



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

MUTATION DU FACTEUR V LEIDEN : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Présenté par SCHAMPION Charlotte

Soutenu le 15 juin 2023 devant le jury constitué de

Professeur Pauline SOULAS-SPRAUEL, Présidente

Monsieur Jérôme TERRAND, Directeur de thèse

Docteur Pauline RIEB, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen : Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes : Esther KELLENBERGER (enseignement)
 Emilie SICK (enseignement)
 Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant : Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Maîtres de Conférences

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie - Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie - physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie-Pharm. Clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

M. **Jérôme Terrand**, directeur de thèse

Merci d'avoir accepté de me suivre dans cette aventure ! Merci pour votre encadrement, vos réponses rapides et vos précieux conseils. Un encadrement de qualité qui m'a permis de mener à bien ce projet avec une bienveillance inégalable.

Professeur **Pauline Soulas-Sprauel**, présidente du jury

Merci d'avoir accepté de devenir la présidente du jury de ma thèse. J'espère que ce sujet et la présentation vous plairont.

Docteur **Pauline Rieb**, membre extérieur du jury

Ta participation en tant que membre du jury est un honneur pour moi. Ta rigueur et ta passion ne sont que des qualités dont je peux m'inspirer. Merci.

Papa, Maman, Mathilde et Lola

Merci de m'avoir soutenue, peu importe la situation et ce depuis toujours. Vous m'avez toujours motivée, écoutée. Heureusement que vous étiez là, je ne vous remercierais jamais assez. Merci, je vous aime.

Kevin

Je sais que j'ai été très occupée par ces années de fac et pas forcément très présente. Merci pour ta compréhension et ton soutien. Place à une nouvelle vie. Je t'aime.

Mes amis

La fac c'est fini, mais qu'est-ce que c'était bien ! Mille histoires à se raconter chaque jour, des doutes, des questions, des débats ... Merci, ce fut vraiment très chouette. Et maintenant place à la vie d'adulte, et oui ...

Mes **collègues de la pharmacie** : Pharmacie Saint-Georges et Pharmacie de Diemeringen

Merci de m'avoir appris la vraie vie de pharmacien, de m'avoir partagé toute votre expérience, vos conseils pour encore me perfectionner chaque jour. Merci pour tous ces bons moments que l'on a pu partager ensemble.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	7
Liste des abréviations	11
Liste des figures	13
Introduction	17
PARTIE 1 : Réseau de la coagulation - hémostase	19
I. Définition et principe.....	19
A. Principe et équilibre de l'hémostase	19
B. Physiologie des vaisseaux : l'endothélium vasculaire.....	20
C. Cinétique.....	21
II. Hémostase primaire	22
A. Temps vasculaire	22
B. Adhérence des plaquettes	22
C. Agrégation des plaquettes (Figure 5).....	23
III. Hémostase secondaire - Coagulation.....	24
A. Facteurs de la coagulation	24
a. Facteurs Vitamine K-dépendants.....	24
b. Autres facteurs.....	25
B. Voies de la coagulation.....	25
a. Voie extrinsèque (Figure 5).....	25
b. Voie intrinsèque (Figure 5).....	26
C. Régulation.....	26
IV. Fibrinoformation et fibrinolyse	26
A. Fibrinoformation.....	26
B. Fibrinolyse.....	27
PARTIE 2 : Maladie thromboembolique veineuse : Thrombose veineuse profonde et Embolie pulmonaire	28
I. Physiopathologie	28
A. Anatomie et fonction d'une veine	28
B. Réseau veineux.....	29
C. Formation d'un thrombus	31
D. Complication en embolie pulmonaire.....	31

II.	Diagnostic.....	32
A.	Diagnostic d'une thrombose veineuse profonde.....	32
a.	Dosage des D-dimères.....	34
b.	Echographie Doppler.....	35
B.	Diagnostic d'une embolie pulmonaire.....	37
a.	Dosage des D-dimères.....	38
b.	Imagerie.....	38
III.	Prise en charge et traitement.....	39
PARTIE 3 : Mutation du facteur V Leiden.....		41
I.	Epidémiologie et histoire.....	41
A.	Mutation du facteur V Leiden.....	41
B.	Autres mutations du facteur V.....	43
II.	Rôle de la génétique et transmission.....	44
III.	Impact de la mutation du facteur V sur la cascade de la coagulation.....	46
A.	Activité physiologique.....	46
B.	Mutation du facteur V.....	47
IV.	Diagnostic.....	47
A.	Bilan de thrombophilie.....	47
B.	Tests de laboratoire.....	49
a.	Recherche de la mutation du facteur V Leiden.....	49
b.	Recherche de la résistance à la protéine C activée.....	51
PARTIE 4 : Risque thromboembolique associé à la mutation du facteur V Leiden.....		55
I.	Chiffres et risques.....	55
II.	Traitement d'une MTEV chez les patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden.....	59
A.	Choix des molécules anticoagulantes.....	59
a.	Héparines.....	59
b.	AVK.....	60
c.	Les anticoagulants oraux.....	60
B.	Durée du traitement anticoagulant.....	61
C.	Suivi des patients.....	63
a.	Suivi des patients pendant leur traitement anticoagulant.....	63
III.	Rôle du pharmacien d'officine.....	64

A.	Sensibilisation et prévention : facteurs de risque	64
a.	Grossesse et mutation du facteur V Leiden	64
b.	Contraception oestro-progestative	68
c.	Période post-opératoire, chirurgie et immobilisation prolongée	72
d.	Tabac et mutation du facteur V Leiden	74
B.	Conseils au comptoir délivrés par le pharmacien d'officine	75
a.	Compression veineuse	76
b.	Activité physique et alimentation	77
c.	Délivrance des anticoagulants oraux (Annexe 1)	78
d.	Risque iatrogène (118).....	81
	PARTIE 5 : Etude de cas - Histoire familiale (Annexe 2)	83
	Conclusion.....	87
	Bibliographie	91
	ANNEXE 1 : Mon traitement anticoagulant	99
	ANNEXE 2 : Etude de cas - Analyses biologiques	100

Liste des abréviations

ADP : Adénosine diphosphate

AOD : Anticoagulants oraux directs

AVK : Anti vitamine-K

EP : Embolie pulmonaire

FT : Facteur tissulaire

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

INR : *International Normalized Ratio*

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

NGS : *Next Generation Sequencing*

PCR : *Polymerase Chain Reaction* - Réaction de polymérase en chaîne

PDF : Produit de dégradation de la fibrine

SHBG : *Sex hormone binding globulin*

TCA : Temps de céphaline activé

TFPI : *Tissue factor pathway inhibitor* - Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine

TVP : Thrombose veineuse profonde

vWF : Facteur Willebrand

Liste des figures

Figure 1 : Triade de Virchow : caractérisation des processus physiopathologiques qui peuvent aboutir à une thrombose. D'après : (13).....	20
Figure 2 : Structure de l'endothélium vasculaire. D'après : (17).....	21
Figure 3 : Mécanisme et mise en place de l'hémostase primaire : adhésion, activation et agrégation des thrombocytes. D'après (20).....	23
Figure 4 : Facteurs de la coagulation. D'après (21).....	24
Figure 5 : Cascade de la coagulation : voie intrinsèque et voie extrinsèque. D'après (22)	25
Figure 6 : Formation d'un réseau de fibrine pour combler la brèche vasculaire. D'après (25).....	27
Figure 7 : Formation d'un réseau de fibrine pour combler la brèche vasculaire. D'après (16).....	28
Figure 8 : Variation de la pression sanguine dans le système vasculaire. D'après (27)	29
Figure 9 : Fonctionnement des valvules et retour veineux au niveau des membres inférieurs. D'après (28).....	30
Figure 10 : Réseau veineux au niveau des membres inférieurs : veines superficielles et veines profondes. D'après : (29)	30
Figure 11 : Grades des recommandations en fonction du niveau de preuve des études et l'importance de l'effet et du critère de jugement. D'après (2)	32
Figure 12 : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs par le score de Wells. D'après (2)	33
Figure 13 : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs par le score « ambulatoire » de Constans. D'après (2)	33
Figure 14 : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs pendant la grossesse par le score LETS. D'après (2)	33
Figure 15 : Dégradation du caillot de fibrine par la plasmine et formation des D-dimères. D'après (33)	34
Figure 16 : Arbre décisionnel : Recommandations pour le diagnostic et l'exploration d'une TVP. D'après (36)	36
Figure 17 : Règle de PERC. D'après (2).....	37
Figure 18 : Score révisé de Genève. D'après (2)	38
Figure 19 : Score de Wells. D'après (2).....	38
Figure 20 : Algorithme simplifié pour le diagnostic d'une embolie pulmonaire, avec dosage des D-dimères et angioscanner thoracique. D'après (2).....	39
Figure 21 : Recommandations du traitement de la TVP. D'après (40).....	40

Figure 22 : Prévalence au niveau mondial de la mutation du facteur V Leiden. D’après (46).....	42
Figure 23 : Transmission autosomique dominante. D’après (63).....	45
Figure 24 : Structure du facteur V, avant et après activation. D’après (64)	46
Figure 25 : Activation de la protéine C par la thrombine et inhibition du facteur Va par la protéine C activée. D’après (65).....	47
Figure 26 : Réaction de polymérisation en chaine. D’après (71).....	50
Figure 27 : Profil obtenu après PCR pour détection de la mutation du facteur V Leiden. D'après (72)	50
Figure 28 : Principe de mesure du temps de céphaline activée (77).....	52
Figure 29 : Apport de la prédilution du plasma à tester dans du plasma déficient en facteur V sur la discrimination entre les patients porteurs (rouge) et non porteurs (noir) de la mutation du facteur V Leiden, en comparaison au test de « première génération ». (80)	53
Figure 30 : Patients hospitalisés pour MTEV et EP en 2014 en fonction du sexe et de l’âge : nombre et taux standardisés. D’après (81).....	55
Figure 31 : Risque relatif de premier épisode et de récurrence de thrombose veineuse profonde en fonction des différentes thrombophilies. D’après (82)	56
Figure 32 : Principaux facteurs de risque de thrombose avec leurs niveaux de risque relatif. D’après : (84).....	56
Figure 33 : Risque de MTEV par rapport au ratio de sensibilité à la protéine C activée.	58
Figure 34 : Score HERDOO2. D'après (2).....	62
Figure 35 : Nombre supplémentaire de MTEV prévenus et d’accidents hémorragiques induits pour différentes durées d’anticoagulation sur des cohortes hypothétiques de 1000 patients. D’après (94) ...	63
Figure 36 : Changements observés pendant la grossesse : facteurs pro et anticoagulants. D'après (99)	64
Figure 37 : Estimation du risque de MTEV associé aux différentes contraceptions orales oestro-progestatives. D'après (102).....	68
Figure 38 : Carte-patient Eliquis®.....	80
Figure 39 : Carte-patient Xarelto®	80

Introduction

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est causée par une thrombose, c'est-à-dire un caillot sanguin formé dans les vaisseaux sanguins (1). Ce caillot perturbe alors la circulation sanguine, voire la bloque totalement. La MTEV peut se traduire par une thrombose veineuse profonde (TVP) qui peut évoluer vers une embolie pulmonaire (EP) (2).

La TVP est caractérisée par la formation d'un caillot, au niveau du réseau veineux profond, la plupart du temps au niveau des membres inférieurs, cuisse et mollet (3). Mais la TVP peut aussi toucher des sites plus atypiques comme les membres supérieurs, notamment chez les sportifs (2). Non pris en charge à temps, le caillot peut migrer vers une artère pulmonaire, au niveau du poumon. La TVP peut donc se compliquer d'une EP, avec un risque mortel (4).

Cette pathologie est fréquente en France. En effet, 130 000 patients ont été hospitalisés en 2014 (5). Mais sa prise en charge doit être la plus précoce possible afin d'éviter une complication en EP à risque mortel. En effet, 15 501 décès pour MTEV, toutes causes confondues, ont été recensés en 2013, la majorité des décès concernant les EP (5).

Les MTEV peuvent se déclarer suite à l'addition de nombreux facteurs de risque biologiques mais aussi environnementaux. De ce fait, il est important de trouver l'étiologie de la MTEV afin de limiter les récurrences.

La thrombophilie est un facteur de risque de développer une MTEV. Cet état physiopathologique est caractérisé par une hypercoagulabilité pouvant être à l'origine de la formation d'un caillot au niveau sanguin et entraîner une TVP ou une EP (6). La mutation du facteur V Leiden est une thrombophilie héréditaire. C'est une mutation génétique au niveau du gène codant pour le facteur V. La protéine du facteur v est alors modifiée. La conséquence de cette mutation est une hypercoagulabilité avec un risque élevé de MTEV.

La mutation du facteur V est l'une des thrombophilies les plus fréquentes en France, mais également l'une des moins dangereuses des thrombophilies (7).

Ainsi, le pharmacien d'officine a un important rôle dans la prévention, notamment par la détection des facteurs de risque du patient et dans son conseil.

Le rôle du pharmacien est également primordial lors de la délivrance de traitement anticoagulant et dans la prévention du risque iatrogène. De plus, un arrêté du 24 juin 2016, portant approbation des

avenants 8 et 9 à la Convention nationale du 4 mai 2012, donne le droit aux pharmaciens de réaliser des entretiens pharmaceutiques, pour les patients sous anticoagulant oral (8).

Ainsi, quel est l'impact de la mutation du facteur V Leiden sur la physiopathologie et quel est le risque présenté par les patients porteurs de la mutation ? Le pharmacien a une place importante pour le conseil, l'écoute et la mise en garde de ces patients.

PARTIE 1 : Réseau de la coagulation - hémostasie

I. Définition et principe

A. Principe et équilibre de l'hémostasie

L'hémostasie est un équilibre entre la formation d'un thrombus, les hémostases primaire et secondaire, et la fibrinolyse, la dégradation du réseau de fibrine (7). Cet équilibre entre formation et destruction du caillot est finement régulé. En effet, un excès d'activité des processus hémostatiques peut entraîner une thrombose ou au contraire, un manque d'activité ou un défaut d'un des processus hémostatiques aboutissent à une hémorragie plus ou moins grave.

L'hémostasie est mise en place rapidement afin d'arrêter un saignement, mais également afin de prévenir les saignements spontanés ou au contraire de prévenir les thromboses (9).

Rudolf Ludwig Karl Virchow, un scientifique et médecin pathologiste allemand, a décrit comment la formation d'une thrombose pouvait survenir, en prenant en compte trois composantes physiologiques (Figure 1). La triade de Virchow caractérise les facteurs qui favorisent la survenue de thrombose (10).

Le déséquilibre hémostatique entraîné par l'altération d'un de ces trois facteurs peut entraîner une thrombose. Les 3 composantes de cette triade sont (11) :

- Les forces hémodynamiques : la stase sanguine veineuse. Certaines pathologies peuvent favoriser la stase veineuse, comme, la fibrillation atriale, mais également des situations physiopathologiques, comme une déshydratation ou une immobilisation prolongée.
- Les vaisseaux : l'altération de la paroi des vaisseaux. Les lésions endothéliales font apparaître le sous-endothélium thrombogène (12). Les lésions au niveau des vaisseaux sanguins perturbent également le flux sanguin. Elles peuvent survenir à la suite de chimio ou radiothérapies, d'actes chirurgicaux ou encore de traumatismes opératoires.
- Le sang : une hyper- ou hypocoagulabilité sanguine. Elle peut être causée par diverses situations au cours de la vie (contraception orale, grossesse ...) mais aussi par certaines pathologies comme la mutation du facteur V Leiden.

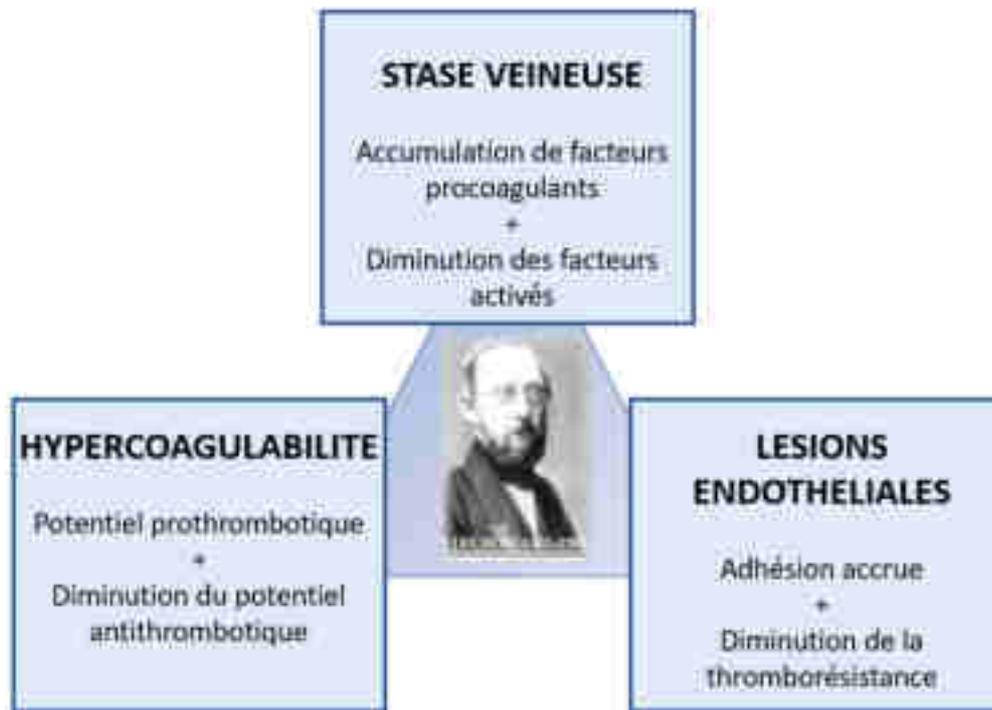


Figure 1 : Triade de Virchow : caractérisation des processus physiopathologiques qui peuvent aboutir à une thrombose. (13)

B. Physiologie des vaisseaux : l'endothélium vasculaire

L'endothélium vasculaire, une mono-couche de cellules endothéliales, tapisse l'ensemble du système vasculaire de l'organisme. Ce système n'est pas inerte et son intégrité ainsi que sa structure jouent un rôle primordial dans de nombreux processus, comme le transfert et la régulation de molécules, des fonctions de synthèses et métaboliques, des mécanismes vaso-constricteurs et dilatateurs (14). La structure de l'endothélium permet également la régulation et la mise en place des processus hématopoïétiques grâce à la présence de nombreux récepteurs (14).

L'endothélium est composé de cellules qui ont une morphologie aplatie, plus longue que large, dites pavimenteuses se trouvant à l'interface sang-vaisseau sanguin (15).

Un vaisseau sanguin est composé de 3 couches successives : intima, media et adventice (Figure 2).

L'intima est formée de l'endothélium et d'une limitante élastique. La media est la couche intermédiaire et musculaire des vaisseaux sanguins. Grâce à son élasticité, la media modifie le calibre du vaisseau. Enfin, la couche externe, l'adventice, « fixe » les vaisseaux sanguins aux tissus (16).

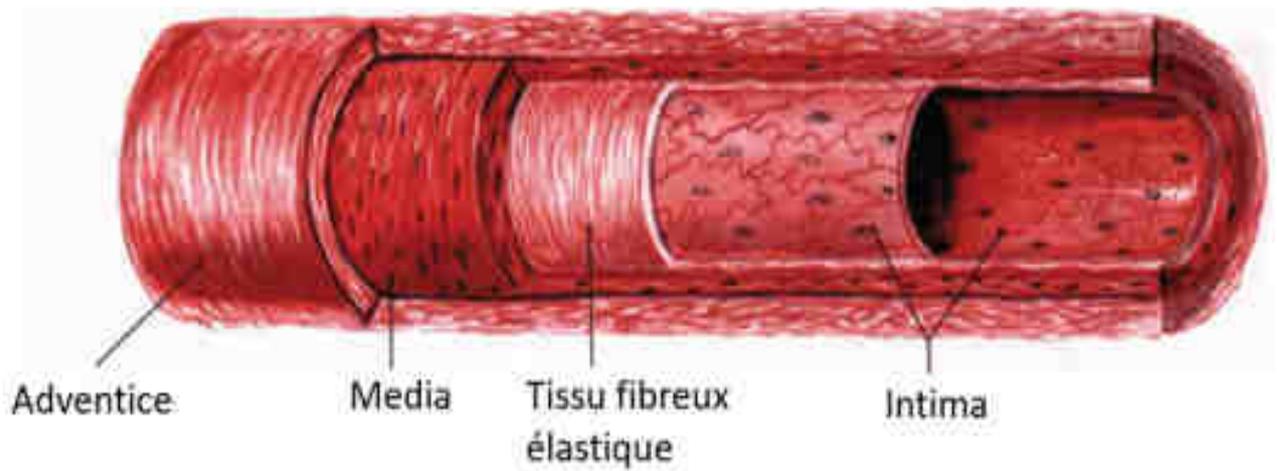


Figure 2 : Structure de l'endothélium vasculaire. (17)

C. Cinétique

Afin d'éviter un emballement de la coagulation avec un risque de formation d'un thrombus, l'endothélium présente à sa surface de nombreux facteurs antithrombotiques. Ces facteurs ont pour but de limiter la formation de thrombine, facteur de coagulation qui permet la formation de la fibrine. Différents facteurs remplissent ce rôle anticoagulant comme notamment les héparanes et le dermatant sulfate, le *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) ou encore l'antithrombine (15). Ces facteurs empêchent la mise en place spontanée de la coagulation. De plus, la surface endothéliale est chargée négativement, comme les thrombocytes. Ainsi, les deux acteurs se repoussent, empêchant ainsi la fixation des plaquettes au niveau de l'endothélium (18).

En l'absence de lésions endothéliales, de nombreuses molécules sont libérées et maintiennent les plaquettes dans un état de repos, non activées. Ces molécules, qui sont également vasodilatatrices, sont notamment la prostaglandine, PGI₂, et le monoxyde de carbone (19).

La formation d'un thrombus pour combler une brèche vasculaire se décompose en plusieurs phases (7) :

- L'hémostase primaire
- La cascade de la coagulation
- La fibrinolyse.

Les 3 phases de l'hémostase se déroulent de manière concomitante afin de garantir une réponse complète et rapide.

II. Hémostase primaire

Dans l'hémostase primaire entrent en jeu différents facteurs : l'endothélium et les thrombocytes, aussi appelés plaquettes.

En présence d'une brèche vasculaire, le sous-endothélium est mis à nu. Celui-ci commence à exprimer des facteurs pro-thrombotiques : facteur V, thrombine, facteur Willebrand, PAF et des facteurs vasoconstricteurs, tel que le thromboxane A₂ (20).

L'hémostase primaire se décompose, habituellement, en 3 parties (7) :

- L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium dit thrombogène
- L'activation des plaquettes
- L'agrégation avec formation du clou plaquettaire.

Cette étape est considérée comme la première étape de la coagulation.

A. Temps vasculaire

Il correspond à une vasoconstriction réflexe des petits vaisseaux sanguins (20). Ainsi, le flux sanguin est ralenti.

L'agrégation plaquettaire s'accompagne d'une libération de sérotonine. La sérotonine se fixe sur son récepteur 5-HT_{2A} amplifiant l'agrégation plaquettaire. Avec également une action sur ses récepteurs 5-HT₁, situés sur les cellules musculaires lisses, la sérotonine a une action vasoconstrictrice. La voie de signalisation aboutit donc à une non-activation de la phosphatase couplée à la chaîne légère de la myosine (MLCP), et donc à un état non relaxé (18).

B. Adhérence des plaquettes

Le facteur Willebrand (vWF) est la première protéine qui va permettre l'adhésion des plaquettes. En effet, dans les vaisseaux sténosés et les artères, les forces de cisaillement sont importantes. De ce fait, le vWF permet de lier les plaquettes via la glycoprotéine GPIb-V-IX et le collagène exprimés au niveau du sous-endothélium (Figure 3) (20). La liaison du vWF aux plaquettes et au sous-endothélium est réversible. Grâce à un phénomène de « rolling », les plaquettes « roulent » sur le sous-endothélium jusqu'à leur fixation complète grâce aux facteurs thrombogènes exprimés par le sous-endothélium (20).

Le collagène est une autre molécule permettant l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium. Les thrombocytes se fixent sur le collagène par l'intermédiaire de l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ et la glycoprotéine VI (20). Cette fixation est irréversible.

La liaison des thrombocytes aux plaquettes se fait également via la liaison de la fibronectine et de l'intégrine $\alpha 5\beta 1$, des laminines avec l'intégrine $\alpha 6\beta 1$ et du fibrinogène avec l'intégrine $\alpha 2\beta 3$ (20).

Lors de leur fixation, les thrombocytes subissent une modification de leur morphologie avec émission de pseudopodes. Ce changement de conformation sert d'ancrage profond des plaquettes au sous-endothélium.

C. Agrégation des plaquettes (Figure 5)

L'adénosine diphosphate (ADP) libérée par les granules denses des thrombocytes se fixe au niveau des récepteurs P2Y1 et P2Y12 (20). Le calcium intracellulaire est alors mobilisé, il en résulte une modification de la morphologie des plaquettes (18).

Le thromboxane A2 est également libéré par les granules α . Cette sécrétion permet d'amplifier le phénomène et d'accumuler le nombre de plaquettes au niveau de la brèche vasculaire (20).

La thrombine joue un rôle important à la fin de la cascade de la coagulation en transformant le fibrinogène en fibrine (7). De plus, elle possède un rôle dans l'activation des plaquettes en se fixant sur les récepteurs PAR1 et PAR4, de manière indépendante.

