

Quel bilan réaliser au décours d'un premier épisode d'embolie pulmonaire ?

E. CHENU, B. GUIAS, D. MOTTIER, C. LEROYER

Département de Médecine Interne et Pneumologie, CHRU de la Cavale Blanche, 29600 Brest.

SUMMARY

What investigations should be performed following a first pulmonary embolus ?

Thromboembolic venous disease is both common and potentially serious, thus the first episode of pulmonary embolus calls for careful assessment. This involves two stages: a search for a venous localization of the pulmonary embolus and a search for risk factors contributing to thromboembolic venous disease. The emergence of non-invasive echographic-Doppler techniques and echocardiography make possible the localization of any residual venous thrombus. The risk of post thrombotic disease is raised in symptomatic thrombotic venous disease which requires wearing elastic stockings for a least two years. On the other hand this risk has not been assessed in asymptomatic cases of venous thrombosis. A search for risk factors requires a detailed history, a rigorous clinical examination and a routine list of laboratory investigations. Some complex investigations for detecting the

early stages of a neoplasm would not appear justified unless there is objective evidence to support this. At the same time thrombophilia studies are not currently performed routinely for a first episode but may be suggested in the following cases: family history of thromboembolic venous disease, age less than 45, including those in whom the episode occurs at the same time as pregnancy, or whilst taking hormone therapy, idiopathic thromboembolism, the association of arterial and venous thrombi and finally venous thromboses occurring in an unusual anatomical site. Prospective studies have shown the value of long term anticoagulation in patients suffering from constitutional hemostatic anomalies. Finally, if there is an after thought of occult cancer or constitutional thrombocytopenia a careful follow up should be performed particularly during the first year.

Key-words : Thrombosis venous. Pulmonary emboli. Risk factor. Leiden factor V.

RÉSUMÉ

La maladie veineuse thrombo-embolique est une pathologie fréquente et potentiellement grave ; un premier épisode d'embolie pulmonaire appelle donc une évaluation soignée. Ce bilan s'articule en deux étapes : la gestion du pôle veineux de l'embolie pulmonaire et la recherche de facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique. L'avènement des techniques non invasives d'échographie-doppler et d'échographie cardiaque permet la localisation de l'éventuel thrombus veineux résiduel. Le risque de maladie post-thrombotique est élevé en cas de thrombose veineuse symptomatique associée, imposant le port de bas de contention élastique pendant au moins deux ans ; ce risque n'est en revanche pas évalué en cas de thrombose asymptomatique. La recherche de facteurs de risque s'appuie sur un interrogatoire détaillé, un examen clinique rigoureux et des examens paracliniques de routine. Des investigations plus lourdes pour dépister une néoplasie ne paraissent licites qu'en cas de point d'appel objectif. De même, une exploration spécifique de l'hémo-

stase n'est pas actuellement systématique au décours d'un premier épisode d'embolie pulmonaire, mais peut être suggérée dans les cas suivants : antécédents familiaux de maladie veineuse thrombo-embolique, âge inférieur à 45 ans y compris si l'épisode est contemporain d'une grossesse ou de la prise d'une hormonothérapie, thrombo-embolie d'allure idiopathique, association thrombose veineuse et artérielle, thrombose veineuse de siège inhabituel. Les études prospectives à venir devront apprécier l'intérêt d'une anticoagulation au long cours chez les patients porteurs d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase. Enfin, l'arrière-pensée d'un cancer occulte ou d'une thrombophilie constitutionnelle incite au suivi rigoureux du patient, en particulier la première année.

Mots-clés : Thrombose, veine. Embolie pulmonaire. Facteurs de risque. Facteur V Leiden.

Introduction

L'embolie pulmonaire (EP) est une pathologie fréquente : les travaux américains récents font en effet état d'un nombre annuel de cas approchant un pour 1 000 habitants [1]. Si une tendance à la diminution de cette incidence semble se confirmer sur ces trente dernières années, l'affection demeure potentiellement récidivante, grevée d'un risque vital non négligeable [2]. De plus, malgré les progrès de la prophylaxie, la fréquence de l'EP fatale ne paraît pas quant à elle avoir diminué [3]. C'est dire l'importance d'une prise en charge rigoureuse au décours de tout premier épisode, prise en charge articulée autour de deux axes : la gestion du pôle veineux d'une part et le bilan étiologique à la recherche d'une circonstance favorisante ou d'un terrain prédisposant d'autre part [4, 5]. Ainsi, la première partie de cet exposé sera consacrée à la gestion du pôle veineux de l'EP, parfois reléguée au second plan, soit parce que la thrombose veineuse profonde (TVP) n'est pas symptomatique, soit parce que les signes cliniques s'amendent rapidement sous traitement. La seconde partie développera le bilan étiologique ; c'est en fait la recherche de facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) qui s'effectue par étape en distinguant les facteurs acquis des facteurs constitutionnels.

Gestion du pôle veineux

On regroupe désormais sous le terme de maladie veineuse thrombo-embolique la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, ces deux pathologies justifiant dans la majorité des cas des mêmes modalités thérapeutiques [6]. Quel peut être dans ce contexte l'intérêt d'une recherche systématique d'une TVP devant toute embolie pulmonaire confirmée ? La migration a pour origine dans 90 % des cas le réseau veineux profond des membres inférieurs [7]. Cependant, une TVP des membres inférieurs n'est mise en évidence que chez la moitié des personnes souffrant d'embolie pulmonaire, que ce soit par phlébographie [8] ou par échographie-Doppler [9] : il est possible que le thrombus ait complètement migré laissant la veine libre ou encore qu'il soit difficilement visualisable du fait de sa localisation (fémorale profonde, iliaque interne...) [10]. Cette recherche d'une TVP se fonde sur deux objectifs : à court terme c'est l'évaluation du risque de récurrence, à plus long terme c'est la prévention de la maladie post-thrombotique.

