Intérêts et limites de la recherche d'une thrombophilie biologique après un évènement thrombo-embolique chez un adulte jeune.

N. Paleiron[a], C. Tromeur[b], N. Bizien[b], M. André[a], U. Vinsonneau[c], F. Grassin[a], F. Couturaud[b].

a Service des maladies respiratoires, HIA Clermont-Tonnerre, CC 41 – 29240 Brest Cedex.
b Département de médecine interne et pneumologie, EA3878, CIC-INSERM 502, IFR 148, CHU Cavale Blanche – 29200 Brest.
c Service de cardiologie, HIA Clermont-Tonnerre, CC 41 – 29240 Brest Cedex.

Article reçu le 21 décembre 2010, accepté le 31 mai 2011.

Résumé

La maladie thrombo-embolique veineuse est un problème de santé publique auquel tout médecin militaire peut être confronté. Une des complications majeures est la survenue d'une récidive thrombo-embolique veineuse, parfois mortelle. L'objectif de la prise en charge est d'évaluer, le plus précisément possible, le risque de récidive thrombo-embolique après arrêt du traitement, ainsi que le risque hémorragique sous traitement, pour adapter la durée de traitement anticoagulant. Le principal déterminant de la récidive est le caractère idiopathique ou non de l'épisode initial. Si la découverte d'anomalies de l'hémostase entraînant un état d'hypercoagulabilité a suscité un fort engouement depuis 30 ans, en revanche les conséquences sur la prise en charge des patients demeurent incertaines, voire marginales. L'objet de cet article est de préciser l'intérêt et les limites de la recherche de thrombophilie biologique chez un adulte de moins de 60 ans ayant présenté un évènement thrombo-embolique.

Mots-clés : Embolie pulmonaire. Phlébite. Thrombophilie.

Abstract

ADVANTAGES AND LIMITATIONS OF THE SEARCH FOR A HEREDITARY THROMBOPHILIA AFTER A THROMBOEMBOLIC EVENT IN YOUNG ADULTS.

Venous thrombo-embolism is a public health problem, concerning military physicians. The physician has to evaluate the risk of recurrence, in order to determine the optimal duration of anticoagulant treatment. The main determinant of the risk of recurrent venous thrombo-embolism is the presence or the absence of transient clinical risk factors. Conversely, despite an active research for 30 years, the clinical implications of the detection of biolological thrombophilia, particularly concerning their role on recurrence remain questioned. This article aims at clarifying the advantages and limitations of searching a biological thrombophilia after a thrombo-embolic event in adults of less than 60 years-old.

Keywords: Phlebitis. Pulmonary embolism. Thrombophilia.

Introduction.

La maladie thrombo-embolique veineuse est une entité clinique qui s'exprime sous la forme d'une embolie pulmonaire et/ou d'une thrombose veineuse profonde. C'est un problème de santé publique, avec une incidence de 1,83 pour 1 000 habitants par an en France. Bien que la triade de Wirchow soit toujours d'actualité (hypercoagulabilité, stase veineuse, lésion de la paroi vasculaire), le déterminisme de cette maladie n'est pas complètement connu. Parmi les facteurs de risque reconnus de maladie thrombo-embolique veineuse, la découverte d'anomalies de l'hémostase entraînant un état d'hypercoagulabilité (thrombophilie biologique) a suscité un fort engouement depuis 30 ans. Toutefois leurs conséquences sur la prise en charge des patients

N. PALEIRON, médecin principal. C. TROMEUR, interne. N. BIZIEN, interne. M. ANDRÉ, médecin en chef. U. VINSONNEAU, médecin en chef. F. GRASSIN, médecin en chef. F. COUTURAUD, PU-PH.
Correspondant : N. PALEIRON, service des maladies respiratoires, HIA Clermont-Tonnerre CC 41 – 29240 Brest Cedex.
E-mail : nicolas.paleiron@free.fr

demeurent controversées, aussi bien en termes de prévention primaire (dépistage des membres de familles à risque) qu'en termes de prévention secondaire (durée optimale de traitement). En outre les conséquences psychologiques de leur détection chez les malades peuvent être importantes. L'objet de cet article est de préciser l'intérêt et les limites de la recherche de thrombophilie biologique chez un adulte de moins de 60 ans ayant présenté un évènement thrombo-embolique.