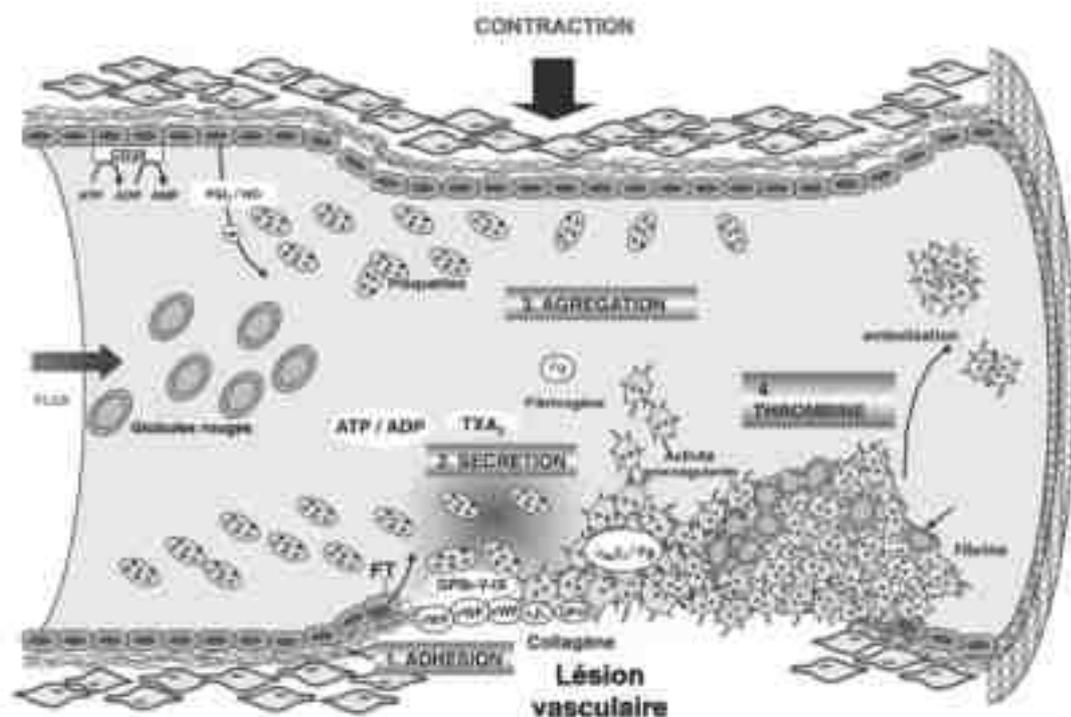


Figure 3 : Mécanisme et mise en place de l'hémostase primaire : adhésion, activation et agrégation des thrombocytes. (20)

III. Hémostase secondaire - Coagulation

Les processus de la coagulation commencent dès les premiers événements de l'hémostase primaire : l'adhésion et l'activation des plaquettes. La coagulation met en jeu de nombreux facteurs qui interagissent avec les plaquettes et le sous-endothélium dans le but de former le plus rapidement possible de la fibrine qui permettra l'élaboration du caillot fibrino-plaquettaire stable.

A. Facteurs de la coagulation

Il existe 13 facteurs de la coagulation, qui doivent être activés pour remplir leur rôle (Figure 4).

	Facteurs plasmatiques	Principal lieu de synthèse	Vitamine K dépendant	Demi-vie
I	Fibrinogène	Foie	Non	4-6 j
II	Protrombine	Foie	Oui	3-4 j
III	Facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire	Certaines cellules comme les fibroblastes, celles des muscles lisses...	Non	—
IV	Calcium (Ca^{2+})	Alimentation	—	—
V	Proaccélérine, accélérateur de la globuline ou facteur Laiden	Foie	Non	15-24 h
VI	Phospholipides tissulaires	—	—	—
VII	Proconvertine, SPCA, ou autoprothrombine	Foie	Oui	4-6 h
VIII	Facteur anti-hémophilique A ou cofacteur plaquettaire I	Foie	Non	10-14 h
IX	Facteur anti-hémophilique B, facteur Christmas, cofacteur plaquettaire II ou composant plasmatique de la thromboplastine	Foie	Oui	20-28 h
X	Facteur Stuart-Prower ou autoprothrombine III	Foie	Oui	48-60 h
XI	Facteur anti-hémophilique C, précurseur de la thromboplastine plasmatique (PEA) ou facteur Rosenthal	Foie	Non	48 h
XII	Facteur contact ou facteur Hageman	Foie	Non	50-70 h
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine ou facteur Laki-Lorand	Foie	Non	3-7 j

Figure 4 : Facteurs de la coagulation. (21)

a. Facteurs Vitamine K-dépendants

Certains facteurs de la coagulation sont des facteurs vitamine K-dépendants. C'est-à-dire que la vitamine K est nécessaire pour les rendre activables et leur permettre de prendre part aux processus de la coagulation. Il s'agit des facteurs II, VII, IX, X. D'autres protéines, qui sont des inhibiteurs de la coagulation, les protéines C, S et Z sont également dites « vitamine K-dépendants ». Afin de devenir fonctionnels et activés, ces facteurs doivent subir une γ -carboxylation. Cette carboxylation permet de transformer la forme circulante des facteurs de la coagulation en forme activée, avec formation d'une fonction COO^- . Cette forme activée peut alors se lier au calcium de la membrane plasmique via leur charge opposée.

b. Autres facteurs

Le facteur tissulaire (FT), aussi appelé facteur III initie la cascade de la coagulation avec le facteur VIIa (forme activée). Les facteurs activés V, VIII, IX et XI permettent l'amplification de la cascade de la coagulation. Enfin, la thrombine, aussi appelée facteur II, est synthétisée en grande quantité et permet directement la synthèse de la fibrine à partir de son précurseur, le fibrinogène, appelé également facteur I (21).

B. Voies de la coagulation

2 voies de la coagulation entrent en jeu, la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Les 2 voies de la coagulation activent un facteur commun, le facteur X. La fin de la cascade de la coagulation est alors commune aux 2 voies (Figure 5).

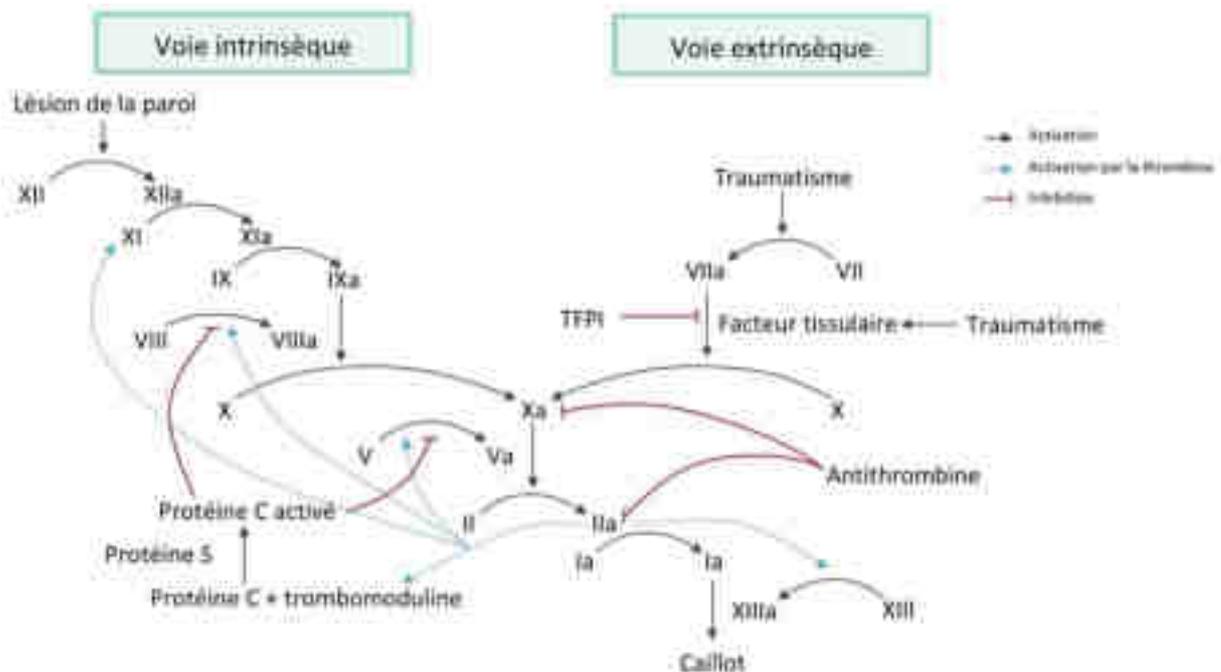


Figure 5 : Cascade de la coagulation : voie intrinsèque et voie extrinsèque. (22)

a. Voie extrinsèque (Figure 5)

La voie exogène, extrinsèque, est la voie de la coagulation la plus importante. Elle implique le facteur tissulaire, mis à nu dans une brèche vasculaire. Il interagit avec les phospholipides et le calcium des plaquettes pour activer le facteur VII et ensuite activer le facteur X.

Le facteur Xa, grâce au facteur Va, agissant comme un cofacteur, avec le calcium et les phospholipides, transforme la prothrombine en thrombine (21).

b. Voie intrinsèque (Figure 5)

La voie intrinsèque, ou endogène, est initiée par les facteurs contacts qui vont activer le facteur XII (21).

Cette voie endogène est considérée comme une voie d'amplification et de consolidation.

Pour renforcer l'activation de la thrombine, afin d'avoir une quantité suffisante de facteurs activés pour transformer le fibrinogène en fibrine, la thrombine renforce, par feedback positif, l'activation des facteurs V, VIII et IX.

C. Régulation

Le réseau de coagulation est finement régulé. En effet, un emballement de la coagulation ou un excès de coagulation peut être à l'origine de la formation d'un thrombus. De ce fait, il existe des inhibiteurs de la coagulation.

Le facteur inhibiteur le plus important de la coagulation est l'antithrombine. Elle permet d'inhiber jusqu'à 77 % de l'activité du facteur IIa, la thrombine, principalement et, de manière moins spécifique, le facteur Xa, ainsi que quelques autres facteurs de la coagulation comme le facteur IXa (24).

La protéine C inhibe le facteur Va et le VIIIa. En fait, la protéine C est activée par le facteur IIa, lorsqu'il est fixé sur son récepteur de la thrombomoduline. Ensuite, la protéine C activée, avec son cofacteur la protéine S, est capable d'inhiber le complexe ténase intrinsèque et le complexe protrombinase (21).

Le 3^{ème} inhibiteur important de la coagulation est le TFPI. Le TFPI forme un complexe avec le facteur Xa capable de se fixer sur le complexe ténase extrinsèque du début de la cascade de la coagulation, associant le facteur tissulaire avec le facteur VIIa, bloquant ainsi la formation de thrombine (21).

IV. Fibrinoformation et fibrinolyse

La fin de la cascade de coagulation aboutit à la formation d'un réseau de fibrine, dernière étape pour arrêter un saignement.

A. Fibrinoformation

La thrombine, facteur II activé, transforme le fibrinogène en fibrine soluble (Figure 6). La thrombine clive les monomères de fibrine. Ensuite, ces monomères s'arrangent en protofibrilles. Un

réseau 3D est alors formé afin de combler la brèche vasculaire (25). Le facteur XIIIa, activé par le facteur II, stabilise ce réseau (25).

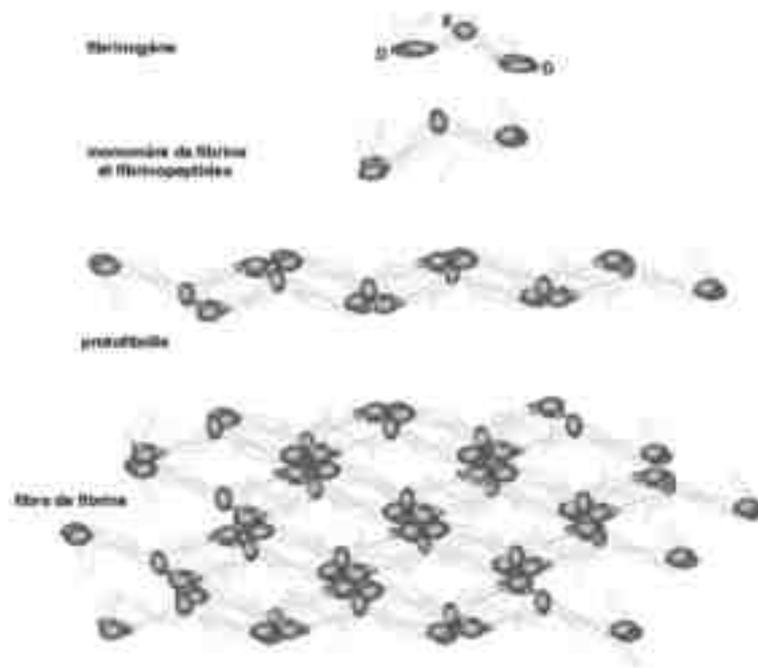


Figure 6 : Formation d'un réseau de fibrine pour combler la brèche vasculaire. (25)

B. Fibrinolyse

Après reperméabilisation du vaisseau, le réseau de fibrine doit être dégradé par l'intermédiaire du plasminogène pour que la circulation sanguine soit pleinement rétablie. Celui-ci est activé en plasmine capable de dégrader les protofibrilles en produits de dégradation de la fibrine (PDF) (25).

L'activation du plasminogène, forme inactive, dépend principalement de l'activateur du plasminogène type tissulaire, t-PA. Il existe également un système annexe, le système prokinase/urokinase (21). Afin d'éviter un emballement, le t-PA, est toujours associé à son inhibiteur, le PAI. Ainsi, le t-PA est actif uniquement sur une très courte période de temps.

La dégradation de la fibrine peut être mesurée par la mesure des D-dimères (25). En effet, ce sont les produits issus de la dégradation du caillot de fibrine.

PARTIE 2 : Maladie thromboembolique veineuse : Thrombose veineuse profonde et Embolie pulmonaire

I. Physiopathologie

Une thrombose correspond à la formation d'un caillot sanguin au niveau des veines profondes.

A. Anatomie et fonction d'une veine

Les veines se différencient des artères par leur morphologie : une fine couche musculaire qui les entoure (Figure 9). Elles ont ainsi la capacité à se dilater de façon plus importante mais une faible capacité de contraction (16). Ainsi, les veines ont une capacité de compliance et de modification de leur diamètre largement supérieure à celle des artères, jusqu'à 30 fois (Figure 7) (26). Autre différence, le sang circule dans les veines avec une pression largement inférieure à celle des artères (Figure 8).

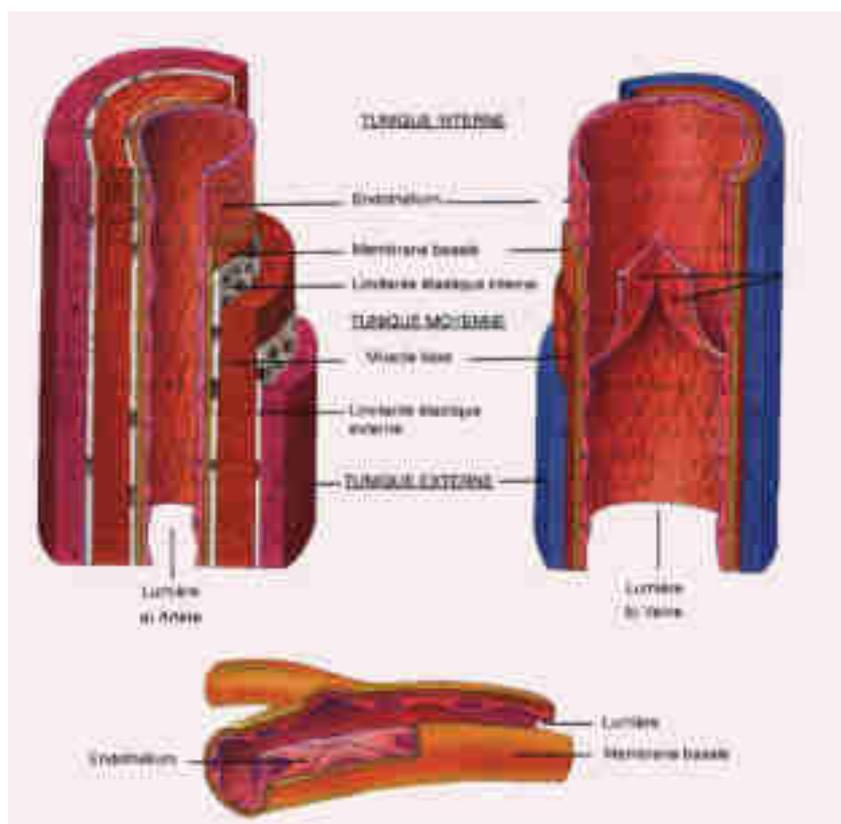


Figure 7 : Formation d'un réseau de fibrine pour combler la brèche vasculaire. (16)

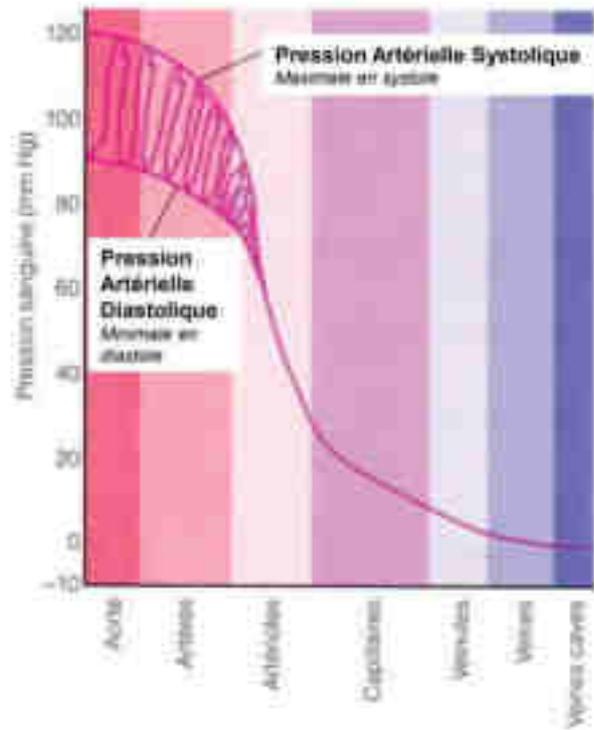


Figure 8 : Variation de la pression sanguine dans le système vasculaire. (27)

B. Réseau veineux

Les veines ont pour fonction principale de ramener le sang faiblement chargé en oxygène des muscles vers le cœur. 70 % du volume total de sang circule dans les veines, seulement 18 % dans les artères (26).

Afin de faciliter ce retour veineux, des valvules sont situées au niveau de ces veines. La contraction des muscles des membres inférieurs permet la remontée du sang vers le cœur. Afin d'éviter que celui-ci ne reflue vers le bas, les valvules se referment. (Figure 9).

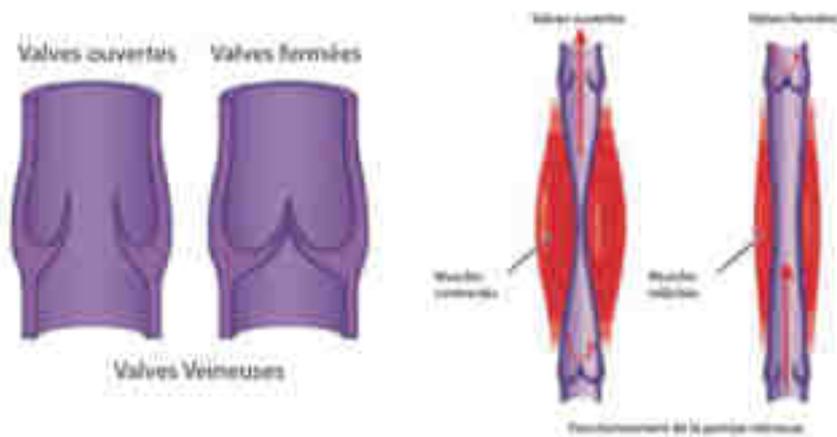


Figure 9 : Fonctionnement des valvules et retour veineux au niveau des membres inférieurs. (28)

Il existe 2 réseaux veineux (16) (Figure 10) :

- Les veines profondes : directement reliées aux artères pour effectuer le retour veineux de la majorité du sang des membres inférieurs. Elles sont situées en profondeur le long des muscles et des os.
- Les veines superficielles : situées à la surface et non reliées au réseau artériel. Elles sont situées dans la couche adipeuse de la peau.

Les veines superficielles sont reliées aux veines profondes par les veines perforantes.

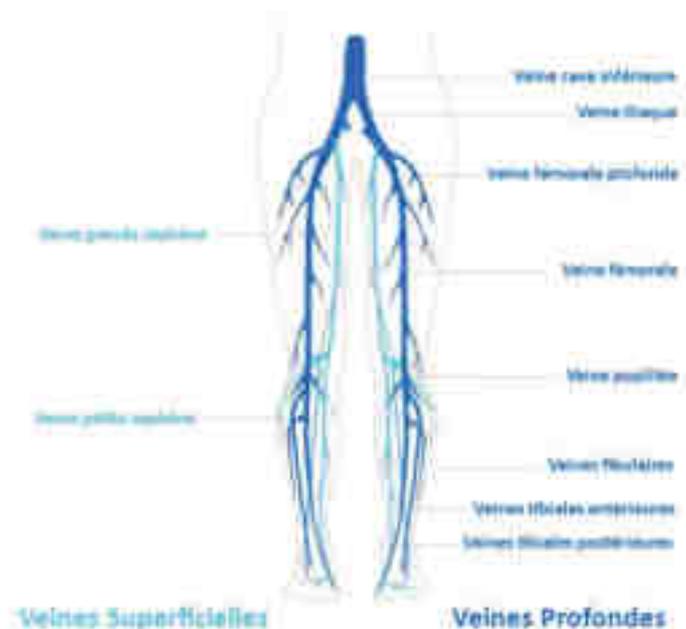


Figure 10 : Réseau veineux au niveau des membres inférieurs : veines superficielles et veines profondes. (29)

C. Formation d'un thrombus

Un thrombus correspond à la formation anormale d'un caillot sanguin dans un vaisseau. Ce caillot altère alors la circulation normale et fluide du sang. Il peut bloquer la circulation sanguine de façon partielle ou totale.

Physiologiquement, dès la formation d'un caillot, celui-ci est dissout grâce aux différents mécanismes de protection mis en place. Les inhibiteurs de la coagulation diminuent son ampleur et empêchent la poursuite des phénomènes (7).

Mais dans certains cas, le caillot ne disparaît pas et continue de grandir, il y a donc un risque d'occlusion du vaisseau et de thrombose.

D'après la triade de Virchow, trois composantes physiologiques sont en équilibre afin de garantir une circulation sanguine normale. Dans le cadre de la formation d'une TVP, le déséquilibre hémostatique pouvant être à l'origine de la formation d'un thrombus provient de l'hypercoagulabilité et de la stase veineuse (Figure 1) (10).

L'hypercoagulabilité est souvent d'origine génétique, comme la mutation du facteur V Leiden. Cette mutation empêche l'action des facteurs anticoagulants, le réseau de coagulation ne s'arrête pas. S'ajoute la stase sanguine veineuse. Celle-ci est très courante au niveau des veines des membres inférieurs, à cause d'une mauvaise fermeture des valvules. Dans ce cas, une partie du sang reflue vers les chevilles. Le sang stagne alors avec un flux largement ralenti. Ce flux lent est la principale cause de coagulation spontanée, les facteurs pro-coagulants s'activent de façon plus importante avec une moindre élimination (30). Ces deux composantes altérées sont à l'origine du caillot sanguin aux niveau des veines des membres inférieurs.

D. Complication en embolie pulmonaire

Lorsque le caillot a obstrué complètement une des veines du membre inférieur, il peut se décrocher et migrer. La complication la plus grave est l'EP. Effectivement, l'EP comporte un risque mortel. Le taux de décès suite à une MTEV est largement associé à une EP.

R. Virchow a mis en œuvre de nombreuses études afin de comprendre l'origine d'un thrombus. Il a notamment voulu démontrer que l'origine du thrombus n'était pas due à une inflammation, comme l'a affirmé auparavant Cruveilhier, un pathologiste français. Il a notamment étudié le développement d'un thrombus au niveau pulmonaire. Grâce à ses observations, il a pu montrer que le thrombus formé au niveau pulmonaire venait en fait d'un fragment du thrombus formé initialement au niveau des

membres inférieurs. En effet, les fragments étaient complémentaires et les thromboses de la jambe et du poumon survenaient en même temps. Il a donc prouvé que le thrombus formé dans les membres inférieurs a été transporté au niveau pulmonaire, en insérant des thrombus dans des veines profondes de chiens qui ont ensuite migré dans le système vasculaire pulmonaire. L'inflammation est donc une conséquence de la formation d'un thrombus dans les vaisseaux sanguins et non un pourvoyeur de formation du thrombus. Ainsi, pour dissocier ces deux phénomènes, R. Virchow a utilisé les termes « thrombose » et « embolie » (10).

II. Diagnostic

En 2019 ont été publiées les dernières Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte (2). En effet, aucune recommandation française n'existe. De ce fait, plusieurs Sociétés Savantes, sous la tutelle de la Société de Pneumologie de langue française, se sont regroupées afin d'élaborer de nouvelles recommandations de bonnes pratiques.

Chaque recommandation est gradée en fonction des données de la littérature et du niveau de preuve des études, en tenant compte de l'importance de l'effet et du critère de jugement (Figure 11) :

Grade 1+	recommandation forte et positive	« il est recommandé de faire ou de prescrire »
Grade 2+	recommandation optionnelle et positive	« il est suggéré de faire ou de prescrire »
Grade 1-	recommandation forte et négative	« il est recommandé de ne pas faire ou de ne pas prescrire »
Grade 2-	recommandation optionnelle et négative	« il est suggéré de ne pas faire ou de ne pas prescrire »

Figure 11 : Grades des recommandations en fonction du niveau de preuve des études et l'importance de l'effet et du critère de jugement. (2)

A. Diagnostic d'une thrombose veineuse profonde

Pour le diagnostic d'une TVP, il est fortement recommandé d'utiliser un des scores mis à disposition. Un diagnostic posé uniquement sur les signes cliniques n'est pas recommandé. Les scores utilisables sont :

- Le score de Wells (Figure 12)
- Le score de Constans (Figure 13) pour les patients en ambulatoire
- Le score LETS pour les femmes enceintes (Figure 14).

