



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

BIOLOGIE DES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE

Juillet 2011

Service évaluation des actes professionnels

Ce texte court est téléchargeable sur

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **juillet 2011**.

© Haute Autorité de Santé – **2011**

L'EQUIPE

Ce document a été réalisé par M^{me} le D^r Aurélie PACULL, docteur en pharmacie, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels, avec l'orientation de M. le D^r Denis Jean DAVID, docteur ès sciences, adjoint au chef de service, et de M^{me} le D^r Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service.

M^{me} le P^r Marie-Christine BENE, membre de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, a été le membre référent de cette évaluation.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par M^{me} Stéphanie BANKOUSSOU.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE	3
INTRODUCTION.....	5
TEMPS DE SAIGNEMENT (EPREUVE DE DUKE ET D'IVY).....	6
TEMPS DE THROMBINE ET CORRECTION DU TEMPS DE THROMBINE.....	7
TEST PHOTOMETRIQUE D'AGREGATION PLAQUETTAIRE.....	8
RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-FACTEUR 4 PLAQUETTAIRE DANS LE CADRE D'UNE THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE	9
RECHERCHE ET TITRAGE D'INHIBITEUR CONTRE LES FACTEURS ANTI- HEMOPHILIQUES (FAH).....	10
DETECTION D'UN ANTICOAGULANT DE TYPE LUPIQUE	11
RECHERCHE DE LA MUTATION G1691A DU GENE DU FACTEUR V (FV DE LEIDEN) ET DE LA MUTATION G20210A DU GENE DU FACTEUR II.....	13

INTRODUCTION

L'hémostase constitue l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies par réparation de la brèche vasculaire.

La CNAMTS a saisi la HAS, afin d'évaluer l'intérêt de différents tests biologiques des anomalies de l'hémostase, en vue de l'actualisation du chapitre de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) regroupant les actes de biologie médicale consacrés à mesurer les anomalies de l'hémostase (sous-chapitre 5-02). Ces tests sont : le temps de saignement (épreuve de Duke, test d'Ivy incision ou test d'Ivy 3 points), le temps de thrombine et la correction du temps de thrombine, le test photométrique d'agrégation plaquettaire, la recherche d'anticorps antifacteur 4 plaquettaire, dans le cadre d'une suspicion de thrombopénie induite par l'héparine de type II, la recherche et le titrage d'inhibiteur contre les facteurs antihémophiles, la recherche et l'identification d'un anticoagulant de type lupique, la recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur de Leiden) et de la mutation G20210A du gène du facteur II, dans le cadre de la recherche de facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.

Cette évaluation est fondée sur l'analyse critique de la littérature réalisée par la Haute Autorité de Santé, et relue par des experts en hémostase. Elle prend en compte les arguments d'un groupe d'experts réunis par la CNAMTS, et sur lesquels la CNAMTS a fondé sa saisine.

TEMPS DE SAIGNEMENT (EPREUVE DE DUKE ET D'IVY)

Le temps de saignement (TS), acte inscrit à la NABM, est un test global explorant l'hémostase primaire *in vivo*, qui consiste à mesurer le temps nécessaire à l'arrêt du saignement après incision superficielle de la peau du patient.

Historiquement, le TS était utilisé pour le bilan de l'hémostase préopératoire ainsi que pour l'exploration d'un syndrome hémorragique.

L'évaluation de cet acte est fondée sur l'analyse critique de la littérature constituée de 14 documents comprenant 10 recommandations, une étude sur l'utilité diagnostique du test, un document de prise de position¹ et 2 revues systématiques, ainsi que la relecture de 3 experts en hémostase.

Au total, il s'avère que le TS n'est pas ou peu reproductible, avec une sensibilité et une spécificité mauvaises, ainsi qu'un manque de prédictivité. Le TS est un geste invasif pouvant laisser des cicatrices. Le TS n'est pas considéré comme approprié pour l'exploration de l'hémostase primaire.

Il existe des techniques de substitution :

- « exploration de l'hémostase préopératoire » pour l'évaluation préopératoire du risque hémorragique, acte déjà inscrit à la NABM ;
- « mesure du facteur Willebrand », « dosage de l'activité de la ristocétine » et « mesure du facteur VIII » pour le diagnostic de la maladie de Willebrand, actes déjà inscrits à la NABM ;
- « test photométrique d'agrégation plaquettaire » pour l'évaluation des troubles de la fonction plaquettaire, acte qui n'est à ce jour pas inscrit à la NABM, mais fait l'objet d'un rapport d'évaluation HAS.