Données du problème.

L'incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse est de 1,83 pour 1 000 habitants par an en France. Elle est fortement liée à l'âge : seulement 0,5 pour 1 000 habitants avant 40 ans, contre 10 pour 1 000 habitants après 75 ans (1). Une des complications majeures de cette maladie est la survenue d'une récidive thrombo-embolique qui peut être mortelle dans 5 à 15 % des cas. Le traitement anticoagulant instauré dès la phase initiale est très efficace et doit être prolongé pendant au moins trois mois. Au-delà, la prolongation ou non de ce traitement repose sur l'analyse du risque de récidive sans traitement anticoagulant et du risque hémorragique sous traitement anticoagulant. Ceci permet d'établir la balance bénéfice/risque du traitement anticoagulant (2).

Une des données majeures de ces 20 dernières années est la démonstration que ce sont les circonstances cliniques de survenue de l'épisode thrombo-embolique initial qui déterminent le risque ultérieur de récidive après arrêt du traitement. Ainsi, l'incidence annuelle de récidive thrombo-embolique sans traitement est de 9 % après un épisode idiopathique, contre 3 % après un épisode provoqué par un facteur de risque transitoire (chirurgie, alitement, plâtre). Cette observation a été confirmée par de multiples essais randomisés contrôlés ayant comparé différentes durées de traitement et est indépendante de la présence ou non d'une thrombophilie biologique (3). Pour cette raison un traitement court (3 mois) est suffisant si l'épisode thrombotique était provoqué, tandis que le traitement doit être prolongé (au moins 6 mois) si l'épisode était idiopathique.

Parmi les autres données cliniques importantes, la présentation initiale (embolie ou thrombose veineuse profonde) doit être considérée. La mortalité liée à une embolie pulmonaire est de 15 % contre moins de 3 % pour une thrombose veineuse profonde. Les données épidémiologiques indiquent que dans 60 à 80 % des cas, la récidive survient sous la même forme que l'évènement initial (les embolies récidivent plus souvent sous forme d'embolie et les phlébites sous forme de phlébites) (4-6). On peut donc estimer qu'après une embolie pulmonaire, la mortalité liée à une récidive thrombo-embolique est d'environ 1,2 % par an si l'épisode initial était idiopathique, contre environ 0,3 % si l'épisode initial était provoqué. D'autre part, le risque de saignement annuel sous antivitamine K est de 3 %, dont 10 à 20 % de décès ou de saignements graves, soit 0,6 % par an (7). Au vu de ces données, la prolongation du traitement anticoagulant devrait concerner plutôt les patients ayant présenté une embolie pulmonaire initiale (7).

À côté de ces facteurs cliniques majeurs, l'influence des thrombophilies biologiques apparaît modérée et incertaine. Elle est souvent suspectée dans des essais de cohorte prospective et infirmée dans les études randomisées contrôlées. Pour cette raison la plupart des thrombophilies biologiques sont considérées comme des facteurs modulateurs de la durée optimale de traitement. La détection de ces thrombophilies n'est pas rare : elles sont retrouvées chez 1/3 des patients après un épisode idiopathique et chez 1/5 des patients après un épisode provoqué (8). Il est donc important pour le médecin militaire de connaître ces anomalies et leur véritable impact sur la prise en charge.

Dans les forces armées, la détermination de l'aptitude à servir est un problème supplémentaire. En poste isolé, sans recours facile aux structures médicales ou en contexte opérationnel, la prise quotidienne d'antivitamine K est inenvisageable. Au décours du traitement, la récupération de l'aptitude doit reposer sur un risque faible de récidive thrombo-embolique et à ce titre il est important de connaître l'influence potentielle d'une thrombophilie biologique.

Principales thrombophilies biologiques connues et leur impact sur la survenue et la récidive de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Le facteur V Leiden.