Un risque faible est défini par un score de 0.

Variable clinique	Points
Cancer actif (en cours de traitement, traitement > 6 mois ou palliatif)	1
Paralysie, paralysie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	1
Allègement > 3 jours ou chirurgie majeure récente de moins de 12 semaines nécessitant une anesthésie générale ou régionale	1
Douleur localisée sur le trajet d'une veine profonde	1
Augmentation de volume de tout le membre inférieur	1
Augmentation de volume du mollet dépassant de plus de 3 cm celui du côté asymptomatique (mesure à 10 cm sous la tubérosité tibiale)	1
Œdème présentant le godet confiné au membre inférieur symptomatique	1
Circulation collatérale veineuse superficielle (non variqueuse)	1
Antécédents de thrombose veineuse profonde documentée*	1
Alternative diagnostique au moins aussi probable que le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde	-2

L'estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells initial (7) est comme suit : score > 0 : probabilité faible ; score 1-2 : probabilité intermédiaire ; score > 3 : probabilité forte.

* L'estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells modifié (8), représentée dans le tableau, comprend en plus l'item « Antécédents de thrombose veineuse profonde documentée ». Elle est estimée comme suit : score > 1 : probabilité faible ; score > 2 : probabilité forte. Chez les patients asymptomatiques aux deux membres inférieurs, c'est le côté le plus atteint qui est considéré.

Figure 12 : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs par le score de Wells. (2)

Variable clinique	Points
Sexe masculin	1
Paralysie ou immobilisation du membre inférieur	1
Allègement > 3 jours	1
Augmentation de volume du membre inférieur	1
Douleur unilatérale du membre inférieur	1
Autre diagnostic au moins aussi plausible	-1

L'estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde est comme suit : score > 0 : probabilité faible ; score 1-2 : probabilité intermédiaire ; score > 3 : probabilité forte.

Figure 13 : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs par le score « ambulatoire » de Constans. (2)

Caractéristiques cliniques	Points
Symptômes au membre inférieur gauche	1
Différence de circonférence du mollet ≥ 2 cm	1
Premier trimestre de grossesse	1

Figure 14 : Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs pendant la grossesse par le score LETS. (2)

Les signes cliniques caractéristiques d'une TVP sont une augmentation de la circonférence du membre inférieur, une rougeur, un œdème, une dilatation des veines superficielles (31). Une chaleur peut aussi apparaître au niveau de la jambe atteinte avec une sensation de « veine dure » au toucher. Le patient peut ressentir une vive douleur dans son mollet. Cependant, dans la moitié des cas, le patient n'a pas de signes cliniques et la TVP est asymptomatique (32).

d'exclure une TVP et l'échographie n'est pas indiquée (7). Ce dosage est indiqué chez les patients présentant une probabilité clinique faible ou intermédiaire de TVP, le résultat négatif du dosage permettant d'exclure le diagnostic (2).

Une étude, publiée dans *The New England Journal of Medicine* en 2003, a été menée afin de déterminer le pouvoir prédictif du dosage des D-dimères dans le diagnostic d'une TVP (34). Elle a permis de démontrer qu'un diagnostic fondé sur les symptômes cliniques et le dosage des D-dimères étaient aussi sûr qu'un diagnostic posé sur les signes cliniques et une échographie. La preuve de la fiabilité de ce dosage permet de faciliter le diagnostic des patients en ambulatoire, plus pratique et plus économique. En effet, ce test simplifie le diagnostic et permet de le poser à un jour défini, sans besoin de répéter l'examen, comme avec les échographies (34).

Les D-dimères ont donc une bonne valeur prédictive négative et sont un marqueur sensible mais non spécifique de la TVP.

b. Echographie Doppler

L'échodoppler est enfin recommandé en cas de forte suspicion de TVP et de D-dimères positifs. Pour la réalisation de cet examen d'imagerie, une exploration des veines proximales et distales avec compression veineuse est préférée.

Le dosage des D-dimères est recommandé en première intention. Néanmoins, si cet examen de laboratoire ne peut être réalisé, un échodoppler peut être réalisé en première intention (2).

Cet examen non invasif est basé sur la réflexion des ultrasons, émis par la sonde, au niveau des différentes zones du corps, avec le même principe qu'une échographie. L'effet Doppler est couplé à l'échographie afin de visualiser la circulation sanguine, la vitesse du sang et le diamètre des vaisseaux (35).

Des *guidelines* ont été éditées pour favoriser le diagnostic d'une TVP (Figure 16).

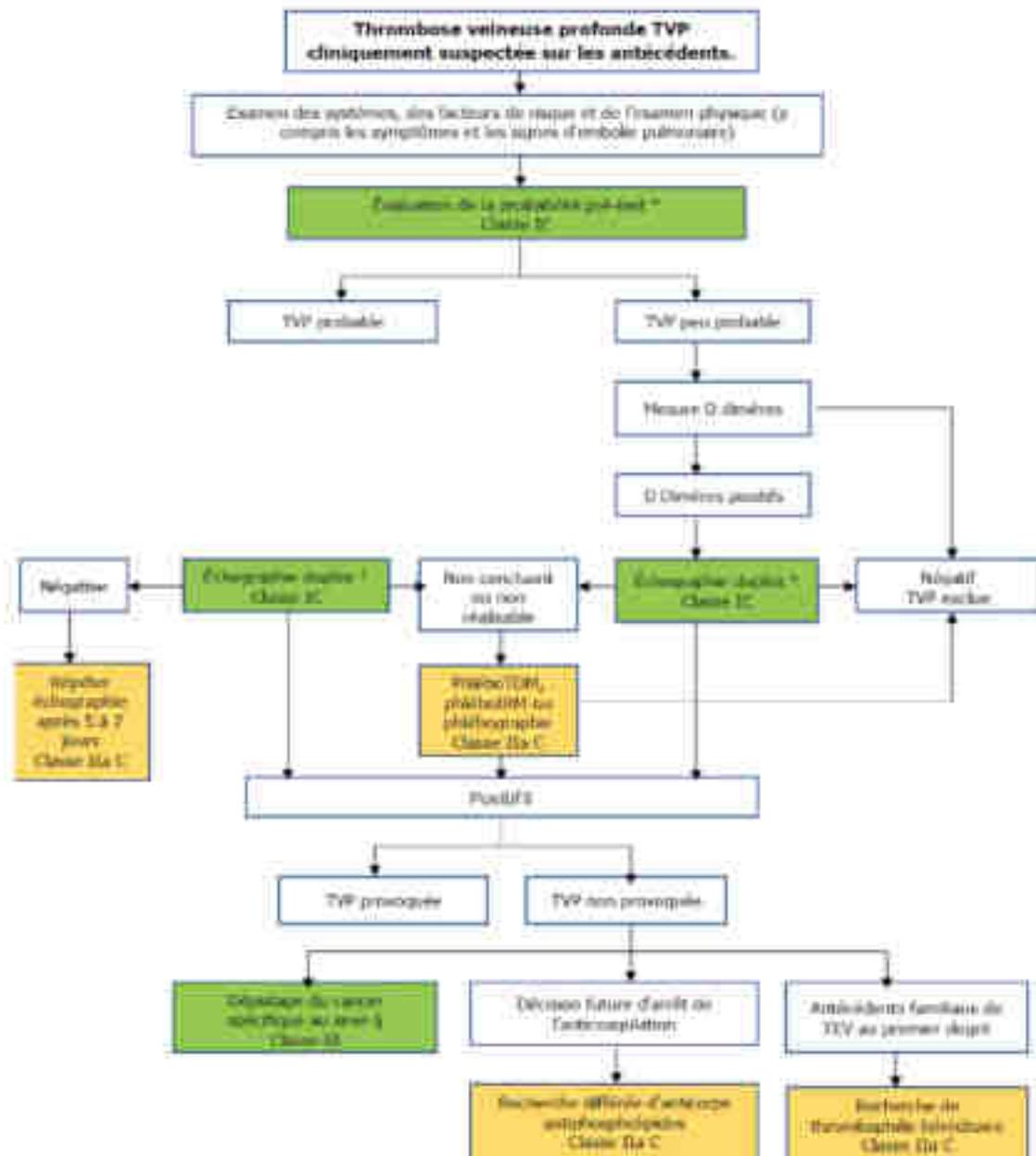


Figure 16 : Arbre décisionnel : Recommandations pour le diagnostic et l'exploration d'une TVP. (36)

Niveau de preuve :

- C : Consensus d'avis d'expertes et/ou petites études, études rétrospectives et registres

Grade de recommandations :

- I : preuve et/ou accord général que le traitement ou la procédure appliquée est bénéfique, utile et efficace.
- II : preuve contradictoire et/ou divergences d'avis sur l'utilité, l'efficacité du traitement ou de la procédure.
 - o IIa : le poids de la preuve est en faveur de l'utilité.
 - o IIb : utilité moins bien établie.

B. Diagnostic d'une embolie pulmonaire

Une embolie pulmonaire peut être envisagée devant une symptomatologie évocatrice : dyspnée et essoufflement, douleur thoracique non expliquée, malaise. Parfois, le patient peut présenter du sang dans ses crachats (37).

L'embolie pulmonaire est une urgence vitale. En effet, l'EP est la cause de mortalité la plus fréquente dans les MTEV. De ce fait, le diagnostic doit être posé rapidement.

Dans 70 % des diagnostics d'EP, les patients présentaient également une TVP, alors que dans seulement 20 % des cas, aucune origine ni facteur favorisant n'a pu expliquer l'EP (37).

D'après les dernières recommandations, la règle PERC (Figure 17) doit être utilisée devant un patient sans instabilité hémodynamique, c'est-à-dire sans altération de la circulation sanguine sur le plan clinique, pour exclure une EP. Ce test est à utiliser hors grossesse et *post-partum*.

Âge \geq 50 ans ?
Fréquence cardiaque \geq 100 battements par minute ?
Oxymétrie de pouls (SpO ₂) < 95 % en air ambiant ?
Épisode d'hémoptysie ?
Œdème unilatéral d'un membre inférieur (asymétrie à l'évaluation visuelle) ?
Prise d'un traitement estrogénique ?
Antécédent personnel de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire ?
Hospitalisation pour traumatisme ou chirurgie sous anesthésie générale dans les 4 semaines précédentes ?
La règle PERC est considérée comme négative lorsque la réponse à chacune des 8 questions est négative.

Figure 17 : Règle de PERC. (2)

Certains scores d'imputabilité sont utilisés, notamment en cas de stabilité hémodynamique du patient. Ces scores permettent d'établir la probabilité d'EP par rapport aux caractéristiques du patient et peuvent remplacer le jugement d'un praticien. Deux scores sont proposés : le score révisé de Genève (Figure 18) ou le score de Wells (Figure 19).

	Version originale	Version simplifiée
Âge > 65 ans	+1	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+3	+1
Immobilisation ou chirurgie sous AG > 4 semaines	+2	+1
Cancer actif (traitement en cours, palliatif ou rémission > 1 an)	+2	+1
Douleur de jambe unilatérale	+3	+1
Hémoptysie	+3	+1
Fréquence cardiaque entre 75 et 94/min	+3	+1
Fréquence cardiaque > 95/min	+5	+2
Douleur à la palpation en ordre anastomotique de jambe	+4	+1

Version originale (3 catégories) : 0-3 : PC faible ; 4-10 : PC modérée ; > 11 : PC élevée. Version simplifiée (2 catégories) : 0-3 : EP improbable ; > 4 : EP probable. Version originale (3 catégories) : 0-1 : PC faible ; 2-4 : PC modérée ; > 5 : PC élevée. Version simplifiée (2 catégories) : 0-2 : EP improbable ; > 3 : EP probable.

Figure 18 : Score révisé de Genève. (2)

	Version originale	Version simplifiée
Signes et symptômes de TVP (gonflement et douleur)	+2,0	+1
Diagnostic différentiel moins probable que l'EP	+3,0	+1
Fréquence cardiaque > 100/min	+1,5	+1
Immobilisation ou chirurgie sous AG > 4 semaines	+1,5	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+1,5	+1
Hémoptysie	+1,0	+1
Cancer actif (traitement en cours, > 6 mois ou palliatif)	+1,0	+1

Version originale (3 catégories) : > 2 : PC faible ; 3-6 : PC modérée ; > 6 : PC élevée. Version simplifiée (2 catégories) : 0-4 : EP improbable ; > 5 : EP probable. Version simplifiée (2 catégories) : 0-4 : EP improbable ; > 5 : EP probable.

Figure 19 : Score de Wells. (2)

a. Dosage des D-dimères

En plus de l'utilisation des scores, un dosage des D-dimères est réalisé, comme pour le diagnostic d'une TVP.

A partir de 50 ans, l'augmentation des D-dimères peut avoir une explication physiologique. De ce fait, un facteur correcteur peut être utilisé. La valeur usuelle, normalement de 500 ng/mL peut être augmentée à « âge x 10 » ng/mL (2).

b. Imagerie

Comme 70 % des EP ont pour origine une TVP, un échodoppler qui confirme un thrombus avec un examen clinique évoquant une EP confirme le diagnostic (Figure 20).

L'angioscanner thoracique semble le plus fiable et le plus adapté pour confirmer une EP. Cet examen consiste en l'émission des rayons X, après ajout d'un produit de contraste à base d'iode, pour augmenter la qualité de l'image. Il permet de visualiser l'ensemble du réseau pulmonaire (38).

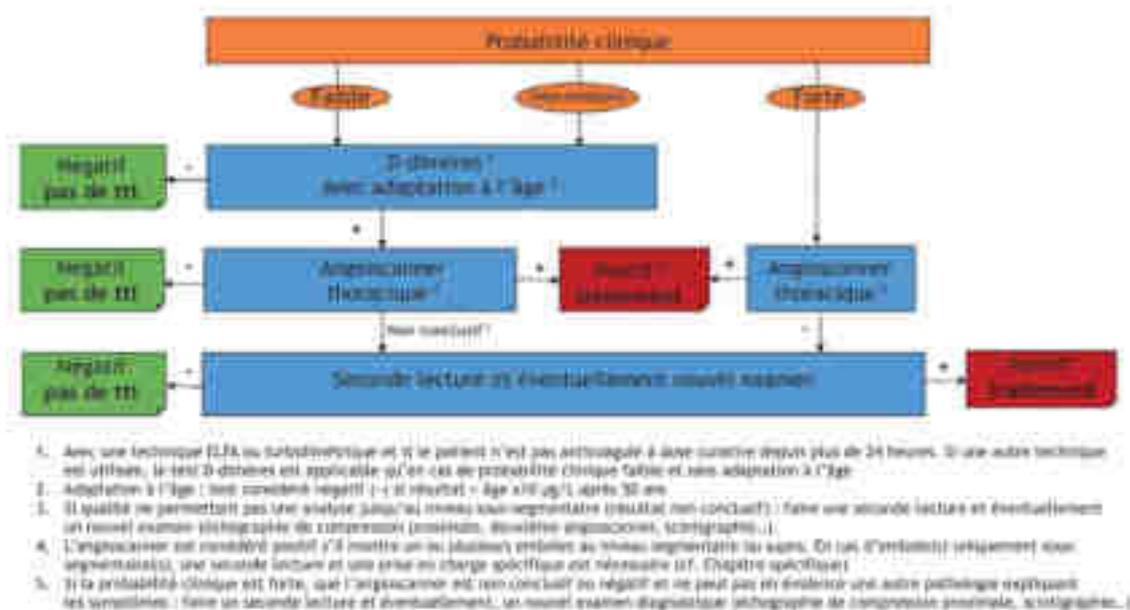


Figure 20 : Algorithme simplifié pour le diagnostic d'une embolie pulmonaire, avec dosage des D-dimères et angioscanner thoracique. (2)

III. Prise en charge et traitement

Le traitement, à base d'anticoagulant, doit être mis en place le plus rapidement possible. Les molécules à privilégier sont les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux, une héparine fractionnée, le rivaroxaban (Xarelto®) ou l'apixaban (Eliquis®), deux anticoagulants oraux. En effet, ces molécules ont une action directe et sont directement actives (2). Ces molécules doivent être instaurées à des posologies curatives.

De ce fait, les molécules antivitamin-K ne sont plus recommandées en première intention. Effectivement, les molécules antivitamin-K inhibent la γ -carboxylation et donc l'activation des facteurs II, VII, IX et X. Mais les protéines C et S, des inhibiteurs de la coagulation, sont également vitamine K-dépendantes. Comme les premiers facteurs à être inhibés par ces molécules sont les facteurs à demi-vie courte, il s'agit des inhibiteurs de la coagulation, soit les protéines C et S. En effet, leur demi-vie est de 4-6 heures, comparée à plusieurs jours pour les autres facteurs vitamine-K dépendants. Donc, lors de la mise en place d'un traitement par antivitamin-K, le mécanisme de la coagulation n'est donc plus inhibé, car les inhibiteurs de la coagulation ne sont plus activés. Le risque de formation d'un thrombus est alors augmenté. Ainsi, la mise en place d'un traitement par antivitamin-K doit être accompagné dans les premiers jours d'une association avec une HBPM, afin d'éviter le risque de thrombus (39).

Cette prise en charge médicamenteuse doit être accompagnée d'une prise en charge non médicamenteuse.

Une compression veineuse de classe III, c'est-à-dire une compression au niveau de la cheville comprise entre 20 et 35 mmHg est indiquée dès la phase aigüe et pendant les six mois suivants (2). L'utilisation de bas-cuisse est recommandée, c'est-à-dire une compression maximale à la cheville et un bas qui monte jusqu'aux cuisses.

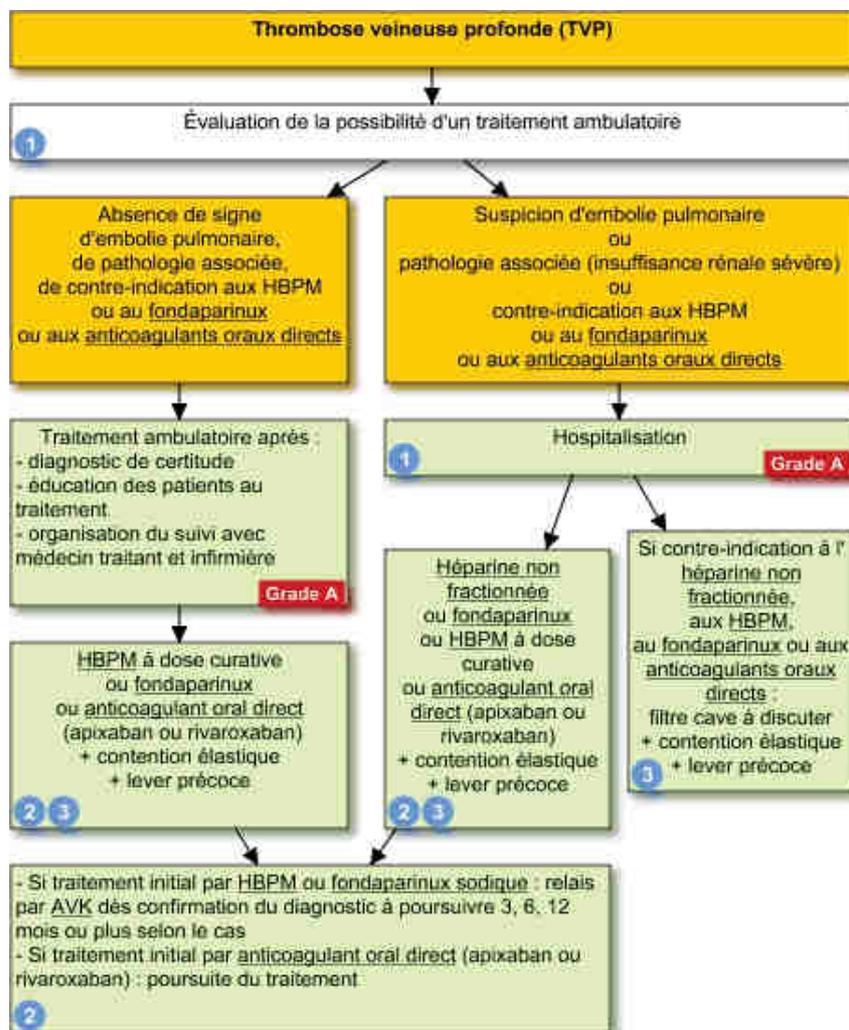


Figure 21 : Recommandations du traitement de la TVP. (40)

Le traitement curatif d'une TVP ou d'une EP doit être mis en place le plus rapidement possible.

Une prise en charge en ambulatoire est possible pour les patients atteints d'une TVP mais, dans certains cas, une hospitalisation est proposée à certains patients après le diagnostic d'une TVP.

Pour les patients atteints d'une EP, une évaluation de la gravité doit être réalisée, aux urgences ou après une courte hospitalisation. La règle HESTIA peut être utilisée.

PARTIE 3 : Mutation du facteur V Leiden

La mutation du facteur V Leiden correspond à une mutation unique sur le gène codant pour le facteur V. Cette mutation génétique entraîne un changement d'acide aminé dans la protéine du facteur V qui aboutit à une résistance à l'un des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, la protéine C, pouvant être à l'origine de troubles de la coagulation, tels que des TVP ou des EP.

I. Epidémiologie et histoire

A. Mutation du facteur V Leiden

La mutation du facteur V Leiden est le facteur de risque thromboembolique génétique le plus fréquent à travers le monde. Néanmoins, sa répartition est très hétérogène au niveau du globe (Figure 22).

En effet, certaines régions sont exemptes de la mutation du facteur V Leiden dans leur population. C'est le cas pour l'Afrique, l'Asie ou encore les populations aborigènes d'Australie et d'Amérique.

Au contraire, cette mutation génétique est retrouvée à une fréquence allélique élevée en Europe du Nord, entre 3 et 5 % de sa population, avec un ratio de 1/5000 porteurs homozygotes (42).

D'autres régions du monde présentent une forte prévalence de porteurs de la mutation du facteur V Leiden dans leur population. C'est le cas pour la Jordanie où la fréquence allélique est également très élevée, par rapport aux autres pays du continent, entre 10 et 27 % (43). En Suède ou en Chypre, la prévalence atteint 15 % (41).

On remarque ainsi un gradient Nord-Sud de la répartition de la mutation du facteur V Leiden (44).

Au sein d'un même pays, la répartition de cette mutation peut aussi se révéler très inégale. En France, 2 à 5 % de la population totale est concernée (45). Mais certaines régions comptent une prévalence plus importante comme en Alsace. Celle-ci dénombre un grand nombre de personnes présentant la mutation du facteur V Leiden, jusqu'à 9 % de sa population (41). La présence de cette forte prévalence peut être expliquée par la présence de nombreux Suédois, pays avec une très forte prévalence, pendant la Guerre de 30 ans (1618-1648) (41).

Population	Prevalence (%) ^{a, b, c, d}
European whites	3-15
Spain	3.5
France	3.8
Germany	4
Iceland	5.2
United Kingdom	8.8
Greece	15
Sweden	11
Africa	Absent
Southeast Asia	Absent
Asia minor	1.2
Australia (indigenous)	Absent
Japan	Absent
Jordanian Arabs	12.2
Lebanon	14
Western Inuit	2.97
Canada	5.3
United States	
Whites	5.2
Hispanic Americans	2.2
African Americans	1.2
Asian Americans	0.45
Native Americans	1.25

^aIncludes individuals with no history of severe thromboembolism.
^bIncludes heterozygous and homozygous individuals.

Figure 22 : Prévalence au niveau mondial de la mutation du facteur V Leiden. (46)

La présence de cette unique mutation du gène du facteur V dans diverses zones du monde a suscité bien des recherches. Afin de comprendre pourquoi certaines populations sont exemptes de la présence de cette mutation, des chercheurs ont analysé les pressions de sélection, la migration, la sélection naturelle et la dérive génétique (47).

La période d'apparition de la mutation du facteur V Leiden n'est pas entièrement connue. L'analyse de certaines populations permet ainsi de dater son époque d'apparition.

La présence de la mutation du facteur V Leiden dans des régions précises du monde exclue son apparition avant le Néolithique. Sa présence n'est, tout de même, pas récente, car elle est présente sur différentes parties du globe (48). Cela fait penser à une origine unique de la mutation du facteur V Leiden (48). L'analyse de la population basque peut confirmer cette hypothèse. En effet, c'est une population qui ne porte pas de mutation sur le gène codant le facteur V, qui s'est installée dans sa zone géographique avant le Néolithique et présentant peu de brassages génétiques (47).

L'hypothèse d'une sélection positive pourrait expliquer la présence, encore aujourd'hui, dans certaines populations. En effet, la présence de la mutation du facteur V Leiden n'influence pas sur l'espérance de vie. Dans certaines conditions, une tendance à l'hypercoagulabilité peut conférer un

avantage, comme pendant les menstruations, la grossesse, la perte en fer dans le cas d'hémorragies, qui pouvaient causer de nombreux morts dans la Préhistoire (47). Majerus a également évoqué l'avantage possible d'une légère augmentation de la coagulation, notamment pour accroître les chances d'implantation du fœtus (49).

La découverte de la mutation du facteur V suit beaucoup d'autres découvertes. En effet, un certain nombre d'épisodes de MTEV a été diagnostiqué chez des patients jeunes sans facteurs de risque. De ce fait, à l'époque, une partie des diagnostics n'était pas expliquée. Cette population a donc fait l'objet de nombreuses études, notamment génétiques (50).