En effet, c'est la hantise d'une nouvelle migration qui a pu justifier la recherche systématique d'une TVP proximale, de siège iliaque ou cave inférieure, voire d'un caillot flottant. Ce dernier a été considéré par certains auteurs comme un facteur de risque d'embolie pulmonaire secon-

daire chez les patients présentant une TVP proximale symptomatique sous traitement anticoagulant bien conduit [11, 12]. Toutefois le travail récent de Pacouret *et coll.* n'a pas montré de risque significativement plus élevé à court (10 jours) et à long terme (3 mois) en cas de TVP proximale avec caillot flottant par rapport à un caillot adhérent [3]. Depuis, une étude prospective, première du genre, a apporté des résultats sur l'interruption de la veine cave inférieure [14]. Elle suggère qu'il n'y a pas d'indication systématique à la mise en place d'un filtre cave chez des patients présentant une TVP proximale : si la pose d'un filtre cave associée au traitement anticoagulant s'accompagne d'un risque significativement moindre d'EP secondaire dans les 12 premiers jours (1,1 *versus* 4,8 % ; $p = 0,03$), il n'y a pas de traduction sur la mortalité globale à deux ans. En revanche, la présence d'un filtre cave est associée à une plus grande fréquence de récurrence de TVP à deux ans (20,8 *versus* 11,6 % ; $p = 0,02$), notamment par la thrombose in situ du filtre, ce qui pourrait se traduire à long terme par une incidence plus élevée du syndrome post-thrombotique.

Plus en aval, un thrombus intracardiaque peut également constituer le point de départ d'une récurrence d'EP. L'amélioration des techniques non invasives d'échographie cardiaque, à ce titre, facilite grandement l'exploration de ce site [15]. La recherche d'un thrombus intracardiaque peut s'avérer pertinente dans trois situations :

1) l'exploration veineuse des membres inférieurs est négative. L'échographie cardiaque transthoracique peut alors mettre en évidence un thrombus intra-auriculaire droit très mobile (serpentin) issu d'une thrombose veineuse périphérique dont le potentiel embolique est extrême et la mortalité élevée, supérieure à 40 % d'après Kronik *et coll.* [16]. L'échographie transoesophagienne sera effectuée en cas de doute diagnostique pour différencier le thrombus d'une formation, congénitale comme le réseau de Chiari (reliquat embryologique présent chez 2 à 3 % des sujets normaux), ou acquise comme une végétation tricuspédienne ou un myxome. S'il n'y a pas de données sur la fréquence de découverte d'un tel thrombus intracardiaque en cas d'exploration veineuse des membres inférieurs négative, il paraît opportun d'effectuer une échographie cardiaque devant toute embolie pulmonaire grave ;

2) il y a un tableau clinique d'embolie artérielle associé à celui de l'embolie pulmonaire. On évoque alors un shunt droit-gauche, le plus souvent un foramen ovale devenu perméable par augmentation brutale des pressions dans l'oreillette droite [17]. C'est l'échographie transoesophagienne qui permet de visualiser au mieux ce foramen ovale perméable, accompagné dans de rares cas d'un thrombus bi-auriculaire enclavé [18, 19] ;

3) il existe une cardiopathie (acquise ou congénitale) souvent compliquée d'une fibrillation auriculaire ou un corps étranger (sonde de stimulation cardiaque). La thrombose se constitue in situ, le plus souvent dans l'oreillette, favorisée par le bas débit et la stase sanguine. Quoique nettement inférieur à celui du thrombus mobile, le potentiel embolique de ce thrombus adhérent paraît prouvé [16]. Enfin, chez les patients présentant un infarctus ou une cardiomyopathie dilatée, un thrombus intracavitaire associé sera systématiquement recherché [20].

L'exploration veineuse des membres supérieurs, en revanche, n'est pas de pratique courante : elle sera motivée devant un contexte clinique caractéristique, comme chez les patients ayant des cathéters centraux, première cause actuelle de thrombose veineuse axillo-sous-clavière et qui présenterait un risque embolique comparable à celui des thromboses proximales des membres inférieurs [21]. Les autres causes plus rares sont les cancers de voisinage (sein, poumon avec compression extrinsèque du réseau veineux par adénopathie médiastinale ou sous-claviculo-axillaire) ou encore les thromboses veineuses dites « d'effort » en rapport avec un syndrome de la traversée thoraco-brachiale.

La maladie post-thrombotique est une conséquence potentielle redoutable des TVP. Sa traduction clinique est variable, allant de la sensation de jambes lourdes à l'ankylose douloureuse avec troubles trophiques majeurs. La fréquence de cette affection, mal appréciée, serait de 5 à 100 % selon les études [22]. L'impact en est majeur, pour le patient en terme de qualité de vie, comme pour la collectivité du fait des dépenses de santé générées. Deux études longitudinales récentes ont suivi des patients après un premier épisode de TVP symptomatique, le syndrome post-thrombotique étant apprécié sur des signes cliniques objectifs. Dans le travail de Prandoni *et coll.*, 355 patients devaient porter des bas de contention élastique pendant au moins deux ans [23]. L'incidence de la maladie post-thrombotique était de 17 % la première année, 22 % la seconde, puis se stabilisait à 28 % de la cinquième à la huitième année de suivi. Sa survenue n'était pas influencée par la localisation du thrombus, son extension ou son aspect totalement occlusif en phlébographie ; en revanche, il y avait une relation significative avec la récurrence ipsilatérale de TVP. Dans l'étude de Brandjes *et coll.* [22], 194 patients étaient randomisés en deux groupes, sans et avec port d'une contention veineuse élastique pendant au moins deux ans. Après 78 mois, 60 % des patients du premier groupe présentaient un syndrome post-thrombotique, ce taux étant de 30 % dans le groupe « contention » ; dans la grande majorité des cas, les symptômes apparaissaient dans les deux ans suivant l'épisode aigu.

Il est donc utile de proposer le port d'une contention veineuse pendant au moins deux ans afin de diminuer le

risque d'évolution vers une maladie post-thrombotique après un premier épisode de TVP symptomatique. Des études prospectives seraient nécessaires pour évaluer l'incidence de la maladie post-thrombotique après un premier épisode d'embolie pulmonaire avec TVP asymptomatique ou sans TVP mise en évidence, afin de préciser l'intérêt de la contention veineuse dans ces situations.

Bilan étiologique d'un premier épisode d'embolie pulmonaire

RECHERCHE D'UN FACTEUR DE RISQUE ACQUIS OU ENVIRONNEMENTAL

Première étape

Il existe une circonstance favorisante ou un terrain prédisposant évidents dans l'histoire de la maladie.