Dans le plasma normal, l'addition de protéine C activée conduit à un allongement du temps de céphaline activée. La présence d'une mutation à l'état homozygote ou hétérozygote sur le gène codant pour le facteur V conduit à la production de facteur V résistant à l'action de la protéine C activée (facteur V Leiden) (9-11). La prévalence de cette mutation se situe autour de 20 % chez les patients ayant une maladie veineuse thrombo-embolique. Sa présence à l'état hétérozygote est associée à une très légère augmentation du risque relatif de récidive, égal à 1,4 dans les méta-analyses de Ho (avec toutefois une seule étude positive parmi les quatre de « haute qualité ») et Marchiori, tandis que dans les essais randomisés, aucune augmentation de risque n'est observée (7, 12, 13). Dans notre cohorte prospective de 132 patients porteurs du facteur V Leiden, le taux de récidive après un suivi moyen de 8,2 ans est faible : 13,6 %, soit 1,67 % par an (IC 95 : 1,02 – 2,68). En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe et la durée de traitement anticoagulant, le seul élément augmentant le risque de récidive est le caractère idiopathique de l'épisode initial avec un risque relatif de 4,13 (IC95 % : 1,15-14,85, p=0,03). Dans cette cohorte, le risque de récidive n'était pas supérieur chez les patients ayant une thrombophilie combinée (facteur V Leiden et mutation sur le gène de la prothrombine à l'état hétérozygote) ou porteurs du facteur V Leiden

à l'état homozygote comparés aux patients porteurs du facteur V Leiden à l'état hétérozygote (14).

La mutation G20210A du gène de la prothrombine.

Il s'agit de la deuxième thrombophilie héréditaire en terme de fréquence (1 à 4 % de la population caucasienne). Dans la méta-analyse de Ho (12), regroupant 9 études et 2 903 patients, dont 283 porteurs de cette mutation et ayant présenté un premier évènement thrombo-embolique, le risque de récidive est modérément augmenté (odds ratio de 1,72 (IC95 % : 1,27 – 2,31)). Toutefois cette méta-analyse ne porte pas sur des données individuelles, et parmi les quatre études de « haute qualité » d'après les auteurs (avec comme critères la méthodologie de l'étude et le nombre de perdus de vue), une seule montre un risque de récidive élevé. Dans la *Leiden Thrombophilia Study Group*, le risque relatif de récidive est évalué à 0,7 (IC95 % : 0,3 – 2,0) (15).

Ainsi la présence du facteur V Leiden à l'état hétérozygote ou de la mutation G20210A du gène de la prothrombine n'est pas associée à une augmentation cliniquement significative du risque de récidive thrombo-embolique. En revanche, chez les doubles hétérozygotes et chez les homozygotes, le risque de récidive semble plus élevé, bien que cette observation n'ait jamais été confirmée dans des études prospectives randomisées (risque relatif de 1,6, IC95 % : 1,0 – 2,7) (16).

Les déficits en inhibiteurs de la coagulation.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont la protéine C, la protéine S et l'antithrombine. Les déficits en inhibiteurs de la coagulation sont liés respectivement à des mutations sur les chromosomes 1, 2 et 3. La transmission est autosomique dominante. Le diagnostic repose sur un dosage de l'activité de la protéine dans le plasma. Leur prévalence à l'état hétérozygote est faible dans la population générale à savoir, entre 0,2 et 0,5 % pour le déficit en protéine C, entre 0,02 % et 1 % pour la protéine S, et entre 0,002 et 0,005 % pour le déficit en antithrombine. Le risque relatif de survenue d'un premier épisode de maladie veineuse thrombo-embolique est inversement proportionnel à la prévalence : entre 5 et 12 pour le déficit en protéine C, entre 4 et 10 pour la protéine S et entre 15 et 40 pour le déficit en antithrombine. Par ailleurs, le risque absolu de survenue d'un premier épisode de thrombose veineuse chez un sujet ayant le même déficit en inhibiteur de coagulation qu'un membre de sa famille ayant déjà présenté un épisode thrombo-embolique est de 0,5 % pour le déficit en protéine C, de 1,5 % pour le déficit en protéine S et de 1,2 % pour le déficit en antithrombine.

En ce qui concerne le risque de récidive thrombo-embolique, les résultats sont probablement sous estimés. Ils reposent sur des études prospectives non comparatives et sont en faveur d'un risque 2 à 3 fois plus élevé. Ces thrombophilies sont considérées comme des facteurs modulateurs pouvant influencer la durée de traitement (3, 17, 18).