C'est en 1965 qu'une mutation génétique a été découverte pouvant expliquer 1 % des diagnostics de MTEV chez ces patients, le déficit en antithrombine, un inhibiteur de la coagulation. Suite à cette découverte, d'autres mutations génétiques ont été mises en évidence afin d'expliquer ces MTEV. Il s'agit des déficits en protéine C, en protéine S et les dysfibrinogénémies (50). Grâce à ces découvertes, 8 % des MTEV survenues dans la population jeune et sans facteurs de risque ont pu être expliquées.

C'est en 1993 qu'est découverte la mutation du facteur V par le chercheur Björn Dalhback. Cette mutation porte le nom de mutation du facteur V Leiden, car elle a été mise en évidence dans la ville de Leiden aux Pays-Bas (41). B. Dalhback a donc pu décrire cette mutation chez 20 à 30 % des patients victimes de MTEV non expliquées (44). Cette mutation est la mutation héréditaire la plus courante des thrombophilies avec un risque thromboembolique (51).

B. Autres mutations du facteur V

La mutation du facteur V Leiden entraîne une insensibilité à l'inhibition par la protéine C en résultant une hypercoagulabilité. Cependant, il existe d'autres mutations mises en évidence au niveau du gène codant pour le facteur V. Elles sont, également, responsables d'une modification des processus de coagulation.

Les autres mutations présentes sur le gène du facteur V responsables d'une hypercoagulabilité sont appelées facteur V Cambridge, facteur V Hong-Kong ou encore Liverpool.

Le facteur V Cambridge est une mutation rare qui touche environ 0,4 % de la population européenne. Il correspond à une mutation ponctuelle de substitution qui modifie l'acide aminé arginine en thréonine en position 306. La conséquence est la même que dans le facteur V Leiden, le site de clivage pour inactiver le facteur V par la protéine C activée est modifié, il conserve donc son activité. Mais comme sa prévalence est très faible, cette mutation n'a pas été clairement étudiée dans le cadre d'une augmentation du risque de MTEV (52).

Le facteur V Hong-Kong désigne la mutation Arg306Gly, c'est-à-dire à la même position que dans la mutation du facteur V Cambridge (53). Dans ce cas, l'arginine en position 306 est substituée par une glycine, modifiant à nouveau le site de clivage de la protéine C activée. Cette mutation a été décrite en Chine, mais est également trouvée en Europe. Contrairement à la mutation de Cambridge et au facteur V Leiden, cette mutation n'est pas associée à une résistance à la protéine C activée. En effet, la protéine C activée est capable de cliver la glycine en position 306, au contraire de la thréonine, dans le facteur V Cambridge, ou la glutamine, dans le facteur V Leiden (54).

Le facteur V Liverpool est une mutation très rare, découverte dans une famille atteinte de thromboses récidivantes. Cette mutation entraîne un changement d'acide aminé sur l'exon 8 du gène codant pour le facteur V. Elle aboutit à une glycosylation anormale de la protéine, conférant une résistance à la protéolyse du facteur V par la protéine C activée (55).

L'haplotype HR2 correspond à la mutation A4070G présente sur l'exon 13 du gène du facteur V et existe sous six polymorphismes différents. Cette mutation entraîne une diminution des concentrations de facteur V et donc de son activité (56). Sa prévalence est très variable dans la population, entre 5 et 17 % en Asie et en Europe, avec une prévalence très élevée au Costa-Rica, soit plus de 50 % de la population. Sa présence n'entraîne qu'une augmentation modérée du risque thromboembolique des patients, et peut être présente chez des patients également porteurs de la mutation du facteur V Leiden (57).

Une mutation autosomique récessive entraînant une déficience du facteur V peut se traduire par différents phénotypes, dont des hémorragies graves. Mais cette mutation est très rare et concerne environ une personne sur un million. Cette mutation est une insertion de quatre paires de bases au niveau du gène codant pour le facteur V, appelée le facteur V Stanford (58).

Même s'ils existent d'autres mutations sur le gène du facteur V, le facteur V Leiden reste la mutation la plus fréquente.

II. Rôle de la génétique et transmission

La mutation du facteur V Leiden est une mutation unique présente sur le gène responsable de la production du facteur V de la coagulation. La protéine ainsi formée n'est pas pleinement fonctionnelle. Cette mutation a été découverte par Bertina et al. sur l'exon 10 du gène du facteur V. Ce gène porte le numéro 612309.001 selon la classification OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*, et la mutation Leiden le numéro 188055 (59).

Au niveau de la séquence d'ADN, la base guanine est remplacée par une autre base l'adénine, autre base purique. Cette substitution a lieu en position 1691 sur le gène codant pour le facteur V. Ce remplacement d'une base par une autre entraîne un changement d'acide aminé sur la séquence codante de la protéine. Donc, ce n'est pas une mutation silencieuse. En effet, l'acide aminé arginine est remplacé par l'acide aminé glutamine. Ce changement d'acide aminé au niveau de la protéine est situé en position 506 (44). Comme la glutamine n'est pas un codon stop, il s'agit d'une mutation de substitution faux-sens (60). La protéine synthétisée par le gène modifié sera donc différente de la protéine normale, avec une activité différente.

L'ensemble des gènes d'une personne se trouve sur les chromosomes : 23 paires de chromosomes soit 46 chromosomes chez l'homme (61). A chaque paire de chromosome, l'un est hérité de la mère, l'autre du père. De ce fait, chaque gène est présent en 2 copies. Ainsi, une personne peut être porteuse d'une seule copie du gène muté. De ce fait, la personne sera porteuse hétérozygote. Si les deux copies du gène sont mutées, la personne sera homozygote (Figure 23) (62).

Dans la mutation du facteur V Leiden, la présence d'une copie du gène anormal suffit à augmenter le risque de thrombose. C'est donc une mutation à transmission autosomique dominante.

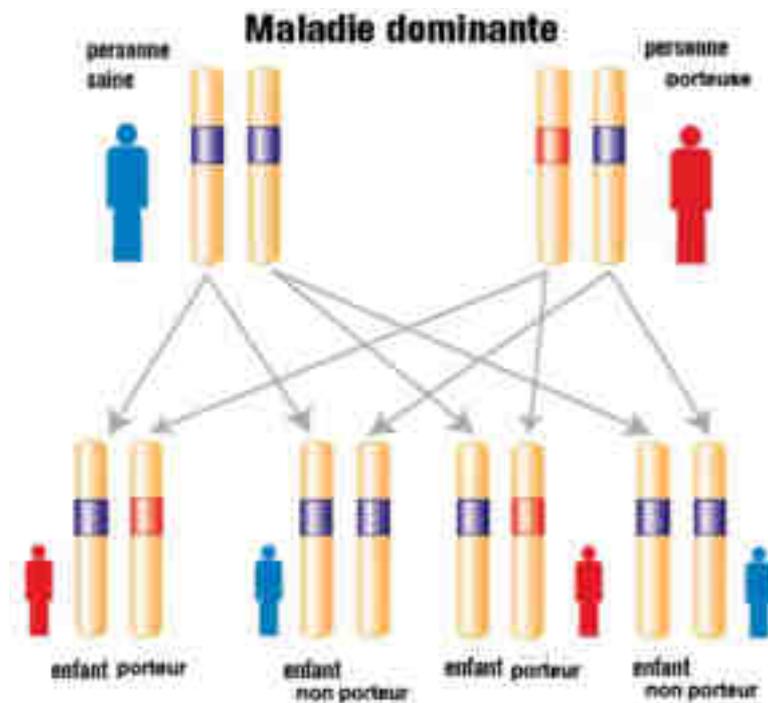


Figure 23 : Transmission autosomique dominante. (63)

III. Impact de la mutation du facteur V sur la cascade de la coagulation

A. Activité physiologique

Le facteur V activé joue un rôle procoagulant en tant que cofacteur du facteur X activé, qui convertit la prothrombine en thrombine, dans la cascade de coagulation (Figure 5). Ce même facteur a également un rôle anticoagulant, en tant que cofacteur de la protéine C activée pour inhiber le facteur VIII activé. Donc, le facteur V a un rôle ambivalent (64).

Le facteur V doit d'abord être activé pour être efficace. Pour cela, il faut rappeler la structure du facteur V. Celui-ci est composé d'une chaîne lourde (domaines A1 et A2) et d'une chaîne légère (domaines A3, C1 et C2) associées par une zone de connexion (B). Trois clivages sont nécessaires à son activation. La zone de connexion est dissociée après un réarrangement des chaînes lourdes et légères (Figure 24). Cette activation est possible par l'action du facteur X activé et de la thrombine (64).

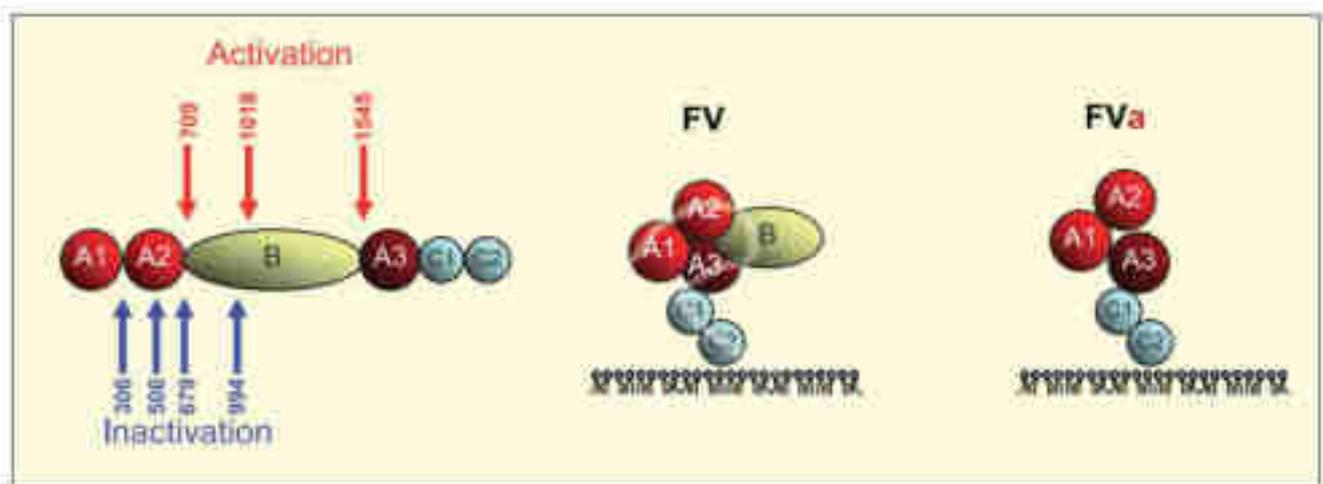


Figure 24 : Structure du facteur V, avant et après activation. (64)

Pour éviter un emballement de la coagulation, le facteur V activé est inhibé par la protéine C activée. De manière physiologique, la protéine C est activée par la thrombine fixée à son récepteur, la thrombomoduline (TM). Après activation de la protéine C, celle-ci est capable d'inactiver les facteurs Va et VIIIa (Figure 25) (65).

La protéine C activée inactive le facteur V par plusieurs clivages. Deux clivages (44) ont un impact majeur sur l'inactivation du facteur Va. Ces 2 acides aminés sont des arginines présentes aux positions 306 et 506 de la protéine (46). Le premier clivage a lieu en position 506 et permet d'exposer les autres sites de clivage (44). Celui-ci entraîne une diminution de l'activité procoagulante du facteur Va, notamment par diminution de son activité, en tant que cofacteur du facteur Xa (44). Néanmoins, ce

clivage n'inactive pas totalement le facteur V, mais est surtout utilisé en cas de faibles concentrations des cofacteurs (64). Le deuxième clivage en position 306 inactive totalement le facteur Va. Les autres clivages ont moins d'importance.

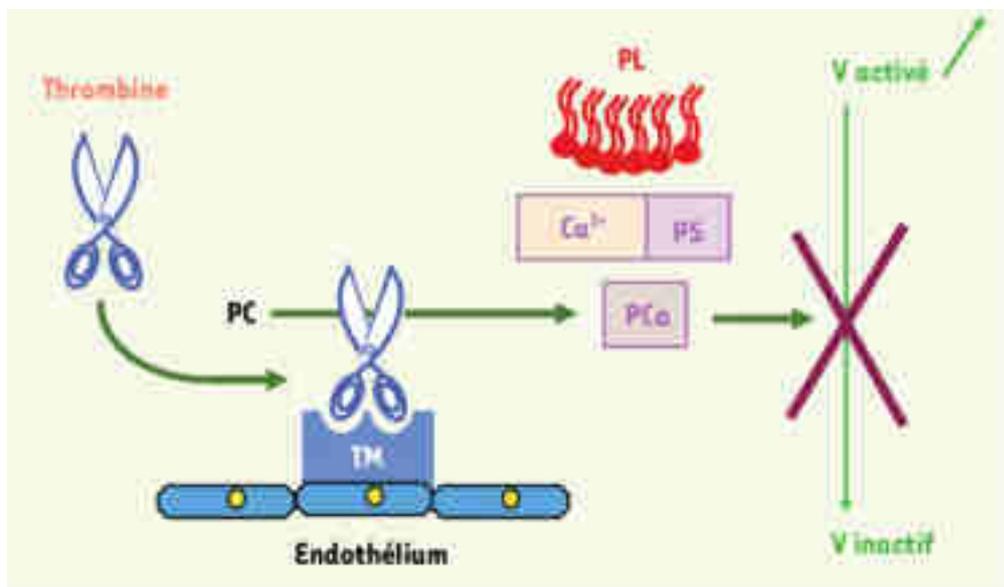


Figure 25 : Activation de la protéine C par la thrombine et inhibition du facteur Va par la protéine C activée. (65)

B. Mutation du facteur V

La mutation du facteur V Leiden est associée à une résistance à la protéine C activée.

Cette résistance est causée par la substitution de l'arginine en position 506 par un autre acide aminé, la glutamine, au niveau de la protéine.

Comme l'arginine en position 506 n'est plus présente, la protéine C activée ne peut pas exercer le premier clivage au niveau de la protéine modifiée du facteur V. Le facteur V ne sera pas clivé et gardera son activité procoagulante (2). Le facteur V est alors résistant à l'action de la protéine C activée. La cascade de la coagulation ne s'arrête pas et continue à aboutir à la formation d'un caillot de fibrine.

IV. Diagnostic

A. Bilan de thrombophilie

La thrombophilie désigne un état physiopathologique prédisposant à la formation de thrombus. En association à différents éléments environnementaux (contraception, grossesse, post-partum, immobilisation prolongée, obésité, voyage ...), cette prédisposition peut générer une thrombose. Cette

hypercoagulabilité peut être responsable de thromboses, c'est-à-dire de TVP ou EP, mais de manière inégale entre les individus. En effet, certains patients atteints de thrombophilie ne développeront jamais de thrombose, d'autres seulement après 50 ans, alors que d'autres pourront subir plusieurs épisodes dans leur vie (42).

La mutation du facteur V Leiden est un facteur de risque de thrombose. Elle peut être acquise ou, au contraire héréditaire (66). Une mutation acquise signifie que la mutation n'était pas présente à la naissance dans le génome des cellules de l'individu. La mutation est donc apparue au cours de la vie de l'individu. Au contraire, une mutation héréditaire est présente dans le génome de la cellule dès la naissance et transmise par l'un ou les 2 parents. Dans les deux cas, la présence de la mutation du facteur V Leiden augmente le risque de développer une thrombose au cours de sa vie.

La mutation du facteur V Leiden peut être recherchée lors d'un bilan de thrombophilie, car cette mutation fait partie des facteurs de risque biologiques de MTEV. Plusieurs mutations et situations physiopathologiques peuvent également être présentées comme des facteurs de risque biologiques pour les MTEV. De ce fait, lors d'un bilan de thrombophilie, sont recherchés et mesurés (67) :

- Temps de prothrombine (TP)
- Temps de céphaline activée (TCA)
- Inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C et protéine S
- Mutation du facteur V Leiden
- Mutations du facteur II G20210A : gène de la prothrombine
- Anticorps anti-phospholipides : 2^{ème} prélèvement à réaliser au bout de 12 semaines si le premier est positif
 - o Anticoagulant circulant de type lupique
 - o Anticorps IgG anticardioline
 - o Anticorps anti-β2-glycoprotéine-1

La réalisation d'un bilan de thrombophilie permet d'expliquer une MTEV, mais également de connaître le risque relatif du patient sur la survenue d'une récurrence et de connaître l'histoire familiale de la maladie (42).

Le bilan de thrombophilie n'est pas prescrit à tous les patients de façon systématique après un épisode de MTEV. Les Sociétés Savantes présentent des recommandations assez précises (2). Un bilan de thrombophilie peut être proposé après :

- Premier épisode de TVP ou EP survenu avant l'âge de 50 ans, non provoqué et avec une histoire familiale au 1^{er} degré de thrombose

- En cas de MTVE récidivante : au moins un épisode de TVP ou EP et au moins un épisode non provoqué avant l'âge de 50 ans
- MTEV dans des sites atypiques : splanchnique, membre supérieur, cérébral.

Le dépistage ne devrait pas être proposé au parent du premier degré. De plus, ce dépistage ne devrait pas être proposé lors d'un premier épisode de MTEV provoqué. Si un bilan de thrombophilie est proposé à des apparentés du premier degré asymptomatique, la recherche va se limiter à la recherche de la même mutation que celle portée par le patient de la famille (2). En effet, la réalisation d'un bilan de thrombophilie entre dans le cadre de la prévention secondaire, pour mieux adapter la prise en charge après une MTEV, notamment dans la durée de l'anticoagulation nécessaire. Néanmoins, ce bilan peut aussi être considéré comme de la prévention primaire, lors de thrombophilies héréditaires, comme la mutation du facteur V Leiden (66).

Le bilan de thrombophilie est à réaliser de préférence à distance de l'épisode aigu de MTEV. De plus, l'utilisation récente des anticoagulants oraux (AOD) complique la réalisation du bilan de thrombophilie. Aucun consensus n'existe à ce jour, mais il est préférable de réaliser ce bilan à distance de la prise d'AOD. En effet, la prise d'AOD peut altérer la spécificité des tests. Le patient devrait alors arrêter son traitement anticoagulant 3 jours, puis réaliser le bilan, ou être traité par une HBPM (68). En revanche, le test spécifique pour la mutation du facteur V Leiden n'est pas influencé par la prise d'AOD (6).

B. Tests de laboratoire

a. Recherche de la mutation du facteur V Leiden

La recherche de la mutation du facteur V Leiden nécessite un test génétique, afin de déterminer la présence ou non de la mutation au niveau de l'ADN du patient, c'est-à-dire de la mutation G1619A, spécifique de la mutation du facteur V Leiden (69).

La recherche de cette mutation est souvent réalisée dans le cadre du bilan de thrombophilie. Ainsi, un panel NGS, séquençage de nouvelle génération, permet de rechercher de manière simultanée de nombreux gènes. Afin de pouvoir poser un diagnostic le plus précis possible, le test NGS (Next Generation Sequencing) a une spécificité, patient négatif non porteur de la mutation, et une sensibilité, patient positif et porteur de la mutation, de plus de 99 % (42).

Aujourd'hui, la mutation du facteur V Leiden est directement recherchée. Effectivement, seul ce test génétique reste remboursé par l'Assurance Maladie. Avant, il était d'abord prescrit le test de la résistance à la protéine C activée (70). Mais ce test nécessite une confirmation par le test génétique en cas de résultat positif. En effet, ce test fonctionnel est moins spécifique et moins sensible que le test

généétique. De plus, la positivité du test de résistance à la protéine C activée ne permet pas de distinguer les porteurs homozygotes et hétérozygotes (43). Mais, comme dans 95 % des cas, une résistance à la protéine C activée est associée à une mutation du facteur V Leiden (51), la recherche de la mutation est faite en première intention.

Seuls certains laboratoires sont habilités à réaliser ce test génétique, ce qui tend à limiter la disponibilité de ce test.

La technique de biologie moléculaire est utilisée pour la recherche de la mutation du facteur V. La méthode de référence est la technique de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (69). Cette technique repose sur l'utilisation d'amorce spécifique du gène présentant l'anomalie permettant ensuite d'amplifier la séquence spécifique du gène avec l'anomalie s'il est présent dans le génome de la cellule (Figures 26 et 27).

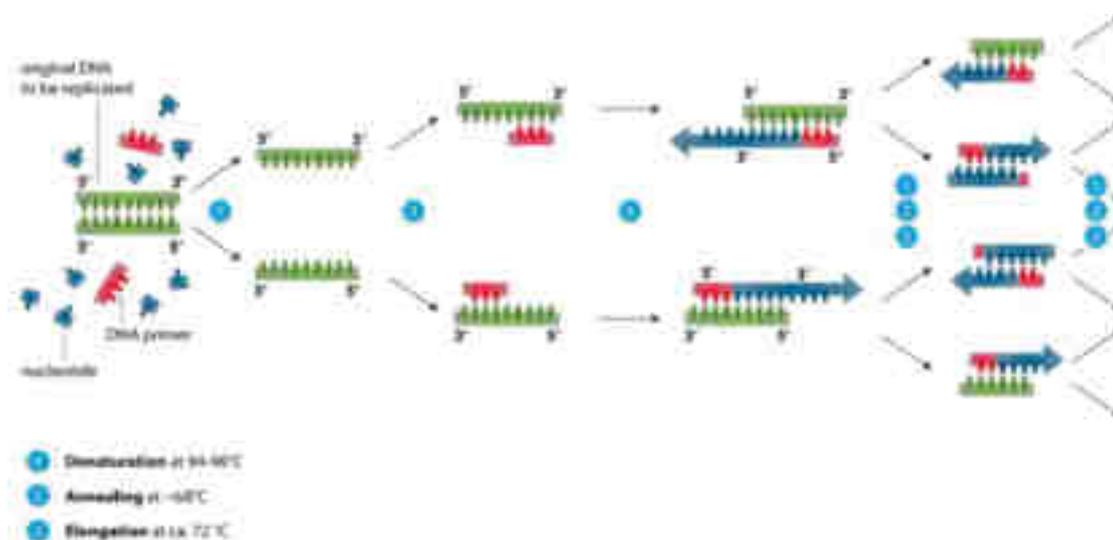


Figure 26 : Réaction de polymérisation en chaîne. (71)

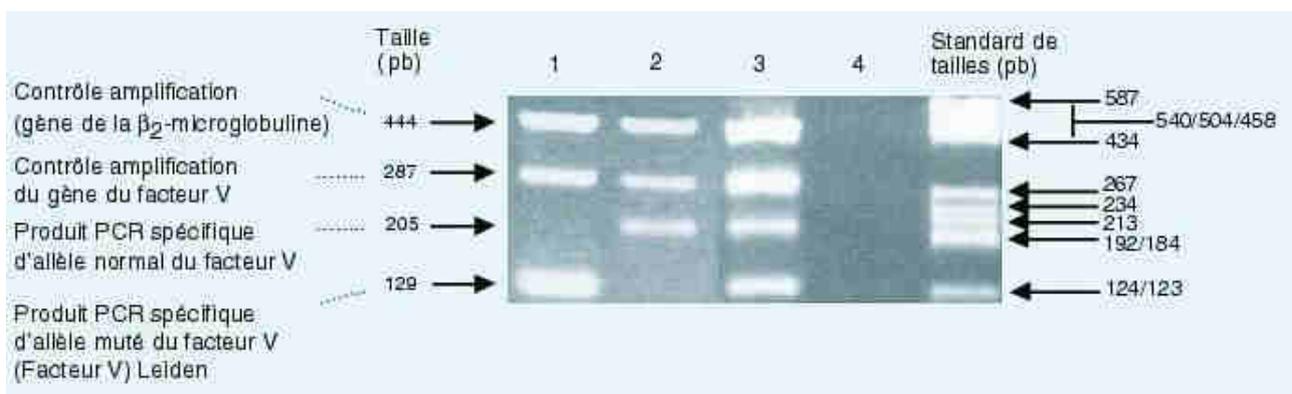


Figure 27 : Profil obtenu après PCR pour détection de la mutation du facteur V Leiden. (72)

Un des premiers tests utilisés était basé sur le polymorphisme de longueur des fragments de restriction. Ainsi, dans le cadre de la mutation du facteur V Leiden, l'ADN est isolé puis amplifié au niveau de l'exon 10, c'est-à-dire de la mutation spécifique du facteur V Leiden. Ensuite, le produit obtenu est digéré par une endonucléase de restriction nommée *MnlI*. Plusieurs fragments de taille différente sont obtenus. Or, la présence de la mutation élimine un des sites spécifiques *MnlI*. Donc, l'analyse de la taille des fragments permet de déterminer des mutations qui modifient la taille des fragments obtenus (73).

La réalisation d'un bilan de thrombophilie mais surtout ses résultats permettent ensuite d'orienter la prise en charge et de mettre en place des mesures préventives. En effet, la détection de la mutation du facteur V Leiden peut modifier la durée du traitement anticoagulant, à prendre au long court (44), mais aussi une surveillance rapprochée dans certaines situations à risque.

Pour prescrire un bilan de thrombophilie, une consultation avec le médecin prescripteur est nécessaire afin que le patient comprenne l'intérêt mais aussi l'impact de tels résultats notamment lors de situations à risque : grossesse, contraception, chirurgie ...

Le patient doit alors signer un consentement éclairé, pour les mineurs et les personnes majeures, avant la réalisation du bilan (74).

Les résultats sont ensuite transmis uniquement au praticien prescripteur qui les communiquera au patient, lors d'une consultation dédiée.