• *Chirurgie*

C'est la situation clinique la mieux étudiée, conférant le plus haut risque de MVTE avec une fréquence de survenue variable en l'absence de prophylaxie, allant de 10 % pour la chirurgie générale à 50 % pour la chirurgie orthopédique [24]. La chirurgie prothétique de la hanche est la chirurgie thrombo-emboligène par excellence avec en moyenne 11 % d'EP dont 2 % d'EP mortelles [25]. Dans le cadre d'une chirurgie gynécologique, la fréquence de TVP est significativement plus élevée en cas de pathologie néoplasique avérée (35 contre 10 % pour une pathologie bénigne) [26].

• *Traumatisme*

La MVTE est de survenue fréquente en cas de polytraumatisme comme l'a montré une étude prospective récente utilisant la phlébographie systématique et portant sur près de 350 patients [27]. L'incidence de TVP était en moyenne de 58 % : 50 % dans les traumatismes de la face, du thorax ou de l'abdomen, 54 % dans les traumatismes crâniens sévères, 62 % dans les traumatismes médullaires et 70 % dans les fractures des membres inférieurs.

• *Grossesse et post-partum*

Chez la femme de moins de 40 ans, la moitié des MVTE paraît liée à la grossesse ou à l'accouchement avec un risque de TVP six fois plus élevé que celui d'une femme de même âge. Depuis la légalisation de l'avortement, l'EP du post-partum est devenue la première cause de décès maternel [28]. L'incidence de la MVTE est évaluée à 0,7 ‰ durant la grossesse et 2,3 ‰ dans le post-partum ; cette dernière incidence augmente avec l'âge des parturientes et selon le mode de délivrance, la césarienne représentant environ 60 % des épisodes de MVTE de cette période [29].

- *Infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque*

Plusieurs travaux datant des années 1970 et utilisant le test au fibrinogène marqué à l'iode 125 ont montré une incidence de TVP de 20 à 40 % chez des patients souffrant d'infarctus du myocarde après 7 à 14 jours d'hospitalisation [30, 31]. Malgré une mobilisation précoce, une série plus récente a mis en évidence une fréquence toujours aussi élevée de TVP isotopiques, de l'ordre de 20 %. L'insuffisance ventriculaire gauche, l'existence d'une arythmie, un âge élevé et la durée d'immobilisation complète apparaissent comme des facteurs de risque supplémentaires [32]. Bien que rarement évaluée, l'insuffisance cardiaque gauche, à elle seule, semble associée à une augmentation de l'incidence d'EP sur des séries autopsiques [33, 34].

- *Accident vasculaire cérébral*

Une TVP complique fréquemment les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les différentes études, qu'elles utilisent le test au fibrinogène marqué ou la phlébographie, ont montré une incidence moyenne de 50 % de thromboses veineuses et de 9 % d'EP dans les AVC paralytiques récents en l'absence de prophylaxie. L'immobilisation joue un rôle certain dans la survenue de ces thromboses comme l'atteste la localisation préférentielle des thromboses dans le membre paralysé, le membre indemne étant rarement atteint isolément [35, 36].

- *Immobilisation*

La durée d'immobilisation influence le développement de la MVTE comme l'a montré une étude autopsique où il était observé une incidence de TVP de 15 % pour un allègement de moins d'une semaine et de 80 % au-delà [37]. Une immobilisation prolongée au cours d'un transport qu'il soit aérien ou automobile peut être responsable de la MVTE du voyageur dénommée à la fin des années 1980 « syndrome de la classe économique » [38].

Deuxième étape

D'autres facteurs de risque sont à rechercher par l'interrogatoire.

- *Contraception œstroprogestative*

Les œstroprogestatifs ont été initialement incriminés dans la genèse de thromboses artérielles. Une méta-analyse récente concluait à une réelle association entre thrombose veineuse et contraception orale ; le risque estimé paraît trois fois supérieur pour les femmes utilisant une contraception orale par rapport à celles n'en utilisant pas [39]. L'incidence de TVP est significativement corrélée à la dose du composant oestrogénique, le risque étant plus important pour des contraceptifs contenant 50 µg ou plus d'éthinylestradiol [40, 41]. Récemment, plusieurs études

ont montré que le composant progestatif augmente également le risque de thrombose veineuse, mettant en cause les pilules de troisième génération [42-44].

- *Hormonothérapie substitutive de la ménopause*

Trois études récentes ont démontré un risque, certes modeste en valeur absolue (risque relatif estimé de 2,1), mais bien réel de MVTE en rapport avec une substitution hormonale. Ce risque apparaît maximal la première année d'utilisation de l'hormonothérapie [45, 46]. La « Nurses's Health Study », débutée en 1976 auprès de 120 000 infirmières, a apporté des données concernant plus spécialement le risque d'EP, risque doublé en présence d'une substitution active [47]. Il reste à préciser l'impact de la voie d'administration transdermique par des études plus spécifiques [48].

Troisième étape

Cet épisode embolique est-il révélateur d'un cancer occulte ?

L'association thrombose veineuse et cancer connu est évoquée depuis la description princeps de Trousseau au siècle dernier [49]. Plusieurs études ont montré qu'une MVTE peut être la circonstance révélatrice d'un cancer jusque-là méconnu [50-52]. Si tous les types de cancers peuvent être mis en évidence, l'incidence de découverte d'une maladie de Vaquez, d'un lymphome hodgkinien, d'un cancer du foie, du pancréas, de l'ovaire et du cerveau est particulièrement élevée, avec un excès de risque supérieur à 5 [53]. Le cancer est essentiellement diagnostiqué dans la première année et particulièrement les six premiers mois suivant l'épisode de MVTE ; dans 40 % des cas, l'affection est dépistée au stade métastatique [54, 55]. Selon plusieurs études, c'est en cas de MVTE « idiopathique » que l'incidence de découverte de cancer est significativement accrue, avec des estimations allant de 3 à 33 % selon les études ; en cas de thrombose « secondaire », en revanche, cette incidence est basse, superposable à celle observée chez des patients suspects de MVTE pour lesquels le diagnostic de thrombose est infirmé [56]. Il se pose alors le problème pratique de la nature des explorations à effectuer devant un premier épisode de MVTE d'apparence idiopathique. Mais il n'est pas démontré actuellement qu'un bilan exhaustif à la recherche d'une néoplasie occulte apporte un bénéfice réel en terme de survie ou de qualité de vie [56, 57]. Dans un travail de modélisation économique, Barosi *et coll.* suggèrent que les stratégies de dépistage pertinentes pourraient comprendre les recherches de cancer du colon et du sein [58]. Les études en cours devront permettre de répondre à ces questions, en se gardant des biais sur la survie engendrés par le dépistage précoce [59]. Actuellement, en dehors d'un point d'appel clinique

ou biologique (carence martiale inexplicée par exemple), il ne semble y avoir aucun intérêt à proposer des explorations invasives systématiques (type endoscopie digestive), potentiellement génératrices d'effets secondaires notamment psychologiques et ayant une répercussion économique non négligeable [60]. En revanche, un examen clinique complet incluant les touchers pelviens, une radiographie thoracique et un bilan biologique de routine sont indiqués, la surveillance devant être particulièrement attentive durant la première année suivant l'épisode de MVTE.