Le syndrome des anti-phospholipides.

Le syndrome des anti-phospholipides est défini par l'association d'un évènement thrombotique (veineux ou artériel) et/ou obstétrical (pertes embryofoetales répétées) avec la présence durable d'anticorps anti-phospholipides. Plusieurs études (prospectives et rétrospectives) ont montré des taux de récidive à l'arrêt des anticoagulants entre 29 et 50 %. La présence durable d'anticorps antiphospholipides après un épisode thrombo-embolique est non seulement un facteur majeur de risque de récidive veineux, mais aussi un facteur de risque artériel et un facteur de surmortalité (19).

L'augmentation du taux de facteur VIII.

Quatre études ont évalué l'impact d'une augmentation du taux de facteur VIII sur le risque de récidive après arrêt du traitement anticoagulant. Trois montrent une augmentation du risque de récidive et une ne montre pas d'augmentation. Étant donné que la valeur seuil du taux de facteur VIII n'est pas connue et qu'aucune étude randomisée contrôlée n'a évalué l'intérêt de prolonger le traitement anticoagulant chez ces patients, le dosage du facteur VIII n'est pas recommandé en routine (15, 20-22).

L'hyperhomocystéinémie.

Cette anomalie peut être constitutionnelle ou acquise (insuffisance rénale, hypothyroïdie, alcool, inflammation, antifoliques). L'hyperhomocystéinémie modérée augmente faiblement le risque de récidive thrombo-embolique (23). Sa correction par vitaminothérapie ne diminue pas le risque de récidive. Le dosage de l'homocystéine n'est donc pas recommandé en pratique (24, 25).

Conduite à tenir pratique chez un adulte jeune.

Chez qui réaliser le dosage ?

Au décours d'un premier épisode thrombo-embolique veineux, la recherche d'une thrombophilie biologique ne concerne que les adultes de moins de 60 ans. Au dessus de 60 ans, leur présence ne semble pas influencer le risque d'évènement thrombo-embolique, car l'âge devient alors un facteur plus important que la présence éventuelle d'une thrombophilie biologique. Cette donnée a été récemment confirmée par une cohorte prospective brestoise de 607 patients (26).

En outre cette recherche doit être réalisée après un premier évènement thrombo-embolique idiopathique. Après un évènement provoqué par un facteur de risque majeur réversible, étant donné que le risque de récidive est faible qu'une thrombophilie biologique soit détectée ou non, elle ne doit pas être systématiquement effectuée.

La recherche d'une thrombophilie est cantonnée aux patients ayant eu une thrombose veineuse proximale ou une embolie pulmonaire. Cette recherche n'est pas recommandée au décours d'une thrombose superficielle ou distale. En effet les thromboses distales récidivent

cinq fois moins que les thromboses proximales et se compliquent rarement d'embolie pulmonaire ; une anticoagulation au long cours est donc exceptionnellement nécessaire (27). En cas de thrombose distale récidivante idiopathique et en fonction des données cliniques (suspicion de lupus par exemple), la recherche d'une thrombophilie biologique peut être discutée (28).

Quelles thrombophilies biologiques rechercher ?

Il est recommandé de restreindre la recherche aux déficits en inhibiteurs (antithrombine III, protéine C, protéine S), aux polymorphismes génétiques des facteurs II et V et au syndrome des anti-phospholipides. Ce dosage doit être réalisé dans des centres hospitaliers militaires ou civils expérimentés, étant donnés la difficulté technique et le coût de ces examens. Par exemple le non respect des conditions pré-analytiques entraine une diminution du taux de protéine S (celle-ci étant très fragile). Le dosage doit souvent être recontrôlé et l'interprétation du taux relève toujours d'une concertation clinico-biologique.

Quand réaliser le dosage ?