Enfin, une fiche de liaison Thrombophilie est à remettre au patient comportant des explications sur sa mutation génétique (75).

b. Recherche de la résistance à la protéine C activée

Temps de céphaline activée (TCA)

Le temps de céphaline activée correspond au temps de coagulation du plasma déplaqué en présence d'une suspension de phospholipides, comme la membrane des cellules de l'endothélium, et d'une quantité optimale standardisée d'activateur de contact, kaolin, silice ou acide ellagique. Afin d'avoir une standardisation et d'assurer la reproductibilité des tests, les phospholipides sont remplacés par une quantité standardisée de céphaline (Figure 28) (76).

Ce TCA correspond à l'exploration de la voie intrinsèque de la coagulation, c'est-à-dire de la voie initiée par les facteurs de contact, ainsi que de la voie commune, à partir de l'activation du facteur X puis du facteur II avec la formation du fibrinogène (76).



Figure 28 : Principe de mesure du temps de céphaline activée. (77)

Test dit de « première génération » (78)

Ce test mis en place par Dahlbäck, chercheur ayant découvert la mutation du facteur V Leiden, est basé sur la mesure du TCA. Ce test est réalisé en présence et en absence de protéine C activée exogène.

Les prélèvements doivent être conformes aux recommandations des tests pour l'analyse de l'hémostase. Tout traitement anticoagulant doit être notifié avant la réalisation du test, leur prise pouvant interférer avec les résultats. Les antivitamines K (AVK), warfarine et fluindione, ne peuvent pas être utilisés si ce test doit être réalisé.

Le résultat du test est exprimé par un ratio, valeur du TCA en présence de protéine C activée/valeur du TCA natif, valeur obtenue avec un plasma lyophilisé normal, dont les valeurs usuelles sont comprises entre 0,8 et 1,2.

Un allongement du TCA peut correspondre à différentes situations pathologiques, et est utilisé dans le suivi des patients sous héparine non fractionnée.

Au contraire, une résistance à la protéine C activée est caractérisée par un défaut d'allongement du TCA en présence de protéine C activée exogène. En effet, chez les patients indemnes de la mutation, la protéine C activée exogène inhibe les facteurs V et VIII activés, prolongeant ainsi le TCA (79). Alors que chez les patients porteurs de la mutation, la protéine C activée n'inhibe pas le facteur V, le TCA n'est alors pas augmenté.

Test dit de « seconde génération » (78)

Ce test est appelé « méthode de Dahlbäck modifiée ». C'est aujourd'hui le test de référence. En effet, celui-ci est plus spécifique et plus sensible.

Le principe du test est basé sur une dilution du plasma du patient dans du plasma exempt de facteur V. La dilution du plasma dans du plasma appauvri en facteur V permet de ne pas tenir compte des taux de facteur VIII, facteur également inhibé par la protéine C activée (79). De ce fait, une meilleure discrimination peut être faite entre les patients porteurs ou non de la mutation du facteur V Leiden, car seule la dégradation du facteur V joue un rôle dans le ratio (Figure 29). Contrairement aux tests de première génération, celui-ci peut être utilisé en cas de traitement par AVK. De plus, ces tests contiennent du polybrène, capable de neutraliser les héparines non fractionnées (HNF) ou les HBPM (79).

Le résultat du test est également exprimé par un ratio, mais dépendant du test utilisé et des « valeurs normales » obtenues par le laboratoire test.

Comme les tests de « première génération », ces tests peuvent détecter une résistance à la protéine C activée, indépendamment de la mutation du facteur V Leiden, mais acquise lors d'une grossesse, de la prise d'une contraception orale, ou encore en cas de déficit en protéine S.

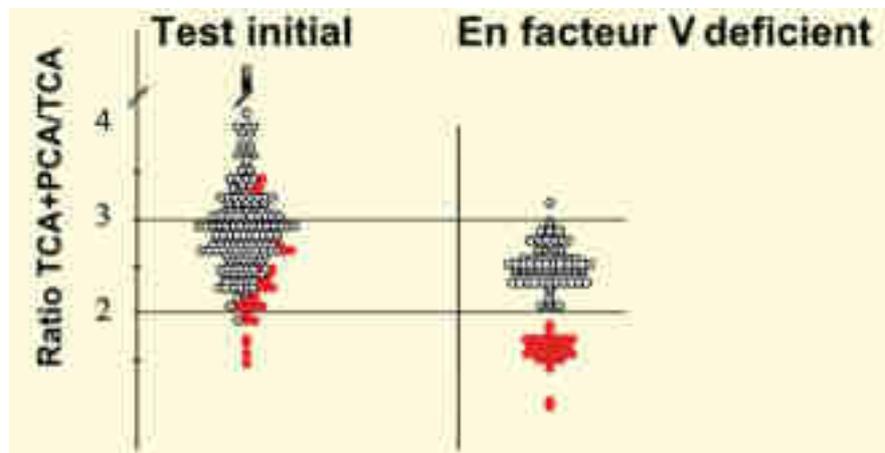


Figure 29 : Apport de la prédilution du plasma à tester dans du plasma déficient en facteur V sur la discrimination entre les patients porteurs (rouge) et non porteurs (noir) de la mutation du facteur V Leiden, en comparaison au test de « première génération ». (80)

Test dit de « troisième génération » (78)

Ce test utilise le venin de crotale pour activer directement le facteur X, et donc la fin de la cascade de coagulation. Comme pour le test de « deuxième génération », le plasma est dilué dans du plasma déficient en facteur V. Le temps de coagulation est ensuite mesuré en présence de protéine C activée exogène.

Ces tests permettent de détecter uniquement la résistance à la protéine C activée dans le cadre de la mutation du facteur V Leiden.

L'absence d'allongement du TCA est un facteur de risque de thrombose. En effet, une étude réalisée sur 197 patients avec un antécédent de MTEV et 211 sujets témoins, avec les 3 types de tests décrits précédemment, a montré que les patients avec un TCA compris dans le quartile le plus bas avaient un risque de MTEV le plus important. Cependant, avec le test de « troisième génération », il n'y a pas d'augmentation significative du risque thromboembolique. Donc, les tests de « première et de deuxième générations » permettent de détecter un risque de MTEV, indépendamment de la présence de la mutation du facteur V Leiden (78).

La résistance à la protéine C activée, déterminée par ces tests, ne dispense pas la réalisation d'un test de biologie moléculaire afin de détecter spécifiquement la mutation du facteur V Leiden.

PARTIE 4 : Risque thromboembolique associé à la mutation du facteur V Leiden

I. Chiffres et risques

Dans la population générale, les MTEV sont des pathologies fréquentes. En effet, leur incidence est importante (Figure 30).

Nombre de patients hospitalisés	MTEV			Embolie pulmonaire		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Moins de 25 ans	1076	1354	2430	301	470	771
25-44 ans	5247	6240	11487	2468	2824	5292
45-64 ans	10417	13208	23625	8000	8817	14717
65-84 ans	27876	30605	58481	12154	15324	27478
85 ans et plus	6824	10265	17089	3270	5153	8423
Total tous âges	60437	67900	128337	27363	33478	60841
Taux brut*						
Moins de 25 ans	10,6	14,1	12,3	2,8	4,0	3,8
25-44 ans	63,8	73,9	68,7	29,9	31,1	30,5
45-64 ans	231,3	148,4	189,3	104,9	86,8	95,4
65-84 ans	818	546,8	579,8	281,8	273,0	281,8
85 ans et plus	1152,2	1231	1200,7	542,7	676,3	591,8
Total tous âges	189	180,2	184,3	87,4	86,5	81,8
Taux standardisés**	215,8	162,8	188,8	100,2	96,9	91,5

* Taux pour 100 000 habitants.

** Taux standardisés sur l'âge pour 100 000 habitants, selon la population européenne de référence (Revision of the Euro-pean Standard Population, Eurostat 2013).

Champ • France entière (hors Mayotte).

Sources • PMSI (ATM) ; statistiques démographiques (INSEE) ; exploitation Santé publique France.

Figure 30 : Patients hospitalisés pour MTEV et EP en 2014 en fonction du sexe et de l'âge : nombre et taux standardisés. (81)

Dès qu'un allèle muté est présent, comme il s'agit d'une mutation autosomique dominante, la personne présente un risque thromboembolique supérieur à la population générale (46). En effet, la mutation du facteur V Leiden expose à un risque accru de développer une thrombose (Figure 31).

La mutation du facteur V Leiden concerne 25 % des patients diagnostiqués pour un premier épisode de MTEV non expliqué. Un deuxième épisode de récurrence est diagnostiqué chez 40 à 50 % de la population porteuse de la mutation. Ce même pourcentage concerne la population porteuse de la mutation ayant développée une MTEV sous contraception oestro-progestative. Effectivement, après un premier épisode, les personnes porteuses de la mutation ont un risque de 30 % de développer un deuxième épisode de MTEV dans les 8 ans suivant le premier épisode (46).

La prédisposition génétique à développer un premier épisode de MTEV diffère entre les porteurs homozygotes et hétérozygotes. Mais, dans les deux cas, la présence d'un allèle muté suffit à augmenter le risque thromboembolique (43).

Ainsi, les personnes hétérozygotes ont un risque 10 fois supérieur à la population générale de déclarer une MTEV et jusqu'à 80 fois supérieur pour les porteurs homozygotes (51).

	Mutation F5 R334Q (Facteur V Leiden) ^a	Mutation F2 G20210A (pro- thrombine) ^a	Anticorps lupique	Anticorps anticardiolipine	Anticorps anti-β ₂ (apoprotéine I)	Déficit en protéine C	Déficit en protéine S	Déficit en protéine Z	Hyper- homocystéinémie
	Anticorps antiphospholipides								
Prévalence dans la population générale	3-7%	0,7-4%	1-8%	5%	3-6%	0,02%	3-5%	0,04-1,7%	1-10%
Risque relatif pour un premier épisode	5-7	2-3	1-10	0,7	1-4	15-20	15-20	15-20	1,5-1,5
Risque relatif pour une récurrence	1,4	1,4	2-4	1,4	-	1,8-2,4	1,4-1,8	1,1-1,4	2-3

^a Pourcentage des hétérozygotes.
(Adapté de: Wahlberg S, et al. Br J Haematol 2008; Van der Grond R, et al. Neth J Med 2000; Huisman HJ, et al. Br J Haematol 2002; Lüdemann WH, et al. Br J Haematol 2005)

Figure 31 : Risque relatif de premier épisode et de récurrence de thrombose veineuse profonde en fonction des différentes thrombophilies. (82)

Ce risque biologique est fortement dépendant des facteurs de risque environnementaux (Figure 32). Donc, certaines périodes de la vie présentent des facteurs de risque additionnels (83).

Facteurs de risque	Niveaux de risque relatif
Antécédents de thrombose veineuse	16-33 ^a
Chirurgie	6-22 ^a
Cancer	6
Grossesse et post-partum	4-14
Immobilisation : allongement, plâtre...	13
Thrombophilie biologique héréditaire ou acquise	2-50 ^a
Contraception œstroprogestative	3-4
Traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie orale et autres traitements hormonaux (tamoxifène, raloxifène...)	3-4
Obésité	3-4
Long voyage (avion > 5 heures)	2-4
Varices, groupe non-O	3-4

^a Le niveau de risque dépend des types de thrombose, de chirurgie, de thrombophilie biologique.

Figure 32 : Principaux facteurs de risque de thrombose avec leurs niveaux de risque relatif. (84)

Etude : Leiden Thrombophilia Study (85)

La *Leiden Thrombophilia Study* est une étude cas-témoin menée aux Pays-Bas, à Leiden, Amsterdam et Rotterdam afin de déterminer les facteurs de risque actuels et futurs de développer une

MTEV. Ainsi, cette étude a permis de montrer l'importance de facteurs de risque de MTEV, uniquement identifiés jusque-là dans des études et cas familiaux.

Concernant le design de l'étude, l'étude cas-témoin est la plus adaptée pour suivre des anomalies génétiques. Les candidats ont été sélectionnés en concertation avec l'Organisation de Surveillance des Anticoagulants aux Pays-Bas. Ainsi, les patients peuvent être suivis pour leur traitement anticoagulant par un centre hospitalier proche de leur domicile, peu importe le lieu où a été posé le diagnostic ou le médecin ayant prescrit le traitement.

L'inclusion des patients a eu lieu dans 3 services de thromboses des Pays-Bas : Leiden, Amsterdam et Rotterdam. 474 patients ont été retenus dans le cadre de l'étude, avec pour critères d'inclusion :

- Patients de moins de 70 ans
- Sans affection maligne
- Avec un diagnostic de TVP confirmé (Leiden : n = 271, Amsterdam : n = 90, Rotterdam : n = 113)
- Traitement anticoagulant arrêté il y a plus de 3 mois :
 - o 10 % des patients ne pouvaient pas arrêter leur traitement anticoagulant et nécessitaient un traitement anticoagulant au long terme.

Un sujet témoin sain de même sexe, même âge (+ 5 ans tolérés), sans lien biologique, sans antécédent de TVP, sans affection maligne, ni prise de warfarine dans les 3 mois précédents a été associé à chaque patient. En général, ce sont les partenaires des sujets tests qui ont été sélectionnés comme sujet témoin.

La cohorte concernait donc des patients d'âge moyen 47 ans avec un rapport homme/femme de 3 pour 4.

Au début de l'étude, tous les sujets ont répondu à un questionnaire afin de connaître les facteurs de risque dans une période, bien définie précédant leur MTEV. Un prélèvement sanguin a également été fait afin d'isoler l'ADN.

Les résultats sont exprimés en risque relatif. Il montre le risque de thrombose pour un facteur de risque donné par rapport à une population de référence.

Résultats :

Des résultats ont été obtenus pour chaque mutation génétique associée à un risque thromboembolique : le déficit en protéine C, en protéine S, le déficit en antithrombine, la résistance à la protéine C activée, la mutation du facteur V Leiden, le facteur Willebrand, la mutation du facteur VIII, l'hyperhomocystéinémie et le facteur II ainsi que le risque thromboembolique associé à la prise de contraceptif oral.

La résistance à la protéine C activée est déterminée par la mesure du ratio entre 2 temps de céphaline activée sur les échantillons de plasma des patients, un en présence et l'autre en absence de la protéine C activée.

Résistance à la protéine C activée (Figure 33) :

301 binômes (sujet témoin et son sujet contrôle associé) ont été inclus dans cette partie de l'étude.

La limite inférieure des valeurs usuelles du ratio de sensibilité à la protéine C activée est de 2,17. Une valeur inférieure à 2,17 a été mesurée chez 21 % des patients et 5 % des sujets contrôles. Une diminution du rapport de sensibilité de la protéine C activée augmente le risque de MTEV.

Le risque relatif de développer une MTEV associée à la résistance de la protéine C activée est 6,6.

APC-sensitivity ratio	Patients	Controls	OR ^a	95% CI
≥2.5	163	220	1	
2.0-2.5	84	72	1.6	1.1-2.4
1.5-2.0	36	7	7.4	3.0-18
<1.5	18	2	12.0	2.7-56

^aMatched (crude) odds ratio; adjustment for VIII:c, protein C, or protein S concentrations or fibrinogen did not effect these results.
Test for trend: $p < 0.001$.

Figure 33 : Risque de MTEV par rapport au ratio de sensibilité à la protéine C activée.

APC : Protéine C activée

APC-sensitivity ratio : rapport des temps de céphaline activée mesurée en présence et en l'absence de protéine C activée

OR : risque relatif : ajustement fait pour le facteur VIII, les concentrations en protéines C et S et en fibrinogène n'ont pas affecté les résultats.

CI : indice de confiance

Mutation du facteur V Leiden :

70 sujets (64 patients et 6 sujets contrôles) de l'étude présentaient une résistance à la protéine C activée. Comme dans 95 % des cas, une résistance à la protéine C activée est associée à une mutation du facteur V Leiden, cette mutation a été recherchée chez ces patients.

La mutation a été retrouvée chez 56 sujets (53 patients et 3 sujets contrôles). 6 patients étaient porteurs homozygotes.

Pour les patients homozygotes pour la mutation du facteur V Leiden, un risque relatif de MTEV de 80 a été calculé, par rapport à la population générale. Comme aucun sujet contrôle n'était porteur homozygote de la mutation du facteur V Leiden, le risque relatif dans la population générale a été estimé avec

l'équilibre de Hardy-Weinberg afin de connaître le nombre de porteurs homozygotes dans la population générale.

L'équilibre de Hardy-Weinberg est une équation définie par deux chercheurs, Hardy et Weinberg. Cette équation est utilisée dans le but d'estimer la prévalence génétique dans une population, qui n'évolue pas au fil du temps. Néanmoins, cette équation peut être faussée, avec des grands écarts entre la valeur calculée et réelle, à cause des associations de facteurs de risque qui peuvent influencer la prévalence (86).

II. Traitement d'une MTEV chez les patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden

A. Choix des molécules anticoagulantes

Le traitement d'une MTEV chez des patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden est identique à celui proposé chez les patients non porteurs de la mutation.

Le choix repose préférentiellement sur l'utilisation des anticoagulants oraux (AOD), apixaban et rivoraxaban, ou si leur utilisation n'est pas possible, à l'utilisation d'une HBPM suivie d'un relai par AVK. Ce traitement doit être mis en place à dose curative, en tenant compte du risque hémorragique présenté par le patient (2).

a. Héparines

Les héparines sont des chaînes de glycosaminoglycane purifiées à partir de la muqueuse intestinale de porc. De longueur variable, elles possèdent toutes un même motif pentasaccharidique capable de se lier à l'antithrombine, un inhibiteur de la coagulation. Cette fixation sur l'antithrombine par les héparines permet d'accélérer de 1000 à 2000 fois la vitesse d'action de l'antithrombine, augmentant ainsi sa vitesse de fixation aux facteurs X et II activés, pour les inhiber (87).

Il existe les héparines non fractionnées (HNF), longues chaînes de plus de 5400 Da, et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), de plus petite taille. Les HNF sont capables d'inhiber les facteurs X et II activés, alors que les HBPM inhibent quasiment exclusivement le facteur Xa, via l'antithrombine (86).

Les HBPM sont à privilégier, lorsque l'état physiopathologique du patient le permet. Effectivement, elles présentent un risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) largement

inférieur à celui des HNF, voire même nul pour le fondaparinux (Arixtra®). De plus, en n'inhibant que très peu le facteur IIa, le risque hémorragique est diminué, tout en gardant une action antithrombotique équivalente aux HNF (88).

b. AVK

Les molécules antivitamine-K inhibent la γ -carboxylation nécessaire à l'activation des facteurs II, VII, IX et X. Cette étape d'activation est dépendante de la vitamine K.

L'inhibition de l'activation des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants permet de ralentir et de bloquer la cascade de la coagulation (89).

Cependant, les AVK n'ont pas d'action sur les facteurs vitamine-K dépendants déjà activés par la γ -carboxylation. De ce fait, le délai d'action de ces molécules est différé dans le temps et fonction de la demi-vie de ces facteurs. De plus, l'effet de ces molécules se prolongent dans le temps, même après l'arrêt du traitement (90).

Ces molécules nécessitent un suivi rapproché, par mesure de l'INR (International Normalized Ratio). Cette mesure doit être réalisée de manière rapprochée en début de traitement, puis tous les mois, lorsque l'INR est stabilisé. Celui-ci doit être compris dans un intervalle cible, généralement entre 2 et 3. Une adaptation posologique est souvent nécessaire afin d'atteindre l'INR cible, chaque posologie étant individuelle et personnalisée.

3 molécules sont disponibles en France : la warfarine (Coumadine®), l'acénocoumarol (Sintrom®) et la fluindione (Previscan®). Cette dernière ne peut plus être prescrite dans le cadre d'une initiation de traitement. Le risque hémorragique est le principal effet indésirable de ces molécules, et elles présentent de nombreuses interactions médicamenteuses, avec d'autres principes actifs et avec l'alimentation (90).

c. Les anticoagulants oraux

Deux molécules sont recommandées dans la prise en charge des MTEV et leur prévention : le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®).

Le traitement des MTEV doit être mis en place à des doses curatives le plus rapidement possible :

- Rivaroxaban : 15 mg 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg une fois par jour

- Apixaban : 10 mg 2 fois par jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois par jour (91).

Ces molécules inhibent directement, sélectivement et de manière réversible le facteur Xa de la cascade de la coagulation.

Contrairement aux AVK, ces molécules ne nécessitent aucun suivi biologique et ne présentent pas d'interaction avec l'alimentation. De plus, les doses ne varient pas entre les patients, alors qu'avec les AVK, la dose quotidienne est modifiée en fonction de l'INR (92).

B. Durée du traitement anticoagulant

Dans le cas d'une TVP ou d'une EP proximale, les Sociétés Savantes recommandent de choisir entre une anticoagulation courte, pendant 3 à 6 mois minimum, ou alors une anticoagulation à durée illimitée. Ce choix doit reposer sur l'analyse des facteurs de risque du patient, dont le risque hémorragique, et sur les facteurs déclencheurs de la MTEV (2).

Dans le cadre de la mutation du facteur V Leiden, ce facteur de risque est considéré comme un facteur mineur persistant, c'est-à-dire qu'il n'a qu'un impact mineur sur la décision d'arrêter ou de prolonger la durée du traitement. En fait, la mutation du facteur V Leiden est un facteur de modulation de la durée du traitement. En effet, lors d'une MTEV proximale non provoquée par un facteur transitoire majeur, tels qu'une chirurgie avec anesthésie générale, grossesse, *post-partum*, fracture des membres inférieurs avec immobilisation prolongée, contraception oestro-progestative ou traitement hormonal de la ménopause, la durée du traitement anticoagulant recommandée est de 6 mois.

Une durée de traitement de 3 à 6 mois est recommandée chez les femmes de moins de 50 ans, chez les patients avec un score HERDOO2 (Figure 34) inférieur ou égal à 1 ou en cas de risque hémorragique élevé. Dans les autres cas, il convient de prendre la décision de la durée du traitement de façon conjointe avec le patient en tenant compte du risque hémorragique (2).

Tableau 15 Score HERDOO2.	
Items du score pour les femmes:	Points
Symptômes du syndrome post-thrombotique (Hyperpigmentation, œdème ou rougeur dans l'une des jambes)	+1
D-dimères $\geq 250 \mu\text{g/L}$	+1
IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	+1
Âge ≥ 65 ans	+1
Interprétation	
Femmes avec score HERDOO2 ≤ 1 : risque faible de récurrence (risque annuel 3 %)	
Femmes avec score HERDOO2 ≥ 2 ou homme : risque non faible de récurrence (7 à 8 % de risque annuel)	

Figure 34 : Score HERDOO2. (2)

De nombreuses études ont été menées dans le but d'obtenir des données probantes en faveur d'une durée d'anticoagulation adéquate pour les patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden. Une sous-étude WODIT a montré que les patients porteurs de la mutation avaient un risque de récurrence de MTEV supérieur aux patients non-porteurs de la mutation si l'anticoagulation ne durait que 3 mois. Alors que ce risque de récurrence est devenu négligeable après une anticoagulation de plus longue durée d'un an (93).

Une nouvelle étude dans la suite de l'étude WODIT a été menée. 114 porteurs de thrombophilie, c'est-à-dire porteurs de la mutation du facteur V Leiden ou de la mutation du gène de la prothrombine, ont été inclus. 600 patients non porteurs de ces mutations ont également été inclus. Après arrêt de l'anticoagulation, 28,9 % des patients porteurs ont déclaré un nouvel épisode de MTEV contre 17,5 % des patients non porteurs. Le risque relatif calculé est alors de 1,7. Ce risque relatif a ensuite été calculé en fonction de la durée d'anticoagulation. Ainsi, pour 3 mois d'anticoagulation, le risque relatif de récurrence de MTEV chez les patients porteurs de la mutation est de 2,25, contre 1,24 lors d'une anticoagulation de plus longue durée. Ces résultats confirment donc l'étude WODIT (93).

Néanmoins, ces résultats sont très discutés, notamment à cause de la balance bénéfique/risque de l'utilisation de ces anticoagulants oraux à long terme. A partir d'un an de traitement, l'utilisation de ces anticoagulants entraînent plus de risque d'hémorragies majeures que de prévention des EP. Cette différence est encore plus conséquente chez les patients non porteurs de la mutation du facteur V (Figure 35) (94).

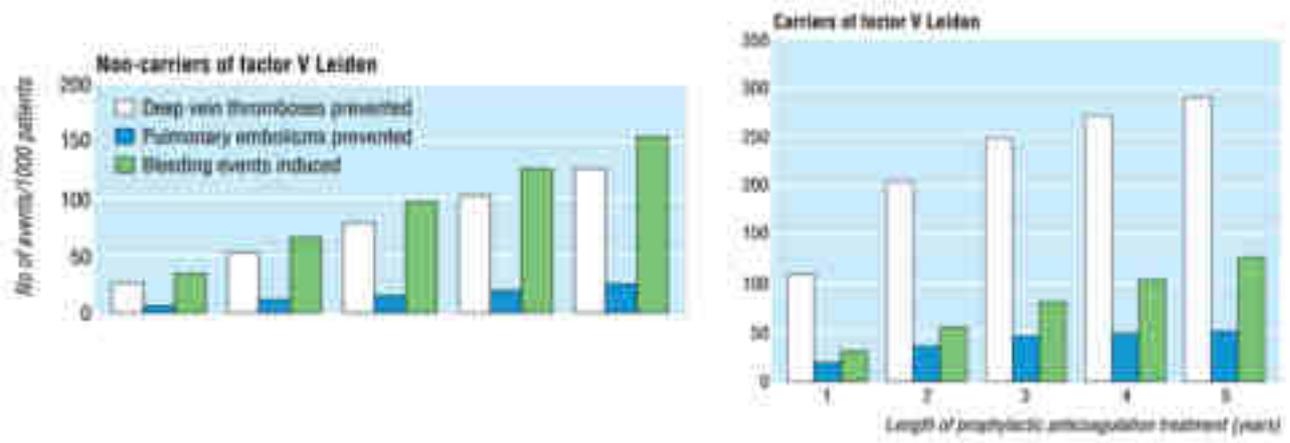


Figure 35 : Nombre supplémentaire de MTEV prévenues et d'accidents hémorragiques induits pour différentes durées d'anticoagulation sur des cohortes hypothétiques de 1000 patients. (94)

Ainsi, il faut toujours tenir compte du risque hémorragique lors du choix de la durée de l'anticoagulation, en tenant compte des comorbidités du patient.