En conclusion, en se fondant sur la littérature identifiée et analysée, le TS n'est d'une part préconisé ni pour l'évaluation préopératoire du risque hémorragique ni pour le diagnostic de la maladie de Willebrand et, d'autre part, n'a plus sa place dans la stratégie diagnostique. Il existe des actes de substitution déjà inscrits à la NABM.

Il est donc estimé que le TS apparaît comme un acte obsolète à ne plus réaliser en pratique courante.

¹ Document de prise de position de type « *position paper* ».

TEMPS DE THROMBINE ET CORRECTION DU TEMPS DE THROMBINE

Le temps de thrombine (TT), acte inscrit à la NABM, est un test global d'exploration de la fibrinoformation. Le TT est un temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes (PPP), en présence de thrombine. La formation du caillot est détectée par des méthodes chronométriques, électromécaniques ou optiques. Une épreuve de correction par addition de plasma témoin peut être réalisée : l'absence de correction du TT signe la présence d'héparine non fractionnée dans le prélèvement. Historiquement, le TT était utilisé pour le bilan d'hémostase préopératoire, l'exploration d'un syndrome hémorragique ou pour détecter la présence d'héparine non fractionnée dans le prélèvement.

L'évaluation de cet acte est fondée sur l'analyse critique de la littérature constituée de 9 recommandations, relatives aux pathologies associées aux circonstances de prescription (mais aucun document recommandant le TT) ainsi que la relecture de 3 experts en hémostase.

Il s'est avéré que le TT n'est pas préconisé pour la prise en charge de l'évaluation préopératoire du risque hémorragique, de l'exploration d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ni du suivi des traitements hépariniques, ni non plus lors du diagnostic d'autres pathologies comme la maladie de Willebrand. Il reste proposé pour le diagnostic des anomalies congénitales rares du fibrinogène. Il est à noter que c'est le dosage du fibrinogène qui est préconisé en pratique, et que ce dosage est déjà inscrit à la NABM.

En conclusion, en se fondant sur la littérature identifiée et analysée, le TT n'est préconisé ni pour l'évaluation préopératoire du risque hémorragique, ni pour l'exploration d'un syndrome hémorragique. Il existe un acte de substitution déjà inscrit à la NABM : le dosage du fibrinogène.

Il est donc estimé que le TT apparaît comme un acte à ne plus réaliser en pratique courante.

TEST PHOTOMETRIQUE D'AGREGATION PLAQUETTAIRE

Le test photométrique d'agrégation plaquettaire (TAP), acte non inscrit à la NABM, est considéré comme le test de référence pour l'évaluation des fonctions plaquettaires pour laquelle il reste le test le plus utilisé. Cette technique mesure l'agrégation d'un plasma riche en plaquettes (PRP), obtenu après centrifugation à faible vitesse de l'échantillon sanguin du patient, prélevé sur citrate de sodium. L'agrégation est mesurée par une technique photométrique, après addition de différents inducteurs, encore appelés agents agrégants ou agonistes. Les contraintes préanalytiques et analytiques étant relativement lourdes (par exemple conditions de prélèvement sanguin, conservation de l'échantillon, délai de réalisation de l'examen, préparation des plasmas riches et pauvres en plaquettes, conditions de centrifugation, etc.), le test d'agrégation plaquettaire par technique photométrique nécessiterait d'être réalisé dans des centres expérimentés ayant une activité suffisante pour entretenir une compétence pour la réalisation technique et l'interprétation.

L'évaluation de cet acte est fondée sur l'analyse critique de la littérature, constituée de 15 documents comprenant 10 recommandations, une étude sur l'utilité diagnostique du test, un rapport d'évaluation technologique de la HAS de 2005 et 3 documents de prise de position², ainsi que sur la relecture de 3 experts en hémostase.

D'après les différents documents analysés, le test d'agrégation plaquettaire par méthode photométrique est préconisé :

- pour le diagnostic des troubles hémorragiques ;
- pour le diagnostic de thrombopénie induite par héparine (TIH), associé à un test immunologique, dans les cas suivants :
 - chute relative des plaquettes, sur deux numérations successives, de 30 % à 50 %, sous traitement par héparine et/ou numération plaquettaire < 100 à 150 G/L en l'absence de numération antérieure ;
 - thrombose veineuse ou artérielle sous traitement par héparine ;
 - thrombose ou thrombocytopénie, même si le patient n'est plus sous héparine depuis quelques jours ;
 - résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique.