La recherche de mutation des gènes des facteurs V et II peut être réalisée dès la phase aiguë de la maladie veineuse thrombo-embolique. Le taux d'antithrombine diminue fortement lors d'un traitement par héparine ou fondaparinux et les taux de protéine C et S diminuent sous antivitamine K. Ces dosages doivent donc être réalisés soit un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant, ou avant tout traitement anticoagulant, ce qui est rarement possible. La recherche d'anticorps anti-phospholipides doit toujours être contrôlée à distance. Les méthodes de dosage ont été précisées dans une note de cadrage de la Haute autorité de santé en novembre 2010 (29). Les recommandations du groupe d'étude de l'hémostase et de la thrombose précisent qu'hormis le dosage de protéine C et S, la recherche d'une thrombophilie biologique (antithrombine, mutation des facteurs II et V, syndrome des anti-phospholipides) peut être envisagée pendant le traitement antivitamine K. Il ne s'agit, cependant, que d'un accord professionnel et l'interprétation des résultats doit être prudente (28).

Conséquences sur la durée du traitement anticoagulant.

Compte-tenu des éléments précisés ci-dessus, la mise en évidence d'une mutation hétérozygote du gène du facteur V ou de la prothrombine ne modifie pas la durée du traitement anticoagulant.

En revanche, le diagnostic de syndrome des antiphospholipides justifie une anticoagulation au long cours, ainsi que probablement la découverte d'un déficit en antithrombine (7).

Chez les patients présentant une double hétérozygotie pour le facteur V Leiden et le gène G20210A de la prothrombine, l'une de ces mutations à l'état homozygote, ou un déficit en protéine C ou S, la présence de ces facteurs modulateurs incite à prolonger la durée de traitement anticoagulant (6 mois pour un épisode provoqué, 1 an pour un épisode idiopathique).

Conséquences en termes d'aptitude.

La prise d'un traitement anticoagulant est incompatible avec le contexte opérationnel ou en poste isolé. Une fois le traitement anticoagulant arrêté, la récupération de l'aptitude découle avant tout du caractère idiopathique ou non de l'épisode initial, quel que soit le statut du patient en termes de thrombophilie biologique. Ainsi, la récupération d'une aptitude est possible dès lors que l'épisode thrombo-embolique était provoqué. En revanche, au décours d'une thrombose veineuse idiopathique, le risque de récidive est plus élevé et la reprise d'aptitude ne devrait pas être envisagée dès lors qu'une thrombophilie importante est mise en évidence (déficits en protéine C, S ou antithrombine, syndrome des antiphospholipides, mutations hétérozygotes combinées ou homozygotes des gènes des facteurs V et prothrombine). Ces éléments sont à moduler en fonction de l'emploi exercé.

Cas particulier de la femme en âge de procréer.

Chez la femme en âge de procréer, un antécédent de maladie thrombo-embolique contre indique la contraception oestro-progestative, quel que soit le résultat du bilan thrombophilique. Pendant la grossesse, chez une patiente ayant un antécédent thrombo-embolique, la présence d'un syndrome des anti-phospholipides, d'un déficit en antithrombine, d'une homozygotie facteur V ou II, ou d'une double hétérozygotie, amène à considérer la patiente comme à risque élevé de thrombose et justifie un traitement anticoagulant (héparine de bas poids moléculaire) pendant la grossesse et le *post-partum*. La recherche de ces thrombophilies biologiques est donc importante chez les femmes en âge de procréer si elles ont présenté un évènement thrombo-embolique. En outre, dès lors qu'une femme a développé une maladie veineuse thrombo-embolique idiopathique ou survenant dans un contexte hormonal (contraception ou grossesse), le risque de récidive est aussi considéré comme élevé, indépendamment de la présence ou non d'une thrombophilie. En dehors de la grossesse, la connaissance d'un facteur biologique de risque ne modifie pas la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique (30).

Faut-il proposer un dépistage familial ?