L'ensemble des facteurs de risque de MTEV, comme le tabac, une immobilisation prolongée, une contraception oestro-progestative, doit être pris en compte. En effet, ces facteurs de risque s'additionnent et peuvent donc être un argument d'une durée d'anticoagulation plus longue. Ainsi, la mutation du facteur V Leiden doit être prise en compte avec l'ensemble des facteurs de risque additionnels du patient. Le choix de la durée de l'anticoagulation repose ainsi sur l'ensemble des facteurs de risque de MTEV du patient, y compris la mutation du facteur V Leiden (95).

C. Suivi des patients

a. Suivi des patients pendant leur traitement anticoagulant

La prise d'AOD, rivaroxaban et apixaban, ne nécessite pas de surveillance biologique, comme elle serait nécessaire pour les AVK. Ainsi, ces molécules sont souvent préférées aujourd'hui, pour leur simplicité d'utilisation et donc une meilleure observance chez les patients.

Ainsi, dès l'instauration du traitement, aucune mesure biologique en laboratoire n'est faite, que ce soit avant l'instauration du traitement ou pour le suivi. En effet, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces deux molécules sont très prévisibles (96).

Dans certains cas particuliers, une surveillance de l'activité anti-Xa peut être faite. La recommandation de cette mesure est donnée dans des cas bien précis (2) :

- En cas d'hémorragie majeure

- Avant une chirurgie invasive non programmée.
- Voire chez des patients de faible poids corporel, ou avec une insuffisance rénale ou hépatique, les anticoagulants oraux étant éliminés par ces deux organes (96).

La prise d'apixaban ou de rivaroxaban peut influencer sur des tests de laboratoires. Leur mesure doit donc être différée du traitement. Néanmoins, la mesure de l'activité anti-Xa peut être réalisée malgré leur prise (2). En effet, l'inhibition du facteur Xa montre une bonne corrélation avec les concentrations d'apixaban ou de rivaroxaban. Afin de déterminer cette activité, un test chromogénique est utilisé (96).

III. Rôle du pharmacien d'officine

A. Sensibilisation et prévention : facteurs de risque

La mutation du facteur V Leiden est un facteur de risque thromboembolique qui peut s'ajouter à d'autres situations physiologiques ou pathologiques.

a. Grossesse et mutation du facteur V Leiden

La grossesse est à elle seule un facteur de risque thromboembolique. En effet, le risque de développer une MTEV est multiplié par 5 voire 6 fois par rapport à des patientes de même âge (97). Ce risque peut s'expliquer notamment à cause d'une hypercoagulabilité nécessaire pour le maintien de l'hémostase et prévenir des pertes sanguines trop abondantes, notamment lors de l'accouchement (98).

Pendant la grossesse, cette hypercoagulabilité peut être expliquée par une augmentation des facteurs pro-coagulants, notamment des facteurs VII, VIII et X, ainsi que du facteur Willebrand et du fibrinogène (Figure 36). Les inhibiteurs de la coagulation, tels que les protéines C et S, sont moins actifs, baisse d'activité expliquée par leurs concentrations plus faibles. De plus, la dégradation du caillot de fibrine est diminuée (98).

Procoagulant	Anticoagulant
Factor VII ↑	Annexin V ↑
Factor VIII ↑	Tissue factor inhibitor 1 ↑
Factor X ↑	Tissue factor inhibitor 2 ↑
von Willebrand ↑	Thrombomodulin ↑
Fibrinogen ↑	Prostacyclin ↑
Protein S ↓	Antithrombin III <->

Figure 36 : Changements observés pendant la grossesse : facteurs pro et anticoagulants. (99)

En se référant à la triade de Virchow, lors de la grossesse, une stase veineuse importante s'installe au niveau des membres inférieurs, à cause de la compression générée par l'utérus gravidique. Le flux sanguin est ainsi diminué au niveau des membres inférieurs (100). Effectivement, l'artère iliaque gauche est comprimée par l'artère iliaque droite. Cette stase veineuse provoque un déséquilibre hémostatique favorable à l'apparition d'un thrombus. Lors de l'accouchement, des lésions endothéliales apparaissent, augmentant le risque de MTEV en *post-partum* (100).

De plus, le placenta est un organe richement vascularisé, dans lequel les vaisseaux sanguins ont une structure particulière. En effet, une tendance à l'hypercoagulation est observée, pour éviter une hémorragie et pour augmenter l'implantation du placenta au niveau de l'utérus. Ces vaisseaux sanguins sont tapissés de trophoblastes, qui n'ont pas la même capacité optimale à lyser la fibrine, en comparaison aux autres cellules endothéliales. Cela peut être expliqué par des concentrations élevées en PAI, inhibiteur du t-PA. Il y a donc moins de formation de plasmine et donc la dégradation du caillot de fibrine est diminuée (99).

Pour compenser la tendance procoagulante, des systèmes anticoagulants sont mis en place, comme la thrombomoduline, l'annexine V ou encore des concentrations élevées en *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Néanmoins, un excès de coagulation est souvent remarqué lors d'une grossesse (99).

50 % des MTEV diagnostiquées lors de la grossesse ont été déclarées chez des femmes porteuses de thrombophilies héréditaires.

Lorsque la patiente souffre de thrombophilie héréditaire, comme la mutation du facteur V Leiden, le risque thromboembolique augmente. La période de *post-partum* est également une période à risque, avec un risque même supérieur à celui pendant la grossesse (97).

De nombreuses études ont été menées afin d'analyser le risque relatif de MTEV des patientes enceintes porteuses d'une mutation de thrombophilie.

Dans ces études, une différence est faite entre les femmes porteuses de la mutation du facteur V Leiden homozygote et hétérozygote. En effet, déjà de manière physiologique, la présence de la mutation de façon homozygote présente un risque relatif supérieur aux porteurs hétérozygotes.

Une méta-analyse bayésienne a montré qu'une femme porteuse de la mutation hétérozygote du facteur V Leiden pendant la grossesse présente un risque relatif moyen de MTEV de 1,1 %, soit 0,4 % avant l'accouchement et 2,0 % en *post-partum*. Pour les femmes porteuses de la mutation homozygote, le risque relatif de MTEV associé à la grossesse est supérieur, égal à 6,2 % (97).

Une majorité d'évènements a été observée pendant la période du *post-partum*, 74 % contre 26 % pendant la grossesse. Chez les femmes porteuses de thrombophilie sévère, dont la mutation homozygote du facteur V Leiden, 44 % des MTEV se sont déclarées pendant la période du *post-partum* (97).

Les femmes atteintes d'une thrombophilie présentent donc un risque relatif de développer une MTEV supérieur pendant la grossesse. Concernant la mutation du facteur V Leiden, ce risque est largement augmenté chez les porteuses homozygotes de la mutation. Chez les femmes porteuses hétérozygotes, le risque est moindre et les MTEV sont surtout observées chez les femmes avec une histoire familiale conséquente (97).

Ces études ont pour objectif de connaître la proportion, correcte et raisonnable, de femmes enceintes qui nécessitent un traitement pour prévenir les MTEV.

Le choix du traitement se basera sur la balance bénéfique/risque et sur la pertinence et l'observance d'injection quotidienne d'HBPM. En effet, les HBPM sont les anticoagulants de choix en prophylaxie et en traitement des MTEV chez la femme enceinte. Elles présentent un moindre risque de TIH et un taux d'ostéoporose plus faible avec la même efficacité anticoagulante (100).

Concernant les anticoagulants oraux, l'apixaban (Eliquis®) n'est pas recommandé pendant la grossesse à cause du manque de données sur la balance bénéfique/risque de son utilisation durant le *partum*. Le rivaroxaban (Xarelto®) a montré un passage placentaire chez l'homme et une reprotoxicité chez l'animal. Il est, de ce fait, contre-indiqué chez la femme enceinte.

Aucun consensus n'existe sur la mise en place d'une prophylaxie pendant la grossesse chez les patientes porteuses de la mutation du facteur V Leiden. La mise en place d'une prophylaxie doit donc se discuter au cas par cas, en fonction de l'histoire familiale et des antécédents de la patiente (100). En effet, la présence d'une thrombophilie seule n'aboutit pas forcément à la déclaration d'une MTEV, mais par l'addition d'un ensemble de facteurs de risque personnels et environnementaux (100). Ainsi, une discussion minutieuse avec la patiente est nécessaire, afin de connaître ses antécédents. Un antécédent de MTEV est souvent déterminant pour la déclaration d'une récurrence pendant la grossesse et le *post-partum*. Effectivement, seules des recommandations et des aides à la dispensation sont disponibles. Ainsi pour :

- Une patiente porteuse de la mutation hétérozygote du facteur V Leiden : faible risque (1 sur 400) donc pas de prophylaxie recommandée
- Une patiente porteuse homozygote de la mutation du facteur V Leiden : risque élevé (1 sur 20) donc une prophylaxie est recommandée pendant toute la durée de la grossesse et en *post-partum*
- Une patiente porteuse de la mutation avec un antécédent de MTEV : prophylaxie recommandée (100).

La grossesse est donc un facteur de risque additionnel de MTEV, pour lequel une prophylaxie chez les femmes atteintes de thrombophilie est à discuter.

Mais la présence de la mutation du facteur V Leiden au cours de la grossesse peut exposer à d'autres risques, tels qu'une perte précoce du fœtus, une prééclampsie, des fausses couches récurrentes, un décollement placentaire ou un nouveau-né de petite taille à la naissance (98). Dans ces cas, également, aucun consensus ne permet de conclure à un bénéfice strict d'une prophylaxie par HBPM, comme l'ont montré de nombreuses études. Par exemple, l'étude TIPPS (*Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study*) a été menée sur 292 femmes avec un antécédent de MTEV ou d'effets indésirables liés au placenta. Aucune différence significative sur le nombre d'évènements, naissance d'un enfant de petite taille, prééclampsie, MTEV ou fausse-couche, n'a été mise en évidence entre le groupe recevant une injection quotidienne de dalteparine, une HBPM, comparé au groupe contrôle (99).

Les femmes enceintes, avec une histoire familiale de MTEV ou de thrombophilie, doivent-elles effectuer un test de thrombophilie ?

La réalisation d'un bilan de thrombophilie, dans le cadre d'une grossesse, consisterait en de la prévention primaire. C'est-à-dire, prévenir une possible MTEV par une surveillance plus rapprochée, voire en fonction de l'association de facteurs de risque, de l'utilisation d'une prophylaxie par HBPM (66). Il en résulte surtout un choix économique de coût-efficacité.

Comme vu précédemment, la réalisation d'un bilan de thrombophilie est proposée, suite à une MTEV pour des catégories particulières de la population, la grossesse n'en faisant pas partie, avant déclaration de tout évènement.

Néanmoins, la réalisation de ce bilan de thrombophilie pourrait avoir des bénéfices notamment pour un apparenté chez qui est découvert une thrombophilie héréditaire. Ainsi, les apparentés sans antécédents, notamment les femmes en âge de procréer ou enceintes, pourraient obtenir une surveillance plus rapprochée voire une prophylaxie (68).

La réalisation d'un bilan de thrombophilie est donc réservée à des cas particuliers. Une surveillance rapprochée des femmes enceintes, ainsi qu'une communication sur le sujet est donc nécessaire pour prévenir des MTEV.

Le pharmacien a donc un rôle primordial à jouer, encore plus depuis la Convention Pharmaceutique de 2022 (arrêté du 31 mars 2022 et applicable au 1^{er} mai 2022) qui définit les missions

du pharmacien (101). En effet, une des nouvelles missions est la réalisation d'entretiens courts chez la femme enceinte. Même si la Convention Pharmaceutique oriente l'entretien vers le médicament, parler du risque de MTEV durant la grossesse et le *post-partum* complète largement cette nouvelle mission. La délivrance de conseils concernant les règles hygiéno-diététiques pour prévenir les MTEV peut être faite en complément.

b. Contraception oestro-progestative

L'utilisation d'une contraception oestro-progestative est très répandue chez les femmes en âge de procréer. Elle consiste en l'administration d'une association entre un œstrogène, l'éthinylestradiol, et d'un progestatif, par voie orale, par voie transdermique, avec l'utilisation de patch contraceptif, ou avec l'utilisation d'un anneau vaginal.

Depuis la généralisation de leur utilisation, l'augmentation du risque de thrombose sous contraception oestro-progestative est connue. Ce risque est majoritairement dû à la présence d'éthinylestradiol, lorsqu'il est présent à des doses supérieures à 50 µg. Mais ce risque, même à des doses inférieures d'éthinylestradiol est majoré par la présence de progestatifs, surtout ceux de troisième génération, comme le gestodène, norgestimate, acétate de cyprotérone ou encore le désogestrel (Figure 37) (102).

Ce risque est largement majoré lors de la première année d'utilisation et décroît ensuite, même s'il reste supérieur à la population non-utilisatrice de ce type de contraception. Cependant, à l'arrêt de la prise de la contraception orale, le risque redevient identique à celui de la population générale (102).

Type de CHC	Composition de la CHC	Risque absolu estimé chez une femme de 20 ans	Risque absolu estimé chez une femme de 25 ans
2 ^e génération	Lévonorgestrel + EE	4,4/10000	14,4/10000
3 ^e génération	Désogestrel ou gestodène + EE	8/10000	24/10000
Autre génération	Drospirénone + EE	8/10000	24/10000
Autre génération	Acétate de cyprotérone + EE	8/10000	24/10000

Figure 37 : Estimation du risque de MTEV associé aux différentes contraceptions orales oestro-progestatives. (103)

L'augmentation du risque de thrombose à cause d'une contraception oestro-progestative peut être expliquée par une augmentation des facteurs pro-coagulants.

Comme pendant la grossesse, il y a une augmentation des facteurs pro-coagulants : facteurs II, VII, VIII et X, avec une diminution de l'activité des inhibiteurs de la coagulation, comme la protéine S et l'antithrombine. De plus, il existe une hypofibrinolyse, expliquée par une diminution du plasminogène, une diminution de l'activité du t-PA associée à une augmentation de l'activité de son inhibiteur le, PAI (104).

Cette augmentation de l'activité pro-coagulante est surtout remarquée avec les progestatifs de 3^{ème} génération. Néanmoins, la seule différence analysée en comparaison avec les progestatifs de 2^{ème} génération, comme le lévonorgestrel, est une résistance augmentée à la protéine C activée, et ce même en l'absence de mutation du facteur V Leiden (104).

En fait, la prise d'œstrogènes influe sur la production des facteurs de la coagulation et de la SHBG, *sex hormone binding globulin*, qui lie les hormones sexuelles. Ainsi, la résistance à la protéine C activée peut être expliquée par une augmentation de SHBG, mesurée à une concentration plus élevée que dans la population de femmes non-utilisatrices de contraception oestro-progestative. Des études analytiques ont montré qu'une augmentation des taux de SHBG, protéine assurant le transport des œstrogènes dans le sang, était corrélé à l'utilisation d'une contraception oestro-progestative. De plus, ce taux était d'autant plus élevé chez les femmes utilisant une contraception à base de progestatifs de 3^{ème} génération. Ainsi, des taux élevés de SHBG étaient associés à une résistance à la protéine C activée, à cause de l'utilisation d'une contraception oestro-progestative (105).

Les mêmes données sont valables pour une contraception oestro-progestative par voie transdermique, avec une augmentation du risque de MTEV.

Ce risque est d'autant plus important chez une femme porteuse d'une thrombophilie héréditaire, comme la mutation du facteur V Leiden. La prise d'une contraception orale combinée est donc un risque additionnel. En effet, dès 1994, Bloemenkamp et Rosendaal ont identifié une augmentation du risque de MTEV chez les femmes porteuses de la mutation du facteur V Leiden prenant une contraception orale oestro-progestative (106).

Effectivement, Bloemenkamp et Rosendaal ont publié le résultat de leur étude en 1995. Le risque relatif de thrombose associé à l'utilisation d'une contraception orale était augmenté pour toutes les femmes, mais largement supérieur chez les femmes porteuses de la mutation du facteur V Leiden, ou avec un antécédent de MTEV. Leur conclusion aboutit à un risque synergique entre la contraception et la présence du facteur V Leiden (106).

A nouveau, pour l'analyse des risques, une différence est faite entre les thrombophilies sévères, dont la mutation homozygote du facteur V Leiden, et les thrombophilies moins sévères, comme la mutation hétérozygote du facteur V Leiden.

Une méta-analyse, incluant 15 études, a permis d'analyser le risque relatif de MTEV chez les patientes sous contraception oestro-progestative porteuses ou non de thrombophilie.

Le risque relatif de MTEV est augmenté de 6 fois chez les femmes porteuses hétérozygotes de la mutation du facteur V Leiden, et de 7 fois chez les femmes porteuses homozygotes.

Les données ont été exprimées en pilule-années, afin de normaliser des résultats des 15 études concernées. Les femmes hétérozygotes pour la mutation du facteur V Leiden ont un risque compris entre 0,49 et 2 pour 100 pilule-années contre 4,3 à 4,6 pour 100 pilule-années chez les femmes homozygotes, ce risque étant calculé chez des femmes avec des antécédents familiaux et personnels de MTEV, donc chez des femmes qui avaient déjà un risque augmenté de récurrence (107).

Le choix d'une contraception oestro-progestative chez une femme atteinte de thrombophilie expose à des risques de MTEV non acceptable pour la santé. De ce fait, il n'est pas recommandé de mettre en place une contraception oestro-progestative chez les femmes atteintes de thrombophilie (107).

Des alternatives doivent donc être proposées chez ces femmes qui exposent à un risque de thrombose plus faible que la contraception oestro-progestative. Ainsi, une contraception orale à base de progestatifs microdosés, un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel ou au cuivre peuvent être utilisés (107). Effectivement, la prise de progestatifs seuls n'est pas associée à une augmentation du risque de MTEV.

Concernant la population générale, des moindres doses d'estrogènes permettent de diminuer le risque de MTEV.

Faut-il rechercher une thrombophilie chez les femmes avant la mise en place d'une contraception oestro-progestative ?

La connaissance d'une thrombophilie, telle que la mutation de facteur V Leiden, chez une femme souhaitant une contraception peut modifier et orienter le choix thérapeutique (102). Néanmoins, il est important de prescrire un bilan de thrombophilie de manière raisonnée, c'est-à-dire de s'en limiter aux situations recommandées par les Sociétés Savantes (2). Ainsi, la prescription systématique d'un bilan de thrombophilie avant la prescription d'une contraception oestro-progestative chez une femme n'est pas recommandée (70).

Dans un bilan de thrombophilie, un dosage de protéine S est réalisé. Or, sa concentration est modifiée par la prise d'une contraception oestro-progestative. Il est donc important de réaliser ce bilan, lorsqu'il s'avère nécessaire, avant le début de la prise du contraceptif (102).

Mise en place d'une contraception oestro-progestative chez une femme

Afin de connaître le potentiel risque de MTEV de la patiente, un interrogatoire minutieux est primordial pour connaître l'histoire médicale et familiale de la patiente, qui pourrait potentiellement justifier la prescription d'un bilan de thrombophilie.

Dans le cas d'une MTEV chez un apparenté au premier degré, parents, frère ou sœur, apparue avant l'âge de 50 ans, la contraception oestro-progestative est contre-indiquée et un bilan de thrombophilie peut être envisagé (70).

Ainsi, le choix de la contraception chez les femmes atteintes de thrombophilie doit se faire après analyse minutieuse de la balance bénéfice/risque et en privilégiant les alternatives à la contraception oestro-progestative.

Effectivement, la cause et l'origine d'une MTEV chez une femme sous contraception oestro-progestative doit faire penser aux œstrogènes (70).

Le pharmacien a toujours son rôle d'interlocuteur privilégié. En effet, lors de la délivrance d'un contraceptif, le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension du traitement par la patiente et des potentiels risques et effets indésirables que celui-ci implique. « Tout se passe bien avec votre traitement ? » est une question simple et complète afin de connaître d'éventuels symptômes qui pourraient potentiellement diagnostiquer une MTEV.

Traitement hormonal de la ménopause

Tout comme les contraceptifs oestro-progestatifs, les traitements hormonaux de la ménopause présentent les mêmes risques. Ils sont utilisés chez les femmes ayant des symptômes, causés par la carence oestrogénique, très gênants voire invalidants dans leur vie quotidienne.

Le risque thromboembolique lié à ces traitements hormonaux est proportionnel à la dose utilisée, mais augmente également avec l'âge. Ainsi, l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause expose donc à un risque thromboembolique 2 à 4 fois supérieur à la population générale (108). Pour les femmes atteintes de thrombophilie, le risque thromboembolique calculé, après ajustement, dans de nombreuses études, est 25 fois plus élevé que chez une femme non porteuse de thrombophilie et non

utilisatrice de traitement hormonal de la ménopause (108). Leur utilisation est donc contre-indiquée chez les femmes avec des antécédents de MTEV sous contraception oestro-progestative ou pendant la période du *post-partum*.

Il est nécessaire pour la patiente d'évoquer la mutation du facteur V Leiden à son médecin pour limiter au maximum l'utilisation de ces traitements, surtout si la patiente présente d'autres facteurs de risque de MTEV.

c. Période post-opératoire, chirurgie et immobilisation prolongée

La période post-opératoire nécessite un suivi rapproché du risque de thrombose. En effet, ce risque est proportionnel à la chirurgie qu'a subie le patient mais reste élevé dans de nombreuses situations, telles qu'un polytraumatisme, une prothèse totale de hanche (109) ...

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation a publié des recommandations sur l'utilisation d'une prophylaxie après une chirurgie. L'utilisation de molécules anticoagulantes doit toujours être décidée après une analyse des facteurs de risque du patient, comme la présence d'une thrombophilie telle que la mutation du facteur V Leiden. Effectivement, un antécédent de MTEV augmente le risque de récurrence jusqu'à 20 % (109).

Les molécules anticoagulantes utilisées dans la prévention des MTEV en période post-opératoire sont notamment les HNF et les HBPM, à des doses préventives. Ce sont les mêmes molécules que celles utilisées dans le traitement des MTEV, souvent utilisées à des doses moindres. La mise en place de ce traitement prophylactique doit tenir compte du risque hémorragique du patient. Lorsque celui-ci est trop important, l'utilisation unique de méthode mécanique est alors recommandée.

La prescription systématique d'anticoagulant est recommandée en cas de chirurgie à risque thromboembolique élevé (109). En effet, les HNF, HBPM et AVK diminuent le risque de thrombose de 50 % en période post-opératoire. Les HBPM sont à privilégier, ne nécessitant pas de surveillance rapprochée et n'augmentant pas le risque hémorragique du patient (109).

Aujourd'hui, les anticoagulants oraux, l'apixaban, le rivaroxaban, inhibiteurs du facteur Xa, et dabigatran (Pradaxa®), un inhibiteur du facteur IIa, sont également utilisés en prophylaxie notamment lors de la pose de prothèse totale de hanche et de genou. Leur facilité d'utilisation, par voie orale en comparaison à la voie injectable, les place de plus en plus dans les choix de première intention.

En plus de l'utilisation de molécules anticoagulantes, une prophylaxie mécanique doit être associée. Il s'agit ainsi du port d'une compression veineuse des membres inférieurs, additionné à des mesures d'hygiène, dans lesquelles le pharmacien d'officine joue un rôle important.

La compression veineuse permet de lutter contre la stase veineuse, un des trois piliers de la triade de Virchow. Car une stase veineuse est un risque de développement de MTEV (11). Elle permet de compléter voire de remplacer la pompe du mollet afin de favoriser le retour veineux et de lutter contre la stase veineuse.

Des chaussettes, bas de contention ainsi que des bandes peuvent être utilisées. Généralement, une compression comprise entre 20 et 30 mmHg est appliquée, il s'agit donc de contention de classe 2. Il existe également la compression pneumatique intermittente. La compression pneumatique fonctionne à l'aide d'une pompe et de deux jambières, pour remplacer les muscles de la jambe censés aider au retour veineux. Le rythme de la circulation sanguine au niveau des veines des membres inférieurs est alors augmenté.

Ces méthodes mécaniques doivent être utilisées en plus de l'anticoagulation, leurs bénéfices s'additionnant (109). Ainsi, le risque de MTEV en période post-opératoire est encore diminué, lorsqu'une molécule anticoagulante est associée au port d'une compression mécanique.

Une mobilisation rapide par un kinésithérapeute et un lever précoce permettent de limiter le risque d'apparition des thromboses.

Un traumatisme des membres inférieurs expose donc à un risque de MTEV. Afin de prévenir ce risque, l'utilisation d'une prophylaxie doit être étudiée au cas par cas et individualisé, en fonction des facteurs de risque de chaque patient (110). Effectivement, de nombreuses recommandations internationales existent, sans véritable consensus, car certaines préconisent une prophylaxie systématique dès lors que l'appui et donc le retour veineux est impossible.

Une analyse de la base de données des réclamations de l'Assurance Maladie M53 Ortho Pearldiver de 2015 à 2020 a été menée afin de comprendre quel patient était le plus à risque de MTEV suite à une fracture du pied ou de la cheville, sachant que le risque thromboembolique associé est de moins de 1 % (111). Effectivement, une fracture de ce type implique une immobilisation parfois prolongée, pouvant entraîner une stase veineuse et donc un risque de MTEV.

61 % des patients présentant une fracture de la cheville ou du pied ont été inclus. 0,46 % d'entre eux présentaient une complication de MTEV.