En revanche, d'après les différents documents analysés, la recherche de résistance aux médicaments antiplaquettaires, quelle que soit la méthode, et donc par test photométrique d'agrégation plaquettaire, n'est pas à ce jour recommandée en routine au niveau individuel.

En conclusion, en se fondant sur la littérature identifiée et analysée, il est estimé que le test photométrique d'agrégation plaquettaire est recommandé pour le diagnostic des anomalies de la fonction plaquettaire, ainsi que pour le diagnostic biologique de la TIH. Les contraintes analytiques et préanalytiques étant relativement lourdes, le test d'agrégation plaquettaire par technique photométrique nécessite d'être réalisé dans des centres expérimentés, ayant une activité suffisante pour entretenir une compétence pour la réalisation technique et l'interprétation.

² Document de prise de position de type « *position paper* ».

RECHERCHE D'ANTICORPS ANTIFACTEUR 4 PLAQUETTAIRE DANS LE CADRE D'UNE THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE

La recherche d'anticorps antifacteur 4 plaquettaire (F4P) par méthode immunologique (ELISA notamment), non inscrite à la NABM, représente avec le test photométrique d'agrégation plaquettaire déjà abordé, l'un des deux types de tests permettant de mettre en évidence une thrombopénie induite par l'héparine.

Les TIH représentent une complication grave des traitements anticoagulants parentéraux, généralement utilisés pour la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Ces TIH sont responsables d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients.

L'évaluation de cet acte est fondée sur l'analyse critique de la littérature constituée de 5 documents comprenant 4 recommandations, un rapport d'évaluation technologique de la HAS de 2005, ainsi que la relecture de 3 experts en hémostase.

La recherche d'anticorps anti-F4P, associée à un test fonctionnel, est préconisée dans les indications suivantes :

- chute relative des plaquettes sur deux numérations successives de 30 % à 50 % sous traitement par héparine et/ou une numération plaquettaire < 100 à 150 G/L en l'absence de numération antérieure ;
- thrombose veineuse ou artérielle sous traitement par héparine ;
- thrombose même si le patient n'est plus sous héparine depuis quelques jours ;
- résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial.

Le test de recherche d'anticorps anti-F4P et le test photométrique d'agrégation plaquettaire sont complémentaires. Les recommandations existantes en France sont en faveur de la réalisation systématique des deux types de tests, tandis que la recommandation américaine est en faveur d'un examen en deux temps (réalisation d'un second test immunologique ou fonctionnel uniquement si nécessaire, et selon une stratégie prédéfinie).

D'après les documents analysés, la décision d'arrêter l'héparine doit être prise sans attendre la confirmation de la présence d'anticorps anti-F4P, mais la recherche de ces anticorps est essentielle, car elle modifie la prise en charge du patient à court et long terme (changement de traitement, prévention secondaire).

En conclusion, en se basant sur la littérature identifiée et analysée, il est estimé que la recherche d'anticorps anti-F4P est préconisée, dans le cadre d'une suspicion de TIH qui est une complication grave des traitements anticoagulants parentéraux. Selon les recommandations françaises analysées, il est indispensable de coupler un test fonctionnel (par exemple le test photométrique d'agrégation plaquettaire) et un test immunologique (ELISA). Ceci permet d'établir le diagnostic de TIH, reposant sur un faisceau d'arguments et d'adapter le traitement à la fois à court et à long terme (changement de traitement, prévention secondaire).

RECHERCHE ET TITRAGE D'INHIBITEUR CONTRE LES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES (FAH)

L'hémophilie congénitale est une maladie hémorragique liée à un déficit en facteur antihémophilique : le facteur VIII (hémophilie A) ou le facteur IX (hémophilie B). La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ 5 000 patients, dont près de 80 % présentent une hémophilie A, soit environ 4 000 patients. Les manifestations cliniques hémorragiques ne dépendent pas de la forme (A ou B), mais du degré de sévérité de l'hémophilie, défini en fonction du niveau de déficience en FAH. Le traitement fait appel à l'utilisation de concentrés de FAH (facteur VIII pour l'hémophilie A, facteur IX pour l'hémophilie B). La complication la plus fréquente et la plus redoutée est l'apparition d'anticorps qui inhibent l'activité procoagulante du FAH, principalement au décours de l'hémophilie A sévère. Il existe également une hémophilie acquise, qui est une maladie auto-immune rare (entre 60 et 90 patients en France) au cours de laquelle se développent des anticorps dirigés contre un FAH propre au patient inhibant son activité procoagulante. En France, sur les 1 053 hémophiles A recensés par la cohorte Francecoag ayant reçu un traitement substitutif, 146 ont un antécédent d'inhibiteur. Bien que cette cohorte n'ait, à la date de recensement de ces données, pas atteint son objectif d'exhaustivité, il est probable d'après l'AFSSAPS que les hémophiles avec inhibiteurs y soient majoritairement recensés.

