M, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. *J. Mal. Vasc.* 2010;35:127-36.
34. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
35. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014;35:3033-69, 3069a-3069k.
36. Saar JA, Maack C. Diagnose und Management der akuten pulmonalen Embolie: ESC-Leitlinien 2014. *Herz* 2015;40:1048-54.
37. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
38. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia [Internet]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 2019 oct 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>
39. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse: état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thromb Vaiss* 2009;21(Suppl):12-39.
40. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277:1305-7.
41. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7:301-4.

42. Shemesh A, Hoffman R, Nadir Y, Keren-Politansky A, Monreal M, Brenner B, et al. Clinical significance of prothrombin G20210A mutation in homozygous patients. *Am. J. Hematol.* 2017;92:E618-20.
43. Bayston T, Bayston T, Lane D. *Antithrombin Mutation Database*. London, UK :Imperial College of London ;2013.
44. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br. J. Haematol.* 2008;143:321-35.
45. Sokol J, Timp JF, le Cessie S, van Hylckama-Vlieg A, Rosendaal FR, Kubisz P, et al. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: results from the MEGA follow-up study. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2018;16:680-8.
46. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb. Haemost.* 1987;58:1094.
47. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 2007;67:1429-40.
48. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* 2008;14:1214-21.
49. Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002;126:1337-48.
50. Knoebl PN. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. *Biol. Targets Ther.* 2008;2:285-96.
51. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 2010;149:209-20.
52. Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019;143:1281-5.
53. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for protein C deficiency. *Am. J. Hematol.* 2010;85:440-2.
54. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996;16:742-8.
55. Lipe B, Ornstein DL. Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin. *Circulation* 2011;124:e365-368.
56. Gandrille S, Borgel D, Sala N, Espinosa-Parrilla Y, Simmonds R, Rezende S, et al. Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update. *Thromb. Haemost.* 2000;84:918.
57. García de Frutos P, Alim RI, Härdig Y, Zöller B, Dahlbäck B. Differential regulation of alpha and beta chains of C4b-binding protein during acute-phase response resulting in stable plasma levels of free anticoagulant protein S. *Blood* 1994;84:815-22.

58. Borgel D, Alhenc-Gelas M, Aiach M, Gandrille S. Diagnostic du déficit en protéine S. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 2007;22:366-72.
59. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb. Haemost.* 2005;94:907-15.
60. Oger E, Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Guénet D, Abalain J-H, et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from the EDITH study: a hospital-based case-control study. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2006;4:793-9.
61. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc.* 1998;9:652-6.
62. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 1999;19:217-46.
63. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat. Genet.* 1994;7:195-200.
64. Liew S-C, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur. J. Med. Genet.* 2015;58:1-10.
65. Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res.* 1996;56:4862-4.
66. Pepe G, Camacho Vanegas O, Giusti B, Brunelli T, Marcucci R, Attanasio M, et al. Heterogeneity in world distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Am. J. Hum. Genet.* 1998;63:917-20.
67. Ehsani M, Imani A, Moravveji A. Prevalence of factor V leiden, MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in patients with deep vein thrombosis in Central Iran. *Mol. Biol. Rep.* 2018;45:621-4.
68. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1969;56:111-28.
69. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1985;37:1-31.
70. Mudd SH, Levy HL : Disorders of transsulfuration, in *The Metabolic Basis of inherited disease*, 5th edition, edited by Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, New York, Mc Graw-Hill, 1983, pp 522-559.
71. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet Lond. Engl.* 1995;345:152-5.
72. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2000;83:5-9.

73. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, Pablo R, Sturk A, Bertina RM, et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb. Haemost.* 1999;81:680-3.
74. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan MA. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2001;115:687-91.
75. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost. JTH* 2006;4:295-306.
76. Hidaka T, Kamiunten A, Shimoda K. [Myeloproliferative neoplasms: revisions in the 2016 WHO criteria]. *Rinsho Ketsueki* 2018;59:1066-71.
77. Michiels JJ, Berneman Z, Van Bockstaele D, van der Planken M, De Raeve H, Schroyens W. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006;32:174-207.
78. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78:1296-304.
79. Bauer KA, Nguyen-Cao TM, Spears JB. Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency. *Ann. Pharmacother.* 2016;50:758-67.
80. Kadauke S, Khor B, Van Cott EM. Activated protein C resistance testing for factor V Leiden. *Am. J. Hematol.* 2014;89:1147-50.
81. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1177-87.
82. Test de résistance à la protéine C activée. Recherche de la mutation Facteur V Leiden. Recherche de la mutation G.20210G>A de la prothrombine. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_recherche_mutations_fv_leiden_et_fii_20210.pdf.
83. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-8.
84. Cordeanu EM, Gaertner S, Nouri S, Mirea C, Frantz AS, Le Ray I, et al. REgistre MOnocentrique de la maladie ThromboEmbolique Veineuse (REMOTEV) : résultats et analyse à partir des 500 premiers cas. *J. Mal. Vasc.* 2016;41:123.
85. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002;87:1095-108.
86. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
87. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective

- analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb. Haemost.* 1994;72:352-8.
88. Junker R, Koch HG, Auberger K, Münchow N, Ehrenforth S, Nowak-Göttl U. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19:2568-72.
 89. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange P-E, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommendations pour la pratique des explorations de thrombophilies dans le cadre des maladies thromboemboliques veineuses. *J. Mal. Vasc.* 2008;33:S70.
 90. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 2013;122:3879-83.
 91. Hankey GJ, Eikelboom JW. Editorial comment--Routine thrombophilia testing in stroke patients is unjustified. *Stroke* 2003;34:1826-7.
 92. Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 2009;13:iii, ix-x, 1-91.
 93. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 2011;13:67-76.
 94. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
 95. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Rossi E, Chiusolo P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br. J. Haematol.* 2001;113:630-5.
 96. González-Porras JR, García-Sanz R, Alberca I, López ML, Balanzategui A, Gutierrez O, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in patients with G20210A mutation in the prothrombin gene or factor V Leiden mutation. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* 2006;17:23-8.
 97. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71.
 98. Hensen ADO, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. Hyperhomocysteinaemia and the risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *Br. J. Haematol.* 2019;
 99. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet Lond. Engl.* 2003;362:523-6.
 100. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2010;170:1710-6.

101. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 1999;81:198-202.
102. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31:2189-204.
103. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17:e452-66.
104. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb. Haemost.* 2013;110:697-705.
105. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* 2017;23:893-9.
106. Thrombophilia: Testing rarely useful after a venous thromboembolic event. *Prescrire Int.* 2017;26:129.
107. Méan M, Limacher A, Stalder O, Angelillo-Scherrer A, Alberio L, Fontana P, et al. Do Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Mutations Predict Recurrent Venous Thromboembolism in Older Patients? *Am. J. Med.* 2017;130:1220.e17-1220.e22.
108. Tromeur C, Sanchez O, Presles E, Pernod G, Bertolotti L, Jegou P, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism after unprovoked pulmonary embolism: the PADIS-PE randomised trial. *Eur. Respir. J.* 2018;51.
109. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012;64:504-12.
110. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2015;54:134-8.
111. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch. Intern. Med.* 1993;153:1557-62.
112. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet Lond. Engl.* 1996;348:423-8.
113. Tzoran I, Papadakis M, Brenner B, Fidalgo Á, Rivas A, Wells PS, et al. Outcome of Patients with Venous Thromboembolism and Factor V Leiden or Prothrombin 20210 Carrier Mutations During the Course of Anticoagulation. *Am. J. Med.* 2017;130:482.e1-482.e9.

114. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter E-M, Marosi C, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients - results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J. Thromb. Haemost. JTH* 2015;13:17-22.
115. Heijmans BT, Westendorp RG, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort. *Thromb. Haemost.* 1998;80:607-9.
116. Milgrom A, Lee K, Rothschild M, Makadia F, Duhon G, Min S, et al. Thrombophilia in 153 Patients With Premature Cardiovascular Disease \leq Age 45. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* 2018;24:295-302.
117. Glueck CJ, Munjal J, Aregawi D, Agloria M, Winiarska M, Khalil Q, et al. Thrombophilia-hypofibrinolysis and atherothrombotic cardiovascular disease $<$ or $=$ age 45 years. *Transl. Res. J. Lab. Clin. Med.* 2007;150:93-100.
118. Mahmoodi BK, Veeger NJGM, Middeldorp S, Lijfering WM, Brouwer J-LP, Ten Berg J, et al. Interaction of Hereditary Thrombophilia and Traditional Cardiovascular Risk Factors on the Risk of Arterial Thromboembolism: Pooled Analysis of Four Family Cohort Studies. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2016;9:79-85.
119. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2019;17:645-56.
120. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:1992-7.
121. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J. Thromb. Haemost. JTH* 2012;10:1019-25.
122. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630-6.