D'après cette analyse, environ 50 % des MTEV sont survenues au cours des trois semaines suivant l'intervention.

Les patients ayant eu une MTEV étaient majoritairement des patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden, 3,6 % contre 0,3 %. La présence de la mutation du facteur V Leiden apparaît en deuxième position, derrière les antécédents de MTEV, dans les facteurs de risque de développer une

MTEV suite à une fracture de la cheville ou du pied. Ces patients avaient un risque augmenté de 25 fois par rapport aux patients non porteurs (111).

Ainsi, dans la pratique courante, les recommandations de l'*American College of Chests Physicians* sont généralement suivies. La prophylaxie des MTEV pendant la période post-opératoire doit être choisie en fonction de la nature de la chirurgie, des antécédents du patient et de sa physiopathologie, ainsi que du risque hémorragique. De ce fait, un patient porteur de la mutation du facteur V Leiden présente un risque accru de MTEV en période post-opératoire justifiant une prophylaxie constituée de molécules anticoagulantes associées à une compression mécanique. La durée de la prophylaxie tiendra en plus compte des antécédents personnels et familiaux du patient ainsi que de ses autres facteurs de risque, comme son âge, poids, (112)...

d. Tabac et mutation du facteur V Leiden

Le tabac est un facteur de risque de MTEV, même si au départ, son implication dans la formation des thrombus était controversée (113). Effectivement, le tabagisme entraîne une inflammation des vaisseaux responsables de la formation d'un thrombus.

L'arrêt du tabac joue un rôle important dans la prévention primaire et secondaire des MTEV, notamment chez les patients qui cumulent les facteurs de risque. Parmi eux, les patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden sont des patients à risque de MTEV de par leur thrombophilie, auquel vient s'ajouter le risque de thrombose lié au tabagisme.

Une méta-analyse a inclus 32 études indépendantes menées sur le risque thromboembolique associée au tabagisme.

L'analyse a permis de calculer un risque relatif de MTEV associé au tabagisme de 34,68 %, soit 10,61 % pour les fumeurs actuels et 0 % pour les anciens fumeurs (113).

De plus, ce risque est proportionnel à la consommation. De ce fait, le risque de MTEV augmente avec le nombre de cigarettes par jour. D'après cette méta-analyse, le risque augmenterait de 10 % par tranche de 10 cigarettes et de 6 % par tranche de dix paquets-années supplémentaires (113).

Ainsi, un patient fumeur et porteur de la mutation du facteur V Leiden augmente considérablement ses risques de développer une MTEV, par accumulation de facteurs de risque.

Il est donc primordial que ces patients aient compris le risque encouru avec le tabagisme. De ce fait, un sevrage tabagique encadré doit être proposé de façon systématique par le pharmacien d'officine

aux patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden et tabagique. Ce sevrage sera bénéfique afin de réduire les risques de formation d'un thrombus, mais également pour réduire les maladies cardiovasculaires.

B. Conseils au comptoir délivrés par le pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans la prévention des facteurs de risque, notamment chez les patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden. En effet, ces patients présentent déjà un facteur de risque de MTEV non négligeable.

Tout d'abord, la connaissance par le patient de la mutation du facteur V Leiden permet la mise en place de mesures personnalisées et prophylactiques pour limiter la formation d'un thrombus.

Ainsi, lors d'une discussion au comptoir, le pharmacien a un rôle à jouer dans la mise en garde et la prévention des thromboses, en particulier chez les patients atteints de thrombophilie.

Souvent, le pharmacien apprend la présence de la mutation du facteur V Leiden lors d'une délivrance d'un traitement anticoagulant. Ce traitement peut être un traitement curatif d'une MTEV ou préventif pour éviter les récurrences. Une délivrance d'un traitement prophylactique par HBPM, pendant une grossesse, en *post-partum* ou suite à une chirurgie, est également possible. Il est important pour le pharmacien, dans la limite de ses fonctions, de se renseigner sur l'état de santé du patient afin de pouvoir lui délivrer des conseils pertinents le plus en rapport avec sa pathologie.

La place du pharmacien d'officine est donc primordiale afin de garantir une sécurité dans l'utilisation du traitement anticoagulant, mais également dans la prévention primaire et secondaire. En effet, même quand un patient porteur de la mutation du facteur V Leiden n'est pas sous traitement anticoagulant, des règles hygiéno-diététiques doivent être fournies afin de limiter le risque d'apparition des thromboses.

Une enquête transversale, menée sur des patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden, a été réalisée dans le but d'analyser leurs connaissances sur la mutation et ses risques ainsi que leur satisfaction concernant les informations reçues de la part des professionnels de santé (114).

Un questionnaire a été envoyé à tous les patients inclus dans l'étude. Ce questionnaire était composé de 48 questions portant sur l'histoire clinique du patient, sa satisfaction quant aux informations reçues, ses connaissances vis-à-vis de la mutation ainsi que les conséquences de la mutation sur sa vie quotidienne.

95 % des patients de l'étude connaissaient l'augmentation du risque de formation de thrombus, avec la mutation du facteur V Leiden. Mais, 79 % des patients ont révélé mal estimer le risque de MTEV qu'engendre la mutation.

Néanmoins, 30 % des patients n'avaient pas conscience de l'importance d'un changement de leurs habitudes, comme l'arrêt du tabac, la pratique d'une activité physique ou encore de la perte de poids, dans l'amélioration et la diminution des risques de MTEV engendrés par la mutation du facteur V Leiden.

Les potentielles complications que peuvent induire la mutation du facteur V Leiden pendant la grossesse n'était également connu que par 56 % des patients de l'étude, dont la majorité était des femmes en âge de procréer.

88 % des patients ont exprimé leur satisfaction quant à la connaissance de leur mutation du facteur V Leiden (114).

Concernant les informations obtenues au sujet des impacts physiologiques de la mutation, la plupart des patients, 68 %, estimait qu'ils en n'avaient pas reçues suffisamment. Les patients qui avaient une meilleure connaissance de leur pathologie étaient ceux suivis par un hématologue, ou suivis dans un centre spécialisé, 62 % contre 22 % chez les patients non suivis par un professionnel spécialisé. Ce pourcentage est également plus élevé chez les patients qui ont eu une MTEV et qui ont été suivis dans un centre de soins.

Effectivement, la connaissance de la mutation du facteur V Leiden permet d'améliorer les soins fournis au patient et sa prise en charge, mais avec cette thrombophilie, la connaissance de la mutation permet également d'orienter des décisions thérapeutiques et de modifier, par exemple, la durée du traitement anticoagulant après une MTEV. De plus, la connaissance par le patient de son statut mutationnel lui permet de mettre en place des habitudes hygiéno-diététiques afin de prévenir la formation de thrombus. Le patient peut alors devenir acteur et maître de sa propre santé (114).

a. Compression veineuse

La limitation de la stase veineuse est essentielle. Effectivement, d'après la triade de Virchow, trois composants peuvent entraîner un déséquilibre hémostatique avec un risque de formation d'un thrombus. La stase veineuse est une de ces composantes (11).

Pour améliorer le retour veineux et éviter « l'hypertension » veineuse qui aboutit à la stase, une compression veineuse doit être conseillée aux patients.

Lors d'un voyage prolongé, en voiture ou en avion, le retour veineux est très peu actif, car aucune contraction au niveau des muscles des membres inférieurs n'est exercée lors de la marche.

Des études ont montré une augmentation du risque de MTEV de 18 % par 2 heures de trajet. Le port d'une compression mécanique est alors vivement conseillé, afin de renforcer les muscles inférieurs et donc de limiter la stase veineuse. En général, une compression mécanique de classe II est indiquée en prévention, c'est-à-dire une compression comprise entre 15,1 et 20 mmHg. Cette compression est vivement conseillée chez les patients atteints de thrombophilie (115) comme chez les patients présentant une mutation du facteur V Leiden. Le choix entre des chaussettes, des bas ou des collants n'entraînent pas de différence sur la compression exercée au niveau des muscles des membres inférieurs, la pression étant maximale au niveau de la cheville.

Concernant l'entretien, un lavage à la main et à l'eau est possible tout comme un lavage en machine à 30°C, de préférence quotidien, pour des raisons d'hygiène. Un séchage à température ambiante à plat est préconisé.

b. Activité physique et alimentation

Une étude menée par Yamamoto et al. a permis d'évaluer l'impact des aliments sur la coagulabilité sanguine. Il a été mesuré grâce à des tests de thrombose globale et des tests de thromolyse induits par cisaillement. La consommation de fruits et légumes a un impact positif sur la coagulabilité sanguine et la prévention de la formation des thrombus, en particulier chez les personnes à risque thrombotique, comme les patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden. L'étude épidémiologique menée aux Etats-Unis a montré que la consommation d'aliments classés comme « sains » sur l'activité antithrombotique était fortement dépendante de la qualité des aliments. Néanmoins, un impact positif a été montré pour une consommation à court et à long termes. En fait, cette problématique, alimentation et prévention des thromboses, doit encore être approfondie grâce à des études spécifiques chez des patients à risque ou atteints de thrombophilie versus population générale à grande ampleur, afin d'analyser l'impact réel de l'alimentation sur l'état thrombotique (116).

N'empêche, le pharmacien d'officine au comptoir se doit de tenir un discours censé. L'adoption d'un régime méditerranéen, bénéfique dans les pathologies chroniques, comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète, peut être conseillée sans risque. Il s'agit d'un mode de vie alimentaire composé essentiellement de fruits et légumes et des céréales complètes, avec des viandes maigres et la consommation de poisson 2 à 3 fois par semaine, en privilégiant les huiles riches en oméga 3. Il sera alors bénéfique pour sa santé générale.

Une activité physique adaptée est à conseiller. En effet, l'OMS préconise 150 minutes d'activité physique adaptée hebdomadaire.

Devant tout patient et toute pathologie chronique, un conseil de pratique d'activité physique adaptée est utile et nécessaire. Il est important de préciser au patient que la marche est considérée comme une activité physique.

Afin de faciliter le retour veineux et donc les mouvements des muscles inférieurs, notamment dans des situations où l'activité physique est impossible, des petits exercices peuvent être faits.

Ainsi, des mouvements peuvent être expliqués au patient afin d'obtenir une contraction des muscles inférieurs pour augmenter le retour veineux. Il s'agit d'exercices qui actionnent les muscles des membres inférieurs :

- Talon-pointe : un mouvement où il faut reproduire le mouvement de la marche en déroulant correctement l'ensemble du pied.
- Extension de mollets : un mouvement où il faut décoller les talons afin de contraction les muscles du mollet
- Lever de jambe en position assise
- Ronds de jambe
- Mouvements de pédalage avec les jambes

De nombreux exercices peuvent être recommandés, ce ne sont ici que des exemples. Le patient peut inventer lui-même d'autres exercices dans le but d'activer les muscles des membres inférieurs afin de limiter la stase veineuse. Sachant que selon la triade de Virchow, une stase veineuse est un des composants de déséquilibre hémostatique pouvant aboutir à la formation d'un thrombus (11).

Ces conseils sont applicables à tous les patients. Mais les patients en surpoids ou en obésité, définis respectivement par un indice de masse corporelle supérieure à 25 kg/m² et 30 kg/m², sont une population à privilégier. En effet, l'excès pondéral est corrélé à une augmentation des facteurs prothrombotiques et une augmentation de l'agrégation plaquettaire aboutissant à une augmentation du risque de formation de thrombus (117). Il est important pour les patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden de limiter l'excès pondéral, grâce à une activité physique adaptée et l'adoption d'un régime méditerranéen.

c. Délivrance des anticoagulants oraux (Annexe 1)

Certains patients atteints de la mutation du facteur V Leiden sont sous traitement anticoagulant. Lors de la délivrance de ces traitements à risque, de nombreux conseils doivent être dispensés afin de limiter le risque iatrogène.

Tout d'abord, une explication quant au but de la prescription d'un traitement anticoagulant est à clarifier. En fonction de la situation du patient, ce traitement peut être utilisé en prévention, primaire ou secondaire, ou curatif. Une explication sur l'effet thérapeutique du médicament est toujours utile pour le patient, afin de comprendre son traitement, l'expliquer aux autres professionnels de santé et à son entourage, et mieux se l'approprier. Une phrase simple du type « ce traitement sert à fluidifier le sang pour limiter la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins » est suffisante et claire.

Le pharmacien doit donc porter une grande attention à la vérification des dosages et des posologies, en fonction de l'indication, et pour les HBPM, du poids du patient. Une discussion avec le patient est obligatoire afin de connaître l'indication du traitement, le pharmacien d'officine ayant juste l'ordonnance sans connaître les antécédents du patient.

Concernant les effets indésirables, le risque de saignement, effet le plus fréquent mais surtout le plus grave, doit être signalé comme signe à surveiller par le patient.

Il existe une gradation dans les types de saignements, plus ou moins graves.

Les saignements de nez ou de gencives ainsi que les hématomes sont des signes d'efficacité du traitement, ou de léger surdosage. Il est important pour le patient d'en parler à son médecin lors de son prochain rendez-vous.

Des maux de tête inexplicables, du sang dans les crachats, dans les selles ou dans les urines sont des saignements plus graves, qui nécessitent d'appeler son médecin, sans attendre le prochain rendez-vous.

Une fiche comptoir peut être délivrée au patient par le pharmacien (Annexe 1).

Une carte-patient est incluse dans chaque conditionnement d'anticoagulants oraux, apixaban (Figure 38) et rivaroxaban (Figure 39). Le patient doit avoir cette carte toujours sur soi, afin de prévenir tout professionnel de santé de la prise de ce traitement, notamment en cas d'accident ou de chirurgie non programmée. Le pharmacien peut rappeler au patient à chaque délivrance l'importance d'avoir cette carte toujours sur soi.



Figure 38 : Carte-patient Eliquis®



Figure 39 : Carte-patient Xarelto®

Le rappel de la posologie est toujours nécessaire, notamment en cas d'oubli. En effet, certains sont prescrits à deux prises par jour et d'autres ne se prennent qu'une fois par jour.

Il est important d'essayer de prendre son comprimé à heure fixe. Un rappel sur son téléphone peut être un bon moyen de ne pas oublier la prise de son traitement.

La prise peut être faite pendant ou en dehors des repas, la prise alimentaire ne modifiant pas la biodisponibilité des traitements anticoagulants. Cependant, pour les doses de 15 et 20 mg de rivaroxaban (Xarelto®), la prise pendant le repas est recommandée afin de renforcer l'absorption du médicament.

L'apixaban (Eliquis®) est à prendre 2 fois par jour, pour tous les dosages et toutes les indications. La durée de tolérance lors d'un oubli est donc de 6 heures. Le rivaroxaban (Xarelto®) qui doit être pris une fois par jour accorde une tolérance lors d'un oubli de 12 heures.

Dans tous les cas, un oubli d'une dose ne doit jamais entraîner le doublement d'une dose lors de la prochaine prise.

Aujourd'hui, les anticoagulants oraux ont leur place en première intention (2). Simple d'utilisation, ils sont largement préférés, en l'absence de contre-indication. En effet, contrairement aux AVK, ils ne présentent aucune interaction avec l'alimentation. Alors, que la vitamine K, antidote des AVK, est présente en forte quantité dans les légumes verts, chou, épinards ..., leur consommation doit donc être maîtrisée. Sinon, une baisse d'efficacité des AVK peut être observée.

De plus, aucune surveillance biologique n'est recommandée lors de la prise d'anticoagulants oraux. En effet, leur mécanisme d'action, entraînant une inhibition du facteur Xa, influe sur les tests biologiques, tels que l'INR, le TCA ou le temps de prothrombine, en les allongeant. Au contraire, l'utilisation des AVK nécessite un contrôle de l'INR de façon très rapprochée jusqu'à stabilisation, puis au minimum une fois par mois, leur posologie étant strictement individuelle.

Cependant, lors de la prescription d'un anticoagulant oral, la vérification annuelle, à minima, de la fonction rénale doit être faite.

Une mesure du taux d'hémoglobine peut également être faite de façon régulière, une chute de l'hémoglobine pouvant être signe de saignement.

d. Risque iatrogène (118)

Leur facilité d'utilisation et leur prescription en première intention ne doit pas compromettre l'ensemble des règles de bon usage lié à leur utilisation.

Ces médicaments peuvent être considérés à marge thérapeutique étroite. En effet, une adaptation de posologie peut être nécessaire, en fonction de l'indication, mais également chez les sujets âgés, à petit poids corporel, les insuffisants rénaux ou hépatiques. De ce fait, avant toute initiation de traitement, la fonction hépatique doit être évaluée.

Leur association à tous autres traitements anticoagulants est contre-indiquée, sauf situation exceptionnelle.

Le risque principal des traitements anticoagulants est le risque hémorragique. Néanmoins, à cause d'un défaut d'observance et donc d'une anticoagulation insuffisante, le risque thrombotique, n'est pas à négliger.

Un surdosage est un facteur de risque de saignement. En cas de surdosage, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement doit être recherchée.

Un antidote est disponible pour les patients souffrant d'une hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital traité par anticoagulant oral, apixaban et rivaroxaban. Il s'agit de l'andexanet alpha (Ondexxa®), molécule réservée à l'usage hospitalier.

L'andexanet alpha est une forme recombinante de la protéine Xa humaine modifiée pour inhiber l'activité enzymatique du facteur Xa. Cette molécule est incapable d'activer la thrombine, à cause de la modification d'un site actif (119).

Il existe également un antidote pour le dabigatran, l'idarucizumab (Praxbind®) un anticorps monoclonal humanisé spécifique du dabigatran.

PARTIE 5 : Etude de cas - Histoire familiale (Annexe 2)

1996 :

Une patiente âgée de 26 ans, Mme N, présente pour seul antécédent personnel une néphrectomie. Sa gynécologue lui prescrit un test biologique de la résistance à la protéine C activée, après connaissance de l'histoire familiale de la patiente. En effet, la sœur cadette de la patiente, Mme C, a développé une thrombose veineuse profonde à l'âge de 23 ans (en 1996) sous contraception orale oestro-progestative commencée 2 mois auparavant.

La recherche de la résistance à la protéine C activée, chez Mme N, est positive. Ce résultat par technique chromométrique, mesure du temps nécessaire à la coagulation l'échantillon, a été confirmé à deux reprises, par deux prélèvements réalisés à deux semaines d'intervalle. Suite à cette découverte, le laboratoire conseille une recherche de la mutation du facteur V Leiden, qui ne sera pas réalisée d'emblée. En effet, en l'absence d'antécédents personnels, la recherche génétique de la mutation du facteur V Leiden n'a pas été faite chez la patiente.

1998 :

La première grossesse de Mme N a été menée à terme, avec accouchement sous analgésie péridurale, 2 ans après la découverte de la résistance à la protéine C activée. Cette grossesse a été menée sans complication ni thromboprophylaxie. Après la première la première grossesse de Mme N menée à terme, la sœur cadette de la patiente, Mme C, a un vœu de grossesse.

Mme C présente comme antécédent personnel une TVP et comme antécédent familial une sœur porteuse de la résistance à la protéine C activée, Mme N. Avec un souhait de grossesse, et à cause de ses antécédents personnels et familiaux, la patiente a réalisé un test biologique de résistance à la protéine C activée, avec un résultat de 0,52 signant un résultat pathologique (car inférieur à 0,9). Le laboratoire recommande la réalisation d'un test génétique de recherche de la mutation du facteur V Leiden.

Un mois après, la patiente a donc réalisé une recherche génétique de la mutation du facteur V Leiden, revenu positif, avec la présence de deux allèles mutés. Mme C est donc porteuse homozygote de la mutation du facteur V Leiden.

En effet, la réalisation d'un bilan de thrombophilie est indiquée chez Mme C : elle a présenté un premier épisode de MTEV avant l'âge de 50 ans.

1999 :

Mme C mène sa première grossesse à terme, sous anticoagulation préventive par HBPM, daltéparine sodique 5000 UI/0,2 mL, à partir du 4^{ème} mois de grossesse et jusqu'à 6 semaines *post-partum*.

2000 :

Lors de la deuxième grossesse de Mme N, la gynécologue lui prescrit un bilan de thrombophilie avec recherche du facteur V Leiden, l'histoire familiale de la patiente et la grossesse, période à risque justifiant la prescription.

Ainsi, le 11 avril 2000, la patiente découvre qu'elle est porteuse de deux allèles mutés du facteur V Leiden, après recherche par PCR. Mme N est donc également porteuse homozygote de la mutation du facteur V Leiden. La discussion de la mise en place d'un traitement anticoagulant s'est présentée. La patiente ne possède aucun antécédent personnel de thrombose, malgré une grossesse et une chirurgie (néphrectomie en 1990).

Mais la grossesse et son risque thrombotique ont imposé la prescription d'une anticoagulation par HBPM (daltéparine sodique 5000 UI/0,2 mL une injection quotidienne) pendant toute la durée de la grossesse et pendant 6 semaines en *post-partum*. La patiente, Mme N, a donc bénéficié d'une thromboprophylaxie pendant sa deuxième grossesse, à partir du 4^{ème} mois de grossesse.

Un suivi rapproché par une mesure des D-dimères a été fait pendant toute la durée de la grossesse. Comme vu précédemment, la mesure des D-dimères présente une excellente valeur prédictive négative. De ce fait, des D-dimères non élevés permettent d'exclure une MTEV, en l'absence de symptômes évocateurs.

8 jours avant l'accouchement, un dosage des D-dimères a été réalisé, avec une valeur mesurée à 9472 ng/mL, largement supérieure aux valeurs usuelles (< 500 ng/mL). Néanmoins, aucune MTEV ne s'est déclarée.

Cela montre que les signes cliniques sont importants, voire essentiels. Une simple analyse biologique ne permet pas forcément de conclure à une MTEV.

2005 :

Une troisième grossesse chez Mme N s'est déroulée sans complication, avec une thromboprophylaxie à partir du 4^{ème} mois de grossesse.

2016 :

Depuis l'âge de 46 ans, Mme N est suivie annuellement par un hématologue, au centre de compétence des troubles de l'hémostase. Lors de sa première consultation, l'hématologue a voulu confirmer avec de nouvelles méthodes diagnostiques la mutation du facteur V Leiden.

Après discussion et analyse des facteurs de risque de la patiente, une anticoagulation sera mise en place uniquement en cas de situation à risque.

Un suivi annuel est alors instauré. A chaque consultation, une discussion sur l'année passée est faite, avec les possibles modifications de mode de vie, d'éventuelles complications, chirurgies ou

douleurs. Un dosage des D-dimères est systématiquement réalisé. Des valeurs élevées à environ 800 ng/mL sont généralement mesurées, sans aucun signe clinique ni mise en place d'une anticoagulation préventive. La consultation aboutit, en général uniquement, à la prescription d'une contention veineuse.

Concernant la sœur de Mme N, Mme C, est traitée par une anticoagulation à dose curative à cause de ses antécédents de MTEV. En effet, elle a développé un premier épisode, sous contraception oestro-progestative, puis un second épisode 15 ans après en dehors de toute circonstance déclenchante. Un troisième épisode s'est déclaré, à l'âge de 40 ans (2013), à la suite de plusieurs voyages en avion lors d'un voyage en Asie. Ainsi, Mme C est traitée par apixaban 5 mg deux fois par jour et également suivie annuellement par un hématologue.

2016 et 2017 :

La nécessité de chirurgie sous anesthésie générale des deux filles de Mme N a entraîné la recherche de la mutation du facteur V Leiden chez elles. En effet, un bilan de thrombophilie n'est pas indiqué, mais la recherche de la même mutation que l'apparenté au premier degré oui.

Les filles de la patiente sont porteuses hétérozygotes de la mutation du facteur V Leiden. Aucune mesure spécifique n'est mise en place. Néanmoins, une prudence quant au choix de la contraception orale a été faite. Une contraception microprogestative, par désogestrel, est choisie, avec un risque thromboembolique diminué par rapport aux contraceptifs oestro-progestatifs.

2022 :

Pour poursuivre l'histoire de cette famille, la troisième sœur de Mme N et Mme C, Mme M, est également porteuse homozygote de la mutation du facteur V Leiden. Cette découverte s'est faite uniquement à l'âge adulte, lors d'une programmation d'une chirurgie obstétrique sous anesthésie générale. Comme l'histoire familiale de la patiente est très marquante, Mme M a donc bénéficié d'une recherche de la mutation du facteur V Leiden.

Mme M n'avait aucun antécédent personnel. Mais de nombreux facteurs de risque personnels augmentent son risque de MTEV. En effet, Mme M est en surpoids et tabagique, à raison de 15 cigarettes par jour. De ce fait, elle présente un risque relatif de 80 de développer une MTEV. Afin de diminuer le risque de MTEV, l'hématologue a prescrit une anticoagulation, à dose élevée, préventive après la chirurgie pendant 6 semaines.

L'histoire familiale joue un rôle important dans la prise en charge des patients. Ainsi, il ne faut négliger aucun détail, même s'ils paraissent insignifiants. Les professionnels de santé jugeront de la pertinence de l'histoire familiale du patient, car dans certains cas, elle peut modifier sa prise en charge,

comme le témoigne cette famille. En effet, c'est Mme C qui a développé, en premier, une MTEV, mais c'est Mme N qui a bénéficié en premier d'une recherche de la résistance à la protéine C activée.

Conclusion

La mutation du facteur V Leiden est une mutation génétique répandue en France et dans les pays occidentaux. Ainsi, près de 9 % de la population alsacienne est porteuse de cette mutation, pour une moyenne de 3 à 5 % en France (42).

La présence de cette mutation, majoritairement associée à une résistance à la protéine C activée, est un facteur de risque de développer un thrombus. La formation d'un thrombus peut aboutir à une MTEV, c'est-à-dire une TVP voire une EP avec un risque mortel.