Quatrième étape

Doit-on rechercher la présence d'anticorps antiphospholipides ?

Au cours du lupus érythémateux disséminé (LED), le risque de thrombose veineuse est augmenté s'il existe des anticorps antiphospholipides, comme le montrent deux méta-analyses, la plus ancienne de Love et Santoro [61] et la plus récente de Wahl *et coll.* sur plus de 2 000 patients atteints de LED [62]. Les anticorps antiphospholipides sont par ailleurs non spécifiques, pouvant être détectés au cours d'affections variées, parmi lesquelles des connectivites, des néoplasies, lors de syndromes infectieux ou secondairement à la prise de médicaments tels les neuroleptiques. En dehors du LED, la relation entre la présence d'anticorps antiphospholipides et la survenue d'accidents thromboemboliques veineux doit être interprétée avec prudence [63-65]. L'agression vasculaire contemporaine du processus thrombotique pourrait en effet s'accompagner d'une élévation transitoire des IgM anticardiolipines, ce qui implique que de tels dosages biologiques soient effectués à distance de l'épisode aigu [66]. C'est devant un tableau clinique et biologique évocateur (thromboses artérielles, fausses couches à répétition, signes systémiques, TCA spontanément allongé), que la recherche d'anticorps antiphospholipides et d'un anticoagulant circulant peut s'avérer pertinente ; en effet, leur positivité à six mois d'intervalle fera poser le diagnostic de syndrome des antiphospholipides qui va justifier une anticoagulation au long cours.

EMBOLIE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

L'embolie pulmonaire apparaît « idiopathique » : il existe peut-être une thrombophilie constitutionnelle.

Actuellement, six anomalies génétiques sont reconnues comme facteur de risque de MVTE : les déficits en antithrombine III, protéine C, protéine S et les dysfibrinogénémies, la mutation R506Q du facteur V (facteur V Leiden) et la variation G20210A du facteur II.

Déficits en inhibiteurs de la coagulation, antithrombine III, protéine C, protéine S et dysfibrinogénémies

Ces anomalies héréditaires transmises sur le mode autosomique dominant, touchant des protéines de la coagulation et associées à la survenue de MVTE, sont connues de longue date. La première description d'une anomalie de l'antithrombine III (ATIII) date de 1965 [67] puis celles des protéine C (PC) et protéine S (PS) du début des années 1980 [68, 69]. Une MVTE paraît se développer chez 60 à 80 % des patients déficitaires en ATIII, PC ou PS avec un premier accident survenant entre 15 et 45 ans et récidivant dans la moitié des cas. Le déficit en ATIII est un facteur de risque thrombotique plus important que le déficit en PC et PS, plus de 50 % des sujets atteints présentant un accident thrombotique avant l'âge de 30 ans [70]. La moitié de ces épisodes de MVTE surviennent dans des situations à risque comme la chirurgie, l'immobilisation, la grossesse ou la prise de contraceptifs oraux. La fréquence des TVP survenant pendant la grossesse ou le post-partum est de l'ordre de 40 % chez les déficitaires en ATIII et de 15 % chez les déficitaires en PC ou PS [71]. 250 familles présentant une dysfibrinogénémie ont pu être recensées dans la littérature, 12 % des individus ayant au moins un antécédent de MVTE [72]. Globalement, ces déficits sont rares représentant moins de 10 % des cas de thromboses veineuses tout venant [73]. La recherche d'un déficit en ATIII peut être réalisée sous antivitamines K (AVK) mais à distance (au moins 10 jours) de tout traitement par héparine. La recherche d'un déficit en PC et PS n'est possible qu'un mois après l'arrêt des AVK. Les perturbations de l'hémostase contemporaines de la phase aiguë de la thrombose incitent d'autre part à pratiquer ces dosages à distance.

Résistance à l'action de la protéine C activée et mutation R506Q du facteur V

Dans le plasma normal, l'addition de protéine C activée (PCa) entraîne un allongement du temps de céphaline activée (TCA). C'est Dahlbäck *et coll.*, en 1993 qui ont mis en évidence le défaut d'allongement du TCA du plasma supplémenté en PCa chez des patients atteints de thrombophilie familiale [74]. Une transmission autosomique dominante de la résistance à l'action de la PCa (RPCa) était retrouvée chez ces familles. Un an plus tard, la même équipe impliquait le facteur V comme nouveau cofacteur de la PCa, différent de la protéine S [75]. Très rapidement, Bertina *et coll.* ont démontré que la RPCa était, dans au moins 80 % des cas, la conséquence d'un facteur V anormal (facteur V Leiden) comportant en

position 506 une glutamine à la place de l'arginine (mutation R506Q) [76].

De nombreux travaux établissent la relation entre RPCa et risque accru de thrombose veineuse [77]. Il existe cependant une grande variation de la prévalence de la RPCa, allant de 15 à 50 % selon les critères de sélection des malades (TVP non sélectionnées, TVP imméritées), [76, 78, 79]. De plus, la mutation R506Q du facteur V est fréquente dans la population caucasienne (3 à 7 %) mais très rare dans les populations africaine et asiatique [80]. Par ailleurs, la détermination directe de la mutation du gène du facteur V par biologie moléculaire semble préférable à l'étude de la RPCa par dosage plasmatique, celle-ci pouvant être biaisée dans différentes situations, telles la présence d'un traitement anticoagulant, d'un anticoagulant circulant de type lupique ou encore selon le statut hormonal. Les tests biologiques de dernière génération devraient toutefois permettre de s'affranchir de ces situations [81].