Résumé :

Introduction : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), regroupant l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse (TV), est une pathologie fréquente et grave. La présence d'une anomalie congénitale ou acquise de la coagulation peut augmenter le risque de survenue d'un premier épisode thromboembolique ou de récurrence. L'intérêt d'une recherche systématique est limité, compte tenu du risque thrombotique variable selon le type d'anomalie. Ce travail a évalué la fréquence des thrombophilies au sein d'une population de MTEV en soins courants.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, en soins courants. Du 23/10/2013 au 01/11/2018, 1495 patients consécutifs étaient éligibles à l'inclusion dans le registre prospectif, REMOTEV ; après élimination des refus de participation, perdus de vue et des patients porteurs d'un cancer actif, 1137 patients ont été retenus pour l'analyse actuelle. Les résultats des différents paramètres retenus dans le cadre du bilan de thrombophilie standard (protéines C, S, antithrombine (AT), mutation des facteurs II et V Leiden, syndrome de anti-phospholipides (SAPL)) ou étendu (standard + dosage du FVIII, homocystéine, mutation MTHFR, mutation V617F du gène JAK2) ont été colligés afin de déterminer leur incidence et la pertinence des tests réalisés à la lumière des recommandations en vigueur. Les récurrences thromboemboliques, les complications hémorragiques majeures (selon la classification ISTH) et les décès ont été recueillis de manière prospective par des entretiens téléphoniques à 1, 3, 6 mois.

Résultats : Parmi les 1137 patients inclus dans cette analyse, 88% des patients présentaient une embolie pulmonaire (EP) et seuls 12% présentaient une TVP isolée. L'âge moyen de la cohorte était de 64,1± 18,7ans et 54% de l'effectif était de sexe féminin. Trois cents vingt-cinq patients (28,6%) ont bénéficié d'un bilan de thrombophilie. Parmi eux, 36% (n=118) étaient porteurs d'au moins une anomalie de la coagulation : 44% d'une mutation du FV (n=52, 60% des recherches), 16,1% d'une mutation du FII (n=19, 28,4% des recherches), 5,9% de SAPL (n=7, 6,2% des recherches), 5,1% de déficit en AT (n=6, 6,3% des recherches), 3,4% déficit en protéine S (n=4, 4,1% des recherches), 1,7 % déficit en protéine C (n=2, 2% des recherches). La recherche, mais pas la découverte d'une thrombophilie était associée à un âge plus jeune et une sévérité plus importante de l'EP. Parmi les bilans de thrombophilie réalisés, 37% n'étaient pas indiqués. Inversement, parmi ceux n'ayant pas bénéficié d'un bilan de thrombophilie, 4,3% relevaient d'une indication. Par rapport aux patients indemnes d'anomalie de la coagulation, les patients porteurs d'une thrombophilie n'avaient pas de sur-risque de décès ([OR 0,93, IC95% (0,28-3,11)], p=0,91), de récurrence thromboembolique ([OR 0,66, IC95% (0,22-1,67)], p=0,46) ou d'hémorragie majeure ([OR 1,02, IC95% (0,49-2,09)], p=0,95), dans les 6 mois suivant l'épisode index.

Conclusions : L'exploitation des données de ce registre nous aura permis de déterminer l'incidence des thrombophilies dans une population hospitalière de MTEV, d'analyser les pratiques de prescription d'un bilan de thrombophilie en soins courants, ainsi que l'incidence de survenue des complications post-MTEV chez les patients présentant une thrombophilie constitutionnelle ou acquise.

Rubrique de classement :

Mention : médecine générale

Mots-clés :

maladie thromboembolique veineuse, registre, thrombophilie, anomalie de la coagulation

Président :

Professeur Dominique STEPHAN

Assesseurs :

Professeur Emmanuel ANDRES
Professeur Laurent MEAUVIEUX
Docteur Elena-Mihaela CORDEANU

Adresse de l'auteur

Marion Pianezze - 3 rue beau village-68730 BLOTZHEIM



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : PIANEZZE Prénom : Maxim

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Blotheim, le 1/10/2019

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.