La prévalence serait d'environ 200 patients qui seraient porteurs d'un inhibiteur.

L'évaluation de cet acte est fondée sur l'analyse critique de la littérature constituée de 7 recommandations, dont cinq détaillant la recherche des inhibiteurs contre les FAH et deux sur la prise en charge des patients hémophiles avec inhibiteurs, ainsi que la relecture de 3 experts en hémostase.

La détection et le titrage des FAH (antifacteur VIII) sont recommandés. La méthode préconisée est la méthode Bethesda-Nijmegen. Concernant les inhibiteurs antifacteur IX, la méthode Bethesda-Nijmegen avec un temps d'incubation du mélange plasma normal et plasma testé de 30 minutes à 37° (au lieu de 2 heures) ou la méthode Bethesda classique peuvent être utilisées.

Pour tout patient hémophile traité par facteur VIII ou IX, la recherche d'inhibiteur est à réaliser régulièrement, fréquemment et de manière plus rapprochée en début de traitement, la très grande majorité des inhibiteurs survenant au décours des premières administrations du FAH.

Les résultats de la recherche et du titrage de l'inhibiteur influencent la prise en charge du patient hémophile, puisque le choix des traitements est basé sur la présence et le titre de l'inhibiteur.

<p>En conclusion, en se basant sur la littérature identifiée et analysée, il est estimé que la recherche et le titrage des inhibiteurs des FAH par la méthode Bethesda-Nijmegen sont préconisés dans le cadre du diagnostic, de la prise en charge et du suivi du traitement du patient hémophile.</p>
--

DETECTION D'UN ANTICOAGULANT DE TYPE LUPIQUE

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), dont les deux formes principales sont les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP), est une affection complexe, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux, qui constituent une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques. En France, l'incidence annuelle de la TVP serait de 120 pour 100 000, et celle de l'EP entre 60 et 111 pour 100 000. La MTEV serait responsable d'une mortalité de 7,2 pour 100 000. Chez les femmes enceintes, la prévalence de la MTEV serait de 1 cas pour 1 000 à 2 000 grossesses.

De nombreuses études ont démontré une association entre la MTEV et certains facteurs biologiques de risque (FBR), dont le syndrome des antiphospholipides (SAPL) qui est une des causes acquises de thrombophilie et donc de MTEV.

L'évaluation de cet acte est fondée sur l'analyse critique de la littérature composée de 6 documents dont 4 recommandations, un rapport d'évaluation technologique de la HAS de 2006 et un document de prise de position³, ainsi que la relecture de 3 experts en hémostase.

Le SAPL est défini par l'association :

- d'un critère clinique : thrombose vasculaire ou pathologie obstétricale ;
- et d'un critère biologique mettant en évidence la présence d'anticorps antiphospholipides hétérogènes : anticorps anticardiolipide (aCL), anticorps anti- β 2glycoprotéine 1 (anti- β 2GPI) ou anticoagulant lupique (AL).

Selon les différents documents analysés, la détection de l'anticoagulant lupique se fait en plusieurs étapes : le dépistage, la démonstration d'un effet inhibiteur et la confirmation. Il nécessite la réalisation de deux tests de coagulation (lors de l'étape de dépistage) basés sur des principes différents :

- les tests recommandés sont en premier le temps de venin de vipère Russel dilué et, en second, le temps de céphaline activée par la silice en présence de faibles concentrations de phospholipides ;
- les indications de la détection d'un anticoagulant lupique, de manière générale, sont les thromboses vasculaires (accident thromboembolique veineux ou artériel chez des patients âgés, accident thromboembolique veineux provoqué chez le sujet jeune, accident thromboembolique veineux non provoqué ou accident thromboembolique artériel non expliqué chez le sujet jeune de moins de 50 ans, thrombose dans des sites inhabituels, thrombose chez des patients atteints de maladie auto-immune, premier épisode de MTEV non provoquée survenu avant 60 ans, MTEV provoquée ou non chez les femmes en âge de procréer, toute récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non dont le premier épisode est survenu avant 60 ans, toute récurrence de TVP distale non provoquée, épisode de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire sans cause apparente, récurrence de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ou thrombose artérielle périphérique en l'absence de facteur de risque, thromboses artérielles récidivantes malgré un traitement anticoagulant préventif (lupus érythémateux systémique) et/ou les pathologies obstétricales (fausses couches spontanées précoces multiples, mort intra-utérine tardive chez des patients atteints de maladie auto-immune, pré-éclampsie précoce ou sévère ou insuffisance