La RPCa par l'intermédiaire de la mutation R506Q du facteur V représente donc actuellement la première cause de thrombophilie constitutionnelle. Le risque conféré par cette mutation est inférieur au risque induit par les déficits en ATIII, PC et PS mais, par sa fréquence dans la population générale, il a un poids absolu nettement supérieur. Le risque relatif de thrombose est multiplié par 5 à 10 chez les porteurs hétérozygotes et par 50 à 100 chez les homozygotes [82]. Ce facteur de risque s'exprime le plus souvent dans des situations à risque de thrombose, telles la grossesse [83] ou la contraception orale [84]. Le risque relatif de MVTE est multiplié par 4 pour les utilisatrices de contraceptifs oraux, par 8 pour les porteuses du facteur V Leiden et par 30 pour les femmes porteuses de l'anomalie sous contraception orale. Le profil clinique de ces accidents thrombotiques semble particulier, avec un potentiel emboligène moins élevé [85-87] ; la série autopsique de Vandembroucke *et coll.* suggère qu'en cas de comorbidité, la présence d'un facteur V Leiden ne paraît pas constituer un facteur de risque additionnel d'EP fatale [88].

La question cruciale du potentiel de récurrence chez les porteurs de l'anomalie ayant présenté un premier épisode n'appelle pas de réponse claire actuellement. Un traitement anticoagulant semble devoir être proposé sur un temps indéfini aux rares sujets homozygotes pour la mutation. En ce qui concerne les patients hétérozygotes, les premiers travaux de Ridker *et coll.*, extraits de la « Physician's Health Study », étude de cohorte américaine, font état de 11 récurrences sur une période moyenne de 5 ans chez 77 personnes ayant présenté un premier épisode de MVTE en apparence idiopathique ; le risque de récurrence était 4 fois plus élevé chez les hétérozygotes pour le facteur V Leiden [89]. Les travaux de Simioni *et coll.* qui ont suivi sur une période moyenne de 3 ans 251 patients ayant pré-

senté un premier épisode de TVP vont dans le même sens : une récurrence était rapportée chez près de 40 % des porteurs du facteur V Leiden contre 18 % chez les sujets indemnes de la mutation (OR : 2,4) [90]. Le travail de Baglin *et coll.* retrouve également en taux de récurrence élevé en cas de MVTE d'allure idiopathique chez ces patients porteurs du facteur V Leiden, taux évalué à 28,6 pour 100 patients-années ; cependant, selon ces auteurs, le risque mortel lié à une récurrence après l'arrêt des anticoagulants serait d'un poids comparable au risque mortel lié à l'anticoagulation au long cours [91]. A cet effet, l'obtention d'une anticoagulation moins poussée que celle obtenue dans la fourchette du classique INR entre 2 et 3 pourrait être pertinente à évaluer dans les études à venir. Enfin, l'étude prospective de Eichinger *et coll.* auprès de 380 patients tout venant ayant présenté une MVTE ne retrouve pas sur une période de suivi de deux ans cet excès de risque de récurrence lié à la présence du facteur V Leiden [92].

Variation G20210A du gène de la prothrombine

En 1996, Poort *et coll.* ont publié la première étude impliquant une anomalie génétique du facteur II comme nouveau facteur de risque de thrombose veineuse [93]. Il s'agit d'une variation dans la région 3' non transcrite du gène de la prothrombine sous la forme d'un remplacement de G (guanine) par A (adénine) au niveau du nucléotide 20210 (variation G20210A). Cette anomalie était observée chez 18% des patients ayant une histoire personnelle et familiale de TVP, chez 6,2 % des patients âgés de moins de 70 ans avec un premier épisode objectif de TVP, et chez 2,3 % des sujets contrôles appariés sur l'âge et le sexe. Les individus porteurs de la variation G20210A avaient un taux moyen de prothrombine significativement plus élevé que les individus normaux (1,32 U/ml vs 1,05 U/ml ; $p < 0,001$). C'est probablement par l'intermédiaire de cette élévation du taux de prothrombine que l'anomalie génétique s'exprime. Dans cette population hollandaise, le risque de MVTE en présence de la variation G20210A était de 2,8 (IC à 95 % : 1,4-5,6).

Depuis ce travail princeps, plusieurs études ont confirmé le caractère thrombogène de la variation G20210A du gène de la prothrombine [87, 94-97], avec un risque relatif estimé de maladie thrombo-embolique compris entre 2 et 5,4. De même que dans le cas du facteur V Leiden, chez près de 2/3 des patients porteurs de l'anomalie génétique du facteur II, on retrouve au moins un facteur de risque acquis associé, ce qui souligne l'importance des interactions entre gènes et environnement.

Hyperhomocystéinémie

Depuis quelques années, l'hyperhomocystéinémie a été impliquée comme facteur de risque de thrombose veineuse. Cette relation est connue chez les sujets homocys-

TABLEAU I. — Manifestations cliniques pouvant orienter vers une thrombophilie constitutionnelle au décours d'un premier épisode de MVTE.

Antécédents familiaux de MVTE
Age inférieur à 45 ans
MVTE imméritée ou disproportionnée
Association thrombose veineuse et artérielle
Thrombose veineuse de siège inhabituel

tinuriques homozygotes (prévalence : 1/200 000) dont un tiers vont développer une MVTE avec des taux plasmatiques d'homocystéine toujours supérieur à 40 $\mu\text{mol/l}$ [98]. L'hyperhomocystéinémie modérée est reconnue comme un facteur de risque indépendant de maladie artérielle [99]. La relation entre celle-ci et la thrombose veineuse est plus nuancée, bien que certaines études cas-témoins suggèrent une association, comme celles de den Heijer *et coll.* [100] et Simioni *et coll.* [101], avec un risque relatif estimé de thrombose de 2,6 associé à une hyperhomocystéinémie modérée. L'homocystéine est à la fois dépendante de facteurs environnementaux (apports en folates, vitamines B6 et B12) et de facteurs génétiques. Parmi ces derniers, une mutation fréquente (C677/T) du gène de la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase), responsable de la synthèse d'un variant thermolabile a été décrite [102]. A l'état homozygote et surtout en cas de carence en folates, elle induit une augmentation modérée de l'homocystéine [103]. La recherche d'un lien entre cette mutation et la thrombose veineuse a été effectuée par plusieurs équipes avec des résultats controversés [104-107]. Dans l'étude importante de Kluitjans *et coll.*, la mutation du gène de la MTHFR était mise en évidence chez 10 % des patients (47/471) ayant présenté un premier épisode de TVP et 9,9 % des sujets contrôles [105].