La mutation du facteur V Leiden est une mutation génétique. Le remplacement d'une base guanine par une base adénine au niveau de l'ADN aboutit à la formation d'une protéine différente, avec un acide aminé remplacé par un autre. Il s'agit d'une mutation faux-sens.

Le remplacement de la base arginine par la base glutamine modifie un des deux sites de clivage majeurs pour l'inactivation du facteur V par la protéine C activée. En effet, la protéine C, après activation par le facteur II activé fixé au récepteur de la thrombomoduline, n'est plus capable de reconnaître le site de clivage nécessaire à l'inactivation du facteur V activé, à cause de la modification de l'acide aminé reconnu par la protéine C activée. Le facteur V activé n'est alors plus inhibé par la protéine C, la cascade de la coagulation continue donc de fonctionner, aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine.

La formation d'un thrombus peut aboutir à un caillot occlusif signe de MTEV. En fonction de sa localisation, de graves complications doivent être envisagées, notamment en cas d'EP.

De ce fait, la mutation du facteur V Leiden est un facteur de risque de développer une MTEV. Le risque relatif est augmenté par rapport à la population générale mais inégal entre les porteurs homozygotes et hétérozygotes de la mutation. En effet, ce risque est plus important si la mutation est présente à l'état homozygote (deux allèles mutés) ou hétérozygote (un seul allèle muté). Ainsi, le risque relatif de MTEV est de 5 à 7 pour les personnes porteuses hétérozygotes et de 10 à 80 pour les porteurs homozygotes. Cette large plage de risque tient compte des autres facteurs de risque additionnels du patient. Ces facteurs de risque peuvent être transitoires, c'est-à-dire des périodes de la vie qui augmentent le risque thrombotique. Il peut s'agir d'une grossesse, de la période *post-partum*, d'une chirurgie, d'une période d'immobilisation ou encore d'un long voyage ... Les autres facteurs de risque sont liés au mode de vie du patient tels que l'obésité, la sédentarité, le tabagisme ...

- ✓ Vivre avec la mutation du facteur V Leiden doit-il changer nos habitudes de vie ?

Il est primordial de connaître le risque relatif propre à chaque patient de développer une MTEV en tenant compte des autres facteurs de risque présentés par le patient, en plus de la thrombophilie. En effet, il existe une différence non négligeable entre un patient porteur de la mutation hétérozygote du facteur V Leiden, sans autre facteur de risque et un patient homozygote pour la mutation du facteur V Leiden, obèse et tabagique, qui peut présenter un risque relatif allant jusqu'à 80.

Le plus important est de prendre en considération ce risque relatif et d'essayer de jouer sur les facteurs de risque modifiables.

Chaque patient est maître de sa santé. Mais la connaissance de la mutation du facteur V Leiden permet d'appréhender différemment certaines situations à risque et de prévenir les professionnels de santé que le patient est amené à consulter.

Une information sur les caractéristiques de la mutation, et sur son histoire personnelle et familiale, à tous les acteurs du parcours de santé du patient est un gage de prise en charge adaptée.

Encore faut-il avoir connaissance d'être porteur de la mutation ... En effet, le bilan de thrombophilie n'est indiqué que dans certaines conditions, souvent après un premier événement personnel ou familial. Il faut donc avoir vécu un premier événement, dans la plupart des cas, pour connaître la présence de la mutation.

Le jugement des praticiens reste, encore aujourd'hui, plus que nécessaire. En effet, aucun consensus réel n'existe quant à la prise en charge des patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden. De ce fait, la prise en compte des autres facteurs de risque de MTEV que la thrombophilie par le professionnel de santé est primordiale. Le risque relatif, qui peut différer de façon importante entre chaque patient, intervient dans le choix de la prise en charge thérapeutique et de la mise en place d'un traitement potentiel.

✓ Quid de la vie quotidienne des patients porteurs de la mutation du facteur V Leiden ?

Savoir que l'on est porteur de la mutation du facteur V Leiden augmente l'implication du patient dans sa prise en charge et dans l'écoute des signes de douleur.

Effectivement, la connaissance d'un risque majoré de MTEV doit entraîner la connaissance des signes typiques d'une TVP ou d'une EP.

De plus, la connaissance des situations et moments de vie à risque de MTEV doivent être prises en considération afin de mettre en place des mesures préventives additionnelles. De ce fait, il est important que le patient soit maître de sa pathologie, avec une très bonne connaissance des signes annonciateurs

d'une thrombose et de connaître les mesures hygiéno-diététiques à appliquer pour diminuer ce risque de MTEV.

✓ Et le pharmacien ?

Le rôle du pharmacien est primordial dans la gestion des facteurs de risque modifiables du patient et dans la délivrance de conseils adaptés.

Il s'agit d'un interlocuteur privilégié. En effet, les patients parlent plus librement à leur pharmacien qu'à leur médecin. Leur facilité d'accès avec une répartition homogène sur tout le territoire français, leur large place d'ouverture, leur disponibilité sans rendez-vous sont autant de points qui amènent les patients à passer librement la porte de l'officine.

Le métier de pharmacien est en pleine mutation. Le conseil a, aujourd'hui, une place essentielle. Une délivrance d'un traitement ne peut se faire sans conseil associé. Aujourd'hui, de plus en plus de patients se dirigent vers leur pharmacien dans le seul but d'obtenir un conseil. Ainsi, le pharmacien est légitime de demander des nouvelles de l'état de santé du patient, afin de pouvoir l'aider au mieux par l'aide de conseils hygiéno-diététiques, voire de discuter ensuite avec le médecin du patient pour trouver une alternative plus adaptée. Le patient se sent ainsi écouté et aidé. Il se tournera, dans les prochaines situations, sans aucun doute vers son pharmacien.

Une relation de confiance entre le pharmacien et son patient ne peut qu'améliorer la prise en charge de celui-ci. Celle-ci se construit au fil du temps grâce à l'écoute, le non-jugement et les précieux conseils délivrés par le pharmacien.

Encore plus depuis la pandémie, le patient sait qu'il peut se tourner vers son pharmacien pour améliorer sa prise en charge et avoir des conseils dans sa vie quotidienne.

La mutation du facteur V Leiden est un facteur de risque de thrombophilie très répandue en Alsace, le pharmacien doit connaître l'impact de la mutation et les risques possibles afin de conseiller au mieux ses patients. Nous pourrions y être d'autant plus concernés et confrontés.

Bibliographie

1. Galland B. Rutherford's Vascular Surgery, 7th edn. *Ann R Coll Surg Engl.* mars 2011;93(2):176.
2. Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti 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. *Revue des Maladies Respiratoires.* févr 2019;36(2):249-83.
3. Canadian Society for Vascular Surgery - Thrombose veineuse profonde (TVP) [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://canadianvascular.ca/Thrombose-veineuse-profonde-TVP/~french>
4. Embolie pulmonaire [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/embolie-pulmonaire>
5. Maladie thromboembolique veineuse – Santé publique France [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-thromboembolique-veineuse>
6. Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clinical Medicine.* 1 sept 2021;21(5):e487-91.
7. Ifrah N, Maynadié M. *Hématologie.* 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Les référentiels des collègues).
8. Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation des avenants 8 et 9 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
9. Sampol J, Arnoux D, Boutière B. *Manuel d'hémostase.* Amsterdam Oxford Paris [etc.]: Elsevier; 1995. (Collection Option bio).
10. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* oct 2008;143(2):180-90.
11. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
12. Sampol J, Arnoux D, Boutière B. *Manuel d'hémostase.* Amsterdam Oxford Paris [etc.]: Elsevier; 1995. (Collection Option bio).
13. Elalamy I, Gerotziapas G, Galea V, Hatmi M. Les héparines de bas poids moléculaire : des antithrombotiques à potentiel antinéoplasique. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 1 avr 2009;21(1):14-26.
14. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia.* 1 juill 2004;93(1):105-13.
15. Aitoufella H, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. L'endothélium : un nouvel organe. *Réanimation.* mars 2008;17(2):126-36.
16. Les artères et les veines [Internet]. FFC. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/les-arteres-et-les-veines/>
17. étrangères M de l'Europe et des A. Les vaisseaux sanguins sensibles à l'oxyde nitrique ? [Internet]. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 20 nov 2022]. Disponible

sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/diplomatie-scientifique-et-universitaire/veille-scientifique-et-technologique/hong-kong/article/les-vaisseaux-sanguins-sensibles-a-l-oxyde-nitrique>

18. Landry Y, Gies JP. Pharmacologie: des cibles à la thérapeutique cours et fiches thérapeutiques. 3e éd. Paris: Dunod; 2014. (Sciences sup).
19. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* juin 2017;36(2):195-8.
20. Gachet C. Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* févr 2013;197(2):361-73.
21. Nizamaldin Y, Abi Najm S, El Hage M, Samson J. Hémostase locale en chirurgie orale. 1^{ère} partie : physiologie de l'hémostase. *Med Buccale Chir Buccale.* avr 2012;18(2):119-27.
22. *Médicaments de l'hémostase : les points essentiels [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-de-l-hemostase-les-points-essentiels>
23. Figure 34 : Cascade de la coagulation sanguine La coagulation ou... [Internet]. ResearchGate. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Cascade-de-la-coagulation-sanguine-La-coagulation-ou-hemostase-secondaire-se-distingue_fig32_324121784
24. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *J Thromb Haemost.* déc 2020;18(12):3142-53.
25. Du fibrinogène à la fibrine et sa dissolution – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/du-fibrinogene-a-la-fibrine-et-sa-dissolution/>
26. Gelman S, Warner DS, Warner MA. Venous Function and Central Venous Pressure: A Physiologic Story. *Anesthesiology.* 1 avr 2008;108(4):735-48.
27. Zeller M. Système cardiovasculaire: les vaisseaux. :31.
28. « Real » Epidemiology of Varicose Veins and Chronic Venous Diseases: The San Valentino Vascular Screening Project - M.R. Cesarone, G. Belcaro, A.N. Nicolaides, G. Geroulakos, M. Griffin, L. Incandela, M.T. De Sanctis, M. Sabetai, G. Geroulakos, G. Agus, P. Bavera, E. Ippolito, G. Leng, A. Di Renzo, M. Cazaubon, S. Vasdekis, D. Christopoulos, M. Veller, 2002 [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000331970205300201?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
29. Insuffisance veineuse : symptômes et traitement [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.mes-jambes.com/blog/traitement-insuffisance-veineuse>
30. Dr Andrzejewski - Insuffisance veineuse [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.dr-andrzejewski-audric.fr/insuffisance-veineuse.html>
31. Roseann Andreou E, Koru-Sengul T, Linkins L, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Differences in clinical presentation of deep vein thrombosis in men and women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2008;6(10):1713-9.

32. Les symptômes et les complications de la thrombose veineuse [Internet]. VIDAL. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/thrombose-veineuse-phlebite/symptomes.html>
33. Bockenstedt P. d-Dimer in Venous Thromboembolism. 2003;2.
34. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 25 sept 2003;349(13):1227-35.
35. Echographie Doppler - examen d'imagerie médicale à Paris [Internet]. Institut de Radiologie de Paris. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.institut-de-radiologie.com/echographie-doppler/>
36. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. janv 2021;61(1):9-82.
37. Les symptômes et les complications de l'embolie pulmonaire [Internet]. VIDAL. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/embolie-pulmonaire/symptomes-diagnostic.html>
38. L'angio-scanner des artères pulmonaires [Internet]. CHU de Liège. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: https://www.chuliege.be/jcms/c2_17204713/en/institut-de-cancerologie-arsene-burny/l-angio-scanner-des-arteres-pulmonaires
39. Résumé des caractéristiques du produit - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R>
40. Recommandations Thrombose veineuse profonde : traitement [Internet]. VIDAL. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/thrombose-veineuse-profonde-traitement-1659.html>
41. Stephan D. Mutation du facteur V : Europe, Suède, Alsace. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 1 mars 2019;44(2):124.
42. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019;90(Suppl 10):44-6.
43. Al-Otaiby M, Althnayan R, Binmethem A, AlEnezy RB, Alhadlg MA, Alaqeel A, et al. The prevalence of Factor V Leiden (Arg506Gln) mutation in King Khalid University Hospital patients, 2017–2019. *Nagoya J Med Sci*. août 2021;83(3):407-17.
44. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost*. juill 2001;86(1):92-103.
45. Quarante années d'histoire de la thrombophilie constitutionnelle [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.gita-thrombose.org/data/flashconfs/publi-for/40ans-thrombo.html>
46. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics in Medicine*. janv 2011;13(1):1-16.
47. Bauduer F. Why is factor V Leiden so rare in the Basques? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(5):697-8.

48. Bursaux E. Facteur V Leiden, un marqueur génétique de la population européenne. *Med Sci (Paris)*. 1997;13(2):216.
49. Majerus PW. Human genetics. Bad blood by mutation. *Nature*. 5 mai 1994;369(6475):14-5.
50. Couturaud F. Facteur V Leiden - Factor V Leiden. 2004;(5):5.
51. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *American Journal of Hematology*. 2016;91(1):46-9.
52. Franco RF, Elion J, Tavella MH, Santos SE, Zago MA. The prevalence of factor V Arg306-->Thr (factor V Cambridge) and factor V Arg306-->Gly mutations in different human populations. *Thromb Haemost*. févr 1999;81(2):312-3.
53. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost*. juill 2003;1(7):1443-55.
54. Liang R, Lee CK, Wat MS, Kwong YL, Lam CK, Liu HW. Clinical significance of Arg306 mutations of factor V gene. *Blood*. 1 oct 1998;92(7):2599-600.
55. Mumford AD, McVey JH, Morse CV, Gomez K, Steen M, Norstrom EA, et al. Factor V I359T: a novel mutation associated with thrombosis and resistance to activated protein C. *Br J Haematol*. nov 2003;123(3):496-501.
56. Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, Lunghi B, Castaman G, Sacchi E, et al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood*. 15 août 1997;90(4):1552-7.
57. Castaman G, Faioni EM, Tosetto A, Bernardi F. The factor V HR2 haplotype and the risk of venous thrombosis: a meta-analysis. *Haematologica*. oct 2003;88(10):1182-9.
58. Zehnder JL, Hiraki DD, Jones CD, Gross N, Grumet FC. Familial coagulation factor V deficiency caused by a novel 4 base pair insertion in the factor V gene: factor V Stanford. *Thromb Haemost*. sept 1999;82(3):1097-9.
59. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. mai 1994;369(6475):64-7.
60. Le génotype : exemples de mutations | RN' Bio [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: https://rnbio.upmc.fr/genetique_genotype2_1
61. Gènes et chromosomes - Fondamentaux [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/fondamentaux/g%C3%A9n%C3%A9tique/g%C3%A8nes-et-chromosomes>
62. Transmission génétique | FFAMH | Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.hemochromatose.org/hemochromatose/transmission-genetique/>
63. Génétique [Internet]. Syndromes de Marfan et apparentés. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.marfan.fr/questions-des-patients/genetique/>

64. Nicolaes GAF, Dahlbäck B. Factor V and Thrombotic Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. avr 2002;22(4):530-8.
65. Figure 2. Processus de résistance à la protéine C. La protéine C (PC)... [Internet]. ResearchGate. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Processus-de-resistance-a-la-proteine-C-La-proteine-C-PC-est-avec-lantithrombine_fig3_5518417
66. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:154-64.
67. biologie_anomalie_hemostase_t7_mutations_fii_et_fv_-_rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_348.pdf [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-08/biologie_anomalie_hemostase_t7_mutations_fii_et_fv_-_rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_348.pdf
68. Gendron N, Smadja DM, Mauge L. Quand et quel bilan de thrombophilie réaliser ? *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. mai 2020;2020:15-8.
69. Analyse facteur V [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MUTATION_FACTEUR_V_LEIDEN.pdf
70. Haute Autorité de santé. 2015;62.
71. Figure 1.7 Schéma illustratif des différentes étapes de la réaction de... [Internet]. ResearchGate. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-illustratif-des-differentes-etapes-de-la-reaction-de-polymerisation-en-chaine_fig5_311493168
72. Gandrille S, Remones V, Aiach M. Validation d'un kit de diagnostic de la mutation Leiden du facteur V. *Annales de Biologie Clinique*. 1 nov 2003;61(6):723-7.
73. Van Cott EM, Soderberg BL, Laposata M. Activated Protein C Resistance, the Factor V Leiden Mutation, and a Laboratory Testing Algorithm. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1 mai 2002;126(5):577-82.
74. Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État) - Légifrance [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000216521/>
75. Pernod G, Biron-Andreani C, Gal GL, Trillot N, Wahl D. *POUR EN SAVOIR PLUS* : 2012;2.
76. Gilot N. TEMPS DE CEPHALINE ACTIVE (APTT) [Internet]. IBC - ULB. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ulb-ibc.be/temps-de-cephaline-active-aptt-2/>
77. Les outils du diagnostic phénotypique - Annuaire des analyses [Internet]. MHEMO. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://mhemo.fr/le-diagnostic/le-diagnostic-phenotypique/les-outils-du-diagnostic-phenotypique/>
78. Guerrero F, Arnaud C, Nguyen F, Boneu B, Sié P. Comparison of three activated protein C resistance tests in the risk assessment of venous thrombosis in non-carriers of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost*. avr 2006;95(4):728-34.

79. Van Cott EM, Soderberg BL, Laposata M. Activated Protein C Resistance, the Factor V Leiden Mutation, and a Laboratory Testing Algorithm. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1 mai 2002;126(5):577-82.
80. Freyburger G, Labrousche S. Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. 2007;
81. Rapport-ESPF-2017.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf>
82. Thrombophilie : quand y penser ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-429/thrombophilie-quand-y-penser>
83. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. août 2015;12(8):464-74.
84. Plu-Bureau G, Horellou MH, Gompel A, Conard J. Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. avr 2008;36(4):448-54.
85. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High Risk of Thrombosis in Patients Homozygous for Factor V Leiden (Activated Protein C Resistance). *Blood*. 15 mars 1995;85(6):1504-8.
86. Sha Q, Zhang S. A test of Hardy-Weinberg equilibrium in structured populations. *Genetic Epidemiology*. 2011;35(7):671-8.
87. Onishi A, Ange KS, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *FBL*. 1 juin 2016;21(7):1372-92.
88. Lee GM, Arepally GM. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:668-74.
89. Siguret V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. *Hématologie*. 1 nov 2006;12(6):389-99.
90. Harif M. Hémostase: de la physiologie à la pathologie. 2007.
91. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:32-67.
92. Wilbur J, Shian B. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy. *afp*. 1 mars 2017;95(5):295-302.
93. Prandoni P, Tormene D, Spiezia L, Pesavento R, Simioni P. Duration of anticoagulation and risk of recurrent thromboembolism in carriers of factor V Leiden or prothrombin mutation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(12):2223-4.
94. Sarasin FP, Bounameaux H. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of deep vein thrombosis. *BMJ*. 10 janv 1998;316(7125):95-9.

95. White CW, Thomason AR, Prince V. Recurrent Venous Thromboembolism in a Patient with Heterozygous Factor V Leiden Mutation. *Hosp Pharm.* sept 2014;49(8):748-51.
96. Park SH, Seo Y, Park P, Kim K, Seo JY, Lee HT, et al. Evaluation of global laboratory methods and establishing on-therapy ranges for monitoring apixaban and rivaroxaban: Experience at a single institution. *J Clin Lab Anal.* 12 mars 2019;33(5):e22869.
97. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 26 oct 2017;359:j4452.
98. Padda J, Khalid K, Mohan A, Pokhriyal S, Batra N, Hitawala G, et al. Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A Mutations on Pregnancy Outcome. *Cureus.* 13(8):e17185.
99. Leaf RK, Connors JM. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1 mars 2017;23(2):116-23.
100. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited Thrombophilia and Gestational Venous Thromboembolism. *Womens Health (Lond Engl).* 1 mars 2007;3(2):215-25.
101. Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
102. Plu-Bureau G, Horellou MH, Gompel A, Conard J. Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* avr 2008;36(4):448-54.
103. Traitements hormonaux et risque de thrombose veineuse chez la femme [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-580/traitements-hormonaux-et-risque-de-thrombose-veineuse-chez-la-femme>
104. Conard J. Clinical implications. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Human Reproduction Update.* 1 nov 1999;5(6):672-80.
105. van Vliet HAAM, Frolich M, Christella M, Thomassen LGD, Doggen CJM, Rosendaal FR, et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Human Reproduction.* 1 févr 2005;20(2):563-8.
106. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet.* 16 déc 1995;346(8990):1593-6.
107. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis - Vlijmen - 2016 - *Journal of Thrombosis and Haemostasis* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13349>
108. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* mars 2018;24(2):217-25.
109. Barret PA. Société française d'anesthésie et de réanimation. 2005;

110. Douillet D, Barbère T, Peintre M, Moumneh T, Morin F, Savary D, et al. Risque thromboembolique veineux chez les patients traumatisés d'un membre inférieur nécessitant une immobilisation : vers une approche individualisée. *Ann Fr Med Urgence*. 1 sept 2021;11(5):311-9.
111. Gouzoulis MJ, Joo PY, Kammien AJ, McLaughlin WM, Yoo B, Grauer JN. Risk factors for venous thromboembolism following fractures isolated to the foot and ankle fracture. *PLoS One*. 20 oct 2022;17(10):e0276548.
112. Faucher JP. La thromboprophylaxie 4 postopératoire. 2010;45.
113. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, et al. Current and Former Smoking and Risk for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 17 sept 2013;10(9):e1001515.
114. Hellmann EA, Leslie ND, Moll S. Knowledge and educational needs of individuals with the factor V Leiden mutation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(11):2335-9.
115. Rastel D. Place de la compression médicale dans la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 5 avr 2019;31.
116. Yamamoto J, Ijiri Y, Ikarugi H, Otsui K, Inoue N, Sakariassen KS. Prevention of thrombotic disorders by antithrombotic diet and exercise: evidence by using global thrombosis tests. *Future Sci OA*. 24 janv 2018;4(4):FSO285.
117. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 14 nov 2013;122(20):3415-22.
118. Odile B. VigipharmAmiens.
119. [ondexxya-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_fr.pdf

ANNEXE 1 : Mon traitement anticoagulant

MON TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Mon traitement :

Traitement utilisé pour ralentir la cascade de la coagulation et fluidifier le sang :

- Pour éviter et éviter la formation de caillots sanguins
- Pour traiter une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire

QUE FAIRE EN CAS D'OUBI ?

Je prends mon traitement une fois par jour :
 Je prends le comprimé oublié dès que je m'aperçois de cette-ci mais au maximum de 12 heures.
 Ensuite, je continue mon traitement à l'heure habituelle.
 Je ne double jamais la dose.

Je prends mon traitement deux fois par jour :
 Je prends le comprimé oublié dès que je m'aperçois de cela-ci dans les moins de 6 heures.
 Ensuite, je continue mon traitement à l'heure habituelle, deux fois par jour.
 Je ne double jamais la dose.

DE QUEL COÛT MON TRAITEMENT ?

→ **Tout saignement anormal** = principal risque du traitement :

- Saignements de nez, de gencives
- Hématomes
- Saignements prolongés et abondants

Rapidez en à votre médecin lors de votre prochain rendez-vous.

- Sang dans les urines
- Sang dans les selles ou les pailles
- Saignement

Mais également :

- Malaise inexpliqué
- Maux de tête
- Fongue inhabituelle

Ces symptômes, signalez directement votre médecin ou faites le 15.

→ **Formation de caillots** : à l'arrêt d'un saignement :

- Douleur inexpliquée dans le mollet ou dans la poitrine
- Gonflement
- Rougeur

ET DANS MA VIE QU'EST-CE ?

- Signaler le prix de ce traitement à **100%** les professionnels de santé
- **Eviter de prendre un médicament**, demander conseil à votre pharmacien ou votre médecin pour éviter une augmentation ou une baisse de l'effet du traitement anticoagulant.
- **Toujours conserver sur soi la carte patient** (insérer dans le conditionnement du médicament).
- Pour l'alimentation, aucun aliment n'est interdit ou recommandé l'efficacité du traitement.

ANNEXE 2 : Etude de cas - Analyses biologiques

Recherche de la résistance à la protéine C activée :

*** COFACTEUR DE LA PROTEINE C ACTIVEE (APC RESISTANCE)
TECHNIQUE: chronométrique

RESULTAT: 1.20 NORME MIN: 2.2

Résultat pathologique. Il serait souhaitable de le confirmer sur un autre prélèvement de sang.

*** COFACTEUR DE LA PROTEINE C ACTIVEE (APC RESISTANCE)
TECHNIQUE: chronométrique

RESULTAT: 1.23 NORME MIN: 2.2

Impression de l'anomalie constatée le 2 mai. Une étude complémentaire peut être effectuée par recherche de la mutation du facteur V. Cette étude est réalisée au CHU de Lille (Laboratoire de l'hôpital cardiologique)

Recherche de la mutation du facteur V Leiden :

Résumé

Patient: 06/02/2007 50 ans

RECHERCHE DE LA MUTATION Arg356 Gln DU FACTEUR V

PCR-RFLP

Allèle normal: Absence

Allèle muté: Présence

Présence de la mutation Arg 356 Gln à l'état hétérozygote.

La mutation Arg 356 Gln est reconnue officiellement comme étant cause fréquente de thromboses veineuses profondes avec les déficits en antithrombine III, protéine C et protéine S. La présence de cette mutation, à l'état hétérozygote ou homozygote, impose une prophylaxie particulière en ces de situation à risque de thrombose. Le découverte d'un cas index impose une enquête familiale.

Les principaux facteurs étiologiques de thrombose connus à l'heure actuelle sont par ordre décroissant de fréquence :

- Résistance à la protéine C activée associée à la mutation du facteur V Leiden
- Les antiréogulants circulants et/ou les anticoagulants
- Les déficits en ATIII, protéine C et protéine S
- La mutation G 20210A du gène de la prothrombine