Dans les familles de patients ayant présenté une thrombose et porteurs d'une thrombophilie biologique, les apparentés au 1er degré porteurs de la même thrombophilie ont un risque de thrombose augmenté par rapport aux apparentés au 1er degré non-porteurs de l'anomalie (8). L'incidence annuelle de thrombose est ainsi de 1,2 %, 0,5 % et 1,5 % respectivement pour les déficits en antithrombine, protéine C, protéine S, et seulement 0,2 % pour les mutations des facteurs II et V. Ce risque ne justifie pas, en l'état actuel des connaissances, une anticoagulation prophylactique (avec un risque

annuel de décès par hémorragie de 0,6 % sous anti-vitamine K). Cependant, en cas de thrombophilie majeure chez une jeune femme apparenté au 1er degré avec un cas index ayant une thrombophilie identique, il est licite de l'informer du risque thrombotique important en cas de contraception oestro-progestative. Au total, les recommandations du groupe d'étude de la thrombose et de l'hémostase sont de rechercher une thrombophilie biologique héréditaire chez les apparentés au 1er degré d'un cas index, si celui-ci est porteur d'un déficit en antithrombine. Dans le doute et en l'absence d'étude cette recommandation est étendue aux déficits en protéine C et S et aux mutations des facteurs II et V homozygotes ou double hétérozygotes (28).

Il faut enfin garder à l'esprit que chez les apparentés au 1er degré de cas index ayant eu un 1er épisode de maladie thrombo-embolique veineuse, le risque de développer une thrombose veineuse est élevé si le cas index a eu une thrombose idiopathique et à un âge jeune. Il existe donc probablement dans cette situation une thrombophilie familiale, non connue actuellement (31).

Conclusion.

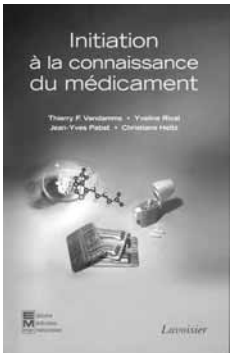
Le caractère idiopathique de l'évènement thrombo-embolique induit une majoration du risque de récidive supérieure à celle des facteurs biologiques de risque. Ceci suggère fortement que les patients ayant présenté une thrombose idiopathique sont en fait porteurs d'une thrombophilie pour l'instant inconnue. Ceci justifie un traitement prolongé (6 mois minimum) qu'ils soient porteurs ou non d'une thrombophilie. La principale indication reconnue du bilan de thrombophilie, compte tenu de son rôle modulateur dans la durée de traitement et de sa capacité à détecter les membres de la famille à risque thrombotique, est le sujet de moins de 60 ans ayant présenté un évènement thrombo-embolique idiopathique et ayant au moins un apparenté au premier degré, essentiellement une femme en âge de procréer. Dans tous les cas, une consultation dans un centre spécialisé est souhaitable pour interpréter au mieux les résultats. Des recherches (fondamentales et cliniques) sont nécessaires pour mieux comprendre le déterminisme de la maladie thrombo-embolique veineuse.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Oger E. Incidence of venous thrombo-embolism: a community-based study in western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale/Thromb Haemost 2000;83: 657-60.
2. Couturaud F, Grignet JP, Simonneau G. Traitement anticoagulant de l'embolie pulmonaire: quel traitement ? Quelle durée ? Rev Mal Respir 2009;1:213-6.
3. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. AM J Med 1998;105:91-9.
4. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thrombo-embolism. JAMA 1998;279:458-62.
5. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep veous thrombosis in the elderly. Arch Int Med 1994;154:861-6.
6. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb Haemost 2002;88:407-14.
7. Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. Guidelines for good clinical practice: Prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. J Mal Vasc. 2010;35:127-36.
8. Couturaud F, Kearon C. Predictors of thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. Curr Op Pulm Med 2010;16:453-8.
9. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by a poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:1004-8.
10. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. N Engl J Med 1994;330:517-22.
11. Bertina RM, Koeleman BP, 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 1994;369:64-7.
12. Ho WK, Quinlan DJ. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. A systematic review. Arch Int Med 2006;166:729-36.
13. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. Haematologica 2007;92:1107-14.
14. Paleiron N, Noel-Savina E, Quere G, Leroyer C, Mottier D, Couturaud F. Factors that predict the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE) in patients with VTE and factor V Leiden (FVL). European respiratory society annual congress. 18-22 septembre 2010. Barcelona.
15. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA 2005;293:2351-61.
16. Schulman S, Ogren M. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2006;96:258-66.
17. Meyer G. Embolie pulmonaire : quel bilan étiologique ? Thrombophilies constitutionnelles. Rev Mal Respir Actual 2009; 1: 227-9.
18. Couturaud F. Durée optimale du traitement anticoagulant au décours d'une embolie pulmonaire. Concensus cardio n° 46. Février 2009.
19. Arvieux J, Hachulla E. Le syndrome des anti-phospholipides. Ann Cardiol Ang 2002;51:146-51.
20. Kyrle P, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. N Eng J Med 2000;343:457-62.
21. Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtiero P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. Br J Haematol 2004;24: 504-10.
22. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Favaretto E, Palareti G. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation with drawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. Thromb Res 2008;122:610-7.
23. Constans J, Boulon C, Solanilla A, Conri C. Conséquences thérapeutiques de la mise en évidence d'une thrombophilie. Therapeutic consequences of thrombophilic testing. Rev Med Int 2008;29:486-90.
24. Den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WBJ, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Blood 2007;109:139-44.

25. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E. Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:761-7.
26. Bizien N. L'âge est-il un facteur de risque indépendant de récidive thrombo-embolique veineuse ? Thèse de médecine soutenue le 29 septembre 2010. Université de Bretagne Occidentale, Brest.
27. Quéré I, Galanaud J-P, Becker F, Laroche J-P, Righini M, Lévesque H. Les thromboses veineuses distales : problématique de leur diagnostic et de leur traitement. Rev Med Int 2008;29: 91-7.
28. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange P-E, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Wahl, for the French group on haemostasis and thrombosis and the French Society of vascular medicine. Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse. J Mal Vasc 2009;34:156-203.
29. has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/diagnostic_biologique_des_anomalies_de_lhemostase_-_note_de_cadrage.pdf
30. SFAR 2005. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2005:http://www.sfar.org/s/IMG/pdf/preventionmte_rpc.pdf
31. Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, Wells PS, et al. Factors that predict the risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. Chest 2009;136:1537-45.

VIENT DE PARAÎTRE



L'INITIATION À LA CONNAISSANCE DU MÉDICAMENT

Thierry F. VANDAMME, Yveline RIVAL, Jean-Yves PABST, Christiane HEITZ

L'enseignement de l'initiation à la connaissance du médicament fait intervenir des notions de chimie thérapeutique, de pharmacologie, de pharmacocinétique, de pharmacie biogalénique et de droit pharmaceutique. Pour couvrir toutes ces disciplines « Initiation à la connaissance du médicament » a été rédigé par quatre auteurs, spécialisés dans chacun des domaines énoncés, qui ont mis à profit leurs expériences d'enseignement.
L'articulation des différentes parties de ce livre suit le nouveau programme établi pour la mise en place d'une première année commune aux études de santé et facilitant la réorientation des étudiants (loi n°2009-833 du 7 juillet 2009), année dite « L1-Santé »
Après une introduction reprenant des généralités sur le médicament, sont décrits les principes généraux du cycle de vie du médicament.
Sont ainsi abordés :
– les notions de législation pharmaceutique ;
– la description de concepts de pharmacologie générale complétés par la définition des principaux paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ;
– les différentes voies d'administrations illustrées tant par leurs avantages et leurs inconvénients que par les formes pharmaceutiques qui leur sont associées ;
– les concepts développés dans l'industrie pharmaceutique pour concevoir les médicaments du futur ;
– les règles de prescription et de bon usage des médicaments par le patient.
Tous les différents aspects de la conception d'un médicament sont donc disponibles au sein d'un seul et même ouvrage.
Chaque chapitre débute par une liste des notions fondamentales à acquérir et des mots clés dont la définition est indispensable à connaître. Ces listes faciliteront notamment le travail de révision en permettant aux étudiants de faire le point sur leurs connaissances Cette approche pédagogique est soutenue par de nombreuses illustrations.

« Initiation à la connaissance du médicament » s'adresse à tous les étudiants LI-Santé ainsi qu'aux professionnels du domaine de la santé qui souhaitent acquérir leurs premières connaissances dans le domaine du médicament.

*ISBN 978-2-7430-1226-7 – Format 15,5x24cm – Pages : 350 – Prix : 49€ – Éditeur : **EMinter - Lavoisier** – 11 rue Lavoisier – 75008 Paris – Tél. : 33(0)1 42 65 39 95 – Fax : 33(0)1 42 65 02 46 – www.Lavoisier.fr*