Ainsi, grâce au développement de la biologie moléculaire, de tels déficits génétiques ont pu être explorés ces cinq dernières années. Leur recherche, recommandée en cas d'EP récidivante, peut être indiquée dès le premier épisode devant certains éléments cliniques ; le *tableau I* regroupe les recommandations formulées récemment à ce propos [5, 108]. La mise en évidence d'une anomalie de coagulation chez ces patients n'implique pas systématiquement la mise sous anticoagulants au long cours. Il faut souligner qu'il n'existe pas de consensus sur le caractère immérité ou idiopathique d'un accident thrombo-embolique, certains auteurs retenant comme facteurs déclenchants majeurs les seuls chirurgie ou traumatisme, immobilisation prolongée ou cancer évolutif. Nous avons relevé les interactions fréquentes entre facteurs génétiques et environnementaux dans la genèse de la MVTE [109]. Pour autant, il n'apparaît pas nécessaire de réaliser une exploration biologique et plus particulièrement génétique au

décours de tout premier épisode d'EP. Ce sera le rôle des études prospectives à venir d'apprécier l'intérêt d'une anticoagulation au long cours chez des patients porteurs d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase. Il reste enfin un nombre non négligeable d'embolies pulmonaires inexplicables : d'autres facteurs de risque constitutionnels, tel par exemple le gène de la thrombomoduline, sont en effet loin d'être entièrement appréhendés et constituent un champ de recherche majeur pour les années à venir [110].

Conclusion

1. La recherche d'un thrombus au niveau des membres inférieurs, préférentiellement par échographie-doppler, peut être recommandée systématiquement. Elle permet de discuter des rares indications d'interruption partielle de la veine cave inférieure. Surtout, la présence d'une thrombose veineuse symptomatique impose le port d'une contention veineuse élastique pendant au moins deux ans, afin de limiter les risques de développement d'une maladie post-thrombotique.

2. L'échographie cardiaque transthoracique (transoesophagienne si nécessaire) fait partie des explorations devant un tableau d'embolie pulmonaire grave, d'embolie paradoxale associée à l'EP, et si le patient présente une cardiopathie compliquée d'une fibrillation auriculaire ou est porteur d'une sonde de stimulation.

4. L'exploration des troncs veineux des membres supérieurs n'est indiquée qu'en cas de point d'appel (cathéter central, néoplasie de voisinage...).

5. L'interrogatoire doit identifier chez la femme la prise d'une hormonothérapie (contraception oestroprogestative, hormonothérapie substitutive de la ménopause orale ou transdermique) ; l'arrêt de ce traitement devra être discuté.

6. Un examen clinique incluant les touchers pelviens, une radiographie thoracique et un bilan biologique de routine sont suffisants pour la recherche d'un cancer occulte. Il paraît judicieux d'effectuer une surveillance attentive durant la première année suivant l'EP, période pendant laquelle la majeure partie des cancers vont être diagnostiqués. On ne dispose pas actuellement de données sur l'éventuel effet bénéfique en terme de survie d'une stratégie de dépistage plus agressive.

7. La présence d'anticorps antiphospholipides comme facteur de risque de MVTE ne doit être pris en compte que dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides ou d'un lupus érythémateux disséminé.

8. L'exploration spécifique de l'hémostase à la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle n'est pas systématique. En effet, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant au long cours en face d'une telle anomalie n'est pas évalué. Une telle exploration peut être sug-

gérée dans les cas suivants : antécédents familiaux de maladie veineuse thrombo-embolique, âge inférieur à 45 ans y compris donc chez la femme si l'épisode est contemporain d'une grossesse ou de la prise d'une hormonothérapie, thrombo-embolie d'allure idiopathique, association thrombose veineuse et artérielle, thrombose veineuse de siège inhabituel.

9. Tout premier épisode d'EP implique un suivi rigoureux du patient, particulièrement au cours de la première année.

Bibliographie

- SILVERSTEIN M, HEIT JA, MOHR D, PETTERSON T, O'FALLON WM, MELTON J : Trends in the incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- GOLDHABER SZ : Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 1998; 339:93-104.
- LINDBLAD B, STERNBY NH, BERGQVIST D : Incidence of Venous Thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991;302:709-11.
- BONNET JL : Gestion du pôle veineux dans l'embolie pulmonaire. *Arch Mal Cœur* 1995;88:1781-4.
- GINSBERG J : Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;24:1816-28.
- TURKSTRA F, BÜLLER HR : La maladie thromboembolique veineuse est-elle une seule et même entité clinique ? *Sang Thrombose Vaisseaux* 1998;10:263-7.
- SEED WA, MORREL NW : Diagnosing pulmonary embolism. *BMJ* 1992;304:1126-7.
- HULL R, HIRSH J, CARTER C *et al.* : Pulmonary angiography, ventilation long scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-9.
- TURSKSTRA F, KUIJER P, VAN BEEK E, BRANDJES D, TEN CATE J, BÜLLER H : Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;126:775-81.
- BRESSOLLETTE L, GUIAS B, LEMIRE A *et al.* : Embolies pulmonaires et thromboses veineuses profondes inhabituelles. A propos de deux observations. *J Mal Vasc* 1997;22:265-7.
- NORRIS CS, GREENFIELD LJ, HERRMANN JB : Free-floating ilio-femoral thrombus: a risk of pulmonary embolism. *Arch Surg* 1985;120:806-8.
- MONREAL M, RUIZ J, SALVADOR R, MORERA J, ARIAS A : Recurrent pulmonary embolism: a prospective study. *Chest* 1989;95:976-9.
- PACOURET G, ALISON D, POTTIER JM, BERTRAND P, CHARBONNIER B : Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:305-8.
- DECOUSUS H, LEZOROVICZ A, PARENT F *et al.* : A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
- CHAPOUTOT L, TASSIGNY C, NAZEYROLLAS P *et al.* : Embolie pulmonaire et thrombus des cavités droites. *Arch Mal Cœur* 1995;88:1723-8.
- KRONIK G : The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989;10:1046-59.
- PENTHER P : Le foramen ovale perméable : étude anatomique. A propos de 500 autopsies consécutives. *Arch Mal Cœur* 1994;87:15-21.
- HURST MH, STAIGER M, BRAUN B : Migration of paradoxical embolus through a patient foramen ovale diagnosed by echocardiography: successful thrombolysis. *Am Heart J* 1995;129:620-2.
- AUGUSSEAU MP, PACOURET G, CHARBONNIER B, SIRINELLI A, DREYFUS X, AUPART M : Embolie paradoxale et thrombus enclavé dans le foramen ovale. Intérêt de l'échographie transoesophagienne. *Arch Mal Cœur*;1997; 90:1533-8
- LECUYER D, TRIBUILLOU C, REY JL, HERMIDA JS, LOMBAERT M, BENASCONI P : Double thrombus intraventriculaire gauche et auriculaire droit. *Ann Cardiol Angeiol* 1986;35:271-3.
- NINET J, DEMOLOMBE-RAGUE S, BUREAU DU COLOMBIER P, COPPERE B : Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1994;6:103-14.
- BRANDJES DPM, BÜLLER HR, HEIJBOER H *et al.* : Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein-thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
- PRANDONI P, LENSING A, COGO A *et al.* : The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
- ANDERSON FA, BROWNELL-WHEELER H : Venous thromboembolism. Risk Factors and Prophylaxis. *Clin Chest Med*, 1995; 16:235-51.
- HAAKE DA, BERKMAN SA : Venous thromboembolic disease after hip surgery. *Clin Orthop* 1989;242:212-31.
- WALSH JJ, BONNAR J, WRIGHT FW : A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using labelled fibrinogen-phlebography and lung scanning. *J Obstet* 1974;81:311-6.
- GEERTS W, CODE K, JAY R, CHEN E, SZALAI J : A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
- TOGLIA MR, WEG JG : Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med*,1996;355:108-14.
- TREFFERS PE : Epidemiological observations of thromboembolic disease during pregnancy and in the puerperium in 56 022 women. *Int J Gynecol Obstet* 1983;21:327-31.
- MURRAY TS, LORIMER AR, COX FC, LAWRIE TDV : Leg vein thrombosis following myocardial infarction. *Lancet* 1970;2:792.
- NICOLAIDES AN, KAKKAR VV, RENNEY JTG, KINDER PH, HUTCHINSON DCS, CLARK MB : Myocardial infarction and deep vein thrombosis. *Br Med J* 1971;1:432.
- SIMMONS AV, SHEPPERD MA, COX CA : Deep venous thrombosis after myocardial infarction: Predisposing factors. *Br Heart J* 1973;35:623-5.
- ANDERSON GM, HULL E : The effect of dicoumarol upon the mortality and incidence of thromboembolic complications in congestive heart failure. *Am Heart J* 1950;39:697-702.
- HARVEY WP, FINCH CA : Dicoumarol prophylaxis of thromboembolic disease in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1950;24:208-11.

35. WARLOW C, OGOSTON D, DOUGLAS AS : Deep venous thrombosis of the legs after strokes. *Br Med J* 1976;1: 1178-83.
36. COPE C, REYES TM, SKVERSKY NJ : Phlebographic Analysis of the incidence of thrombosis in hemiplegia. *Radiology* 1973;109:581-4.
37. GIBBS N : Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed rest. *Br J Surg* 1957; 45:209-13.
38. CRUICKSHANK JM, GORLIN R, JENNET B : Air Travel and Thrombotic Episodes: The Economy class syndrom. *Lancet* 1988;2:497-8.
39. DOUKETIS JD, GINSBERG JS, HOLBROOK A, CROWTHER M, DUKU EK, BURROWS RF : A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1997;157:1522-30.
40. BOTTIGER LE, BOMAN G, EKLUND G, WESTERHOLM B : Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1980;1:1097-101.
41. GERSTMAN BB, PIPER JM, TOMITA DK, FERGUSON WJ, STADEL BV, LUNDIN F : Oral contraceptive oestrogen dose and the risk of deep venous thrombo-embolic disease. *Am J Epidemiol* 1991;133:32-7.
42. BLEOMENKAMP KWM, ROSENDAAL FR, HELMERHORST FM, BULLER HR, VANDENBROUCKE JP : Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6.
43. JICK H, JICK SS, GUREWICH V, MYERS MW, VASILAKIS C : Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thrombo-embolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
44. SPITZER WO, LEWIS MA, HEINEMANN LAJ, THOROGOOD M, MACRAE KD : Third-generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83-8.
45. DALY E, VESSEY MP, HAWKINS MM, CARSON JL, GOUGH P, MARSH S : Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
46. JICK H, DERBY LE, WALD MYERS M, VASILAKIS C, NEWTON KM : Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.
47. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, GOLDBERGER SZ *et al.* : Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-7.
48. OGER E, SCARABIN P-Y : Assessment the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1998; In press.
49. TROUSSEAU A : Phlegmasia alba dolens. In : Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Paris : JB Baillière et fils, 1885;3:654-712.
50. GOLDBERG RJ, SENEFF M, GORE JM *et al.* : Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987;147:251-3.
51. MONREAL M, LAFOZ E, CASALS A *et al.* : Occult Cancer in Patients with Deep Venous Thrombosis. *Cancer* 1991;67:541-5.
52. PRANDONI P, LENSING AWA, BÜLLER H *et al.* : Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
53. BARON JA, GRIDLEY G, WEIDERPASS E, NYREN O, LINET M : Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
54. NORDSTRÖM M, LINDBLAD B, ANDERSON H, BERGQVIST D, KJELLSTRÖM T : Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4.
55. SORENSEN HT, MELLEMKJAER L, HALD-STEFFENSEN F, OLSON JH, NIELSEN GL : The Risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
56. PRINS MH, HETTIARACHCHI RJK, LENSING AWA, HIRSCH J : Newly Diagnosed Malignancy in Patients with Venous Thromboembolism. Search of Wait and See? *Thromb Haemost* 1997;78:121-5.
57. ALATRI A, BUCCIARELLI P, MOIA M, MANNUCCIO MANNUCCI P : Occult cancer and venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:347-8.
58. BAROSI G, MARCHETTI M, DAZZI L, QUAGLINI S : Testing for occult cancer in patients with idiopathic deep vein thrombosis - a decision analysis. *Thromb Haemost* 1997;78:1319-26.
59. Announcement : Screening for occult malignant disease in patients with symptomatic idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1992;68:783.
60. CORNUZ J, PEARSON SD, CREAGER MA, COOK EF, GOLDMAN L : Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125: 785-93.
61. LOVE PE, SANTORO SA : Antiphospholipid antibodies: anti-cardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
62. WAHL DF, GUILLEMIN F, DE MAISTRE E, PERRET C, LECOMTE T, THIBAUT G : Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus - A meta-analysis. *Lupus* 1997;6:467-73.
63. GINSBURG KS, LIANG MH, NEWCOMER L *et al.* : Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:997-1002.
64. GINSBERG JS, WELLS PS, BRILL-EDWARDS P *et al.* : Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91.
65. BONGARD O, REBER G, BOUNAMEAUX H, DE MOERLOOSE P : Anticardiolipin antibodies in acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1992;67:724.
66. OGER E, LEROYER C, DUEYMES M *et al.* : Association between IgM anticardiolipin antibodies and deep venous thrombosis in patients without systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:455-61.
67. EGEBERG O : Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-30.
68. GRIFFIN JH, EVATT B, ZIMMERMAN TS, KLEISS AJ, WIDEMAN C : Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-3.
69. COMP PC, ESMON CT : Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984;311:1525-8.
70. ATACH M, GANDRILLE S, EMMERICH J : A review of the mutations causing deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1995;74:81-9.

71. BAUER KA : Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women. *Thromb Haemost* 1995;74:94-100.
72. TUDDENHAM EG, COOPER DN : The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders. New York : Oxford University Press, 1994:149-60.
73. HEIJBOER H, BRANDJES D, BÜLLER H, STURK A, TEN CATE J : Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323:1512-6.
74. DAHLBACK B, CARLSSON M, SVENSSON PJ : Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
75. DAHLBACK B, HILDEBRAND B : Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1396-400.
76. BERTINA R, KOELEMAN B, KOSTER T *et al.* : Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
77. DE STEFANO V, FINAZZI G, MANNUCCI P : Inherited thrombophilia : pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
78. GRIFFIN J, EVATT B, WIDEMAN C, FERNANDEZ J : Anticoagulant protein C pathway defective in a majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993;82:1989-93.
79. LEROYER C, MERCIER B, ESCOFFRE M, FEREC C, MOTTEUR D : Factor V Leiden prevalence in venous thromboembolism patients. *Chest* 1997;111:1603-6.
80. REES D, COX M, CLEGG J : World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-4.
81. OGER E, LEROYER C, MERCIER B *et al.* : Assessment of activated protein C resistance, a new, rapid venom based test :: Staclot APC-R. *Blood Coag Fibrinol* 1998;9:355-9.
82. SVENSSON P, DAHLBÄCK B : Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:517-21.
83. BOKAREWA M, BREMME K, BLOMBÄCK M : Arg 506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996;92:473-8.
84. VANDENBROUCKE J, KOSTER T, BRIET E, REITSMA P, BERTINA R, ROSENDAAL F : Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
85. DESMARAIS S, MOERLOOSE P, REBER G, MINAZIO P, PERRIER A, BOUNAMEAUX H : Resistance to activated protein C in an unselected population of patients with pulmonary embolism. *Lancet* 1996;347:1374-6.
86. MANTEN B, WESTENDORP R, KOSTER T, REITSMA P, ROSENDAAL F : Risk factor profiles in patients with different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1996;76:510-3.
87. LEROYER C, MERCIER B, OGER E *et al.* : Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost* 1998;80:49-51.
88. VANDENBROUCKE J, BERTINA R, HOLMES Z *et al.* : Factor V Leiden and fatal pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998;79:511-6.
89. RIDKER P, MILETICH J, STAMPFER M, GOLDBERGER S, LINDPAINTEKNER K, HENNEKENS C : Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995;92:2800-2.
90. SIMIONI P, PRANDONI P, LENSING A *et al.* : The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg 506 æ Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
91. BAGLIN C, BROWN K, LUDDINGTON R, BAGLIN T : Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with the factor V Leiden (FVR 506Q) mutation: effect of warfarin and prediction by precipitating factors. *Br J Haematol* 1998;100:764-8.
92. EICHINGER S, PABINGER I, STÜMPFLEN A *et al.* : The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997;77:624-8.
93. POORT S, ROSENDAAL F, REITSMA P, BERTINA R : A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
94. HILLARP A, ZÖLLER B, SVENSSON P, DAHLBÄCK B : The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:990-2.
95. CUMMING A, KEENEY S, SALDEN A, BHAVNANI M, SHWE K, HAY C : The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a UK clinic population. *Br J Haematol* 1997;98:353-5.
96. BROWN K, LUDDINGTON R, WILLIAMSON D, BAKER P, BAGLIN T : Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Br J Haematol* 1997;98:907-9.
97. ARRUDA V, ANNICHINO-BIZZACCHI J, GONÇALVES M, COSTA F : Prevalence of the prothrombin gene variant (G20210A) in venous thrombosis and arterial diseases. *Thromb Haemost* 1997;78:430-3.
98. MUDD S, SKOVBY F, LEVY H *et al.* : The natural history of homocysteine due to cystathionine-B synthase deficiency. *Am J Human Genet*, 1985;37:1-31.
99. MALINOV M : Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994;236:603-20.
100. DEN HEIJER M, KOSTER T, BLOM H *et al.* : Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
101. SIMIONI P, PRANDONI P, BURLINA A *et al.* : Hyperhomocysteinemia and deep venous thrombosis. A case-control study. *Thromb Haemost* 1996;76:883-6.
102. FROSST P, BLOM H, MILOS R *et al.* : A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 1995;101:111-3.
103. JACQUES P, BOSTOM A, WILLIAMS R *et al.* : Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
104. MARGAGLIONE M, D'ANDREA G, D'ADDEDDA M *et al.* : The methylene tetrahydrofolate reductase TT677 Genotype is associated with venous thrombosis independently of the coexistence of the factor V Leiden and the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1998;79:907-11.
105. KLUIJTMANS L, DEN HEIJER M, REITSMA P, HEIL S, BLOM H,

- ROSENDAAL F : Thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;79:254-8.
106. ARRUDA V, VON ZUBEN P, CHIAPARINI L, ANNICHINO-BIZZACCHI J, COSTA F : The mutation Ala677-Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:818-21.
107. QUERE L, LAMARTI H, CHADEFEAUX-VECKERMANS B : Thrombophilia, homocystinuria and mutation of the factor V gene. *N Engl J Med* 1996;335:289-90.
108. HIRSH J : Management of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996;93:2212-45.
109. ROSENDAAL F : Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Sem haematol*, 1997;34:171-87.
110. LAFFAN M : Pulmonary embolism. *Thorax* 1998;53:698-702.