³ Document de prise de position type « *position paper* ».

placentaire sévère, mort intra-utérine inexplicée, retard de croissance intra-utérin sévère inexplicé chez des femmes ayant un antécédent de MTEV ainsi que chez les femmes enceintes asymptomatiques avec une histoire familiale de MTEV ou de thrombophilie héréditaire) ;

- il est recommandé de répéter un test positif au moins 12 semaines après le test initial pour vérifier la persistance de l'anticoagulant lupique ;
- le résultat doit toujours comporter une évaluation biologique complète du profil de SAPL avec recherche des anticorps anticardiolipides et anti- β 2 glycoprotéine 1 (code NABM 1460) ;
- les comptes-rendus de résultats doivent être aisément interprétables. Il est important que ces tests soient réalisés dans des laboratoires expérimentés et répétés dans le même laboratoire.

En conclusion, en se fondant sur la littérature identifiée et analysée, il est estimé que la détection d'un anticoagulant lupique est nécessaire comme élément diagnostique du SAPL qui est une maladie grave, et permet d'adapter la prise en charge thérapeutique des patients. La détection de l'anticoagulant lupique se fait en trois étapes : le dépistage, la démonstration d'un effet inhibiteur (étape du mélange) et la confirmation (étape de neutralisation de l'AL). Il nécessite la réalisation de deux tests de coagulation (lors de l'étape de dépistage) basés sur des principes différents : le temps de venin de vipère Russel dilué et le temps de céphaline activé par la silice. Ces tests doivent être complétés par la recherche d'anticorps anticardiolipides et anti- β 2GPI.

RECHERCHE DE LA MUTATION G1691A DU GÈNE DU FACTEUR V (FV DE LEIDEN) ET DE LA MUTATION G20210A DU GÈNE DU FACTEUR II

Toutes les méthodes de recherche des mutations ponctuelles peuvent être employées pour la recherche du polymorphisme G1691A de l'exon 10 du gène du FV et du G20210A de la région 3' non traduite du gène du FII ; la technique de référence restant le séquençage bidirectionnel d'une région génétique spécifique du gène d'intérêt. Ces méthodes permettent d'identifier les mutations et de préciser leur type (homozygote ou hétérozygote). Ces examens ne peuvent être réalisés que par les laboratoires autorisés à réaliser des tests génétiques.

La mutation G1691A du gène du facteur V (FV) et de la mutation G20210A du gène de la prothrombine ou FII sont des variantes génétiques dues chacune à une mutation ponctuelle sur les gènes correspondants. Ce sont des facteurs biologiques de risque de la MTEV. Leur valeur prédictive est toutefois mal définie, les différentes recommandations n'étant pas consensuelles à ce sujet.

L'évaluation de cet acte est fondée sur l'analyse critique de la littérature constituée de 8 documents dont 5 recommandations, 2 rapports d'évaluation technologique (dont un publié par la HAS en 2006) et un rapport d'expertise collective sur les tests génétiques en général), ainsi que la relecture de 3 experts en hémostase.

Au total, sur cette base, la recherche des mutations des facteurs V et II ne sont pas indiqués chez des patients non sélectionnés, mais il existe des indications consensuelles identifiées dans toutes les recommandations analysées qui sont :

- en cas de premier épisode de MTEV ;
 - non provoquée, survenue avant 50/60 ans ;
 - chez les femmes en âge de procréer que l'épisode soit provoqué ou non ;
 - en cas de récurrence de MTEV ;
 - toute récurrence de TVP proximale et/ou EP dont le premier épisode est survenu avant 50/60 ans ;
 - toute récurrence de TVP distale non provoquée ;
 - en présence d'antécédents personnels de MTEV ou ayant des antécédents familiaux de MTEV chez la femme enceinte.

La recherche des mutations des FV et FII peut également être proposée, après discussion au cas par cas dans les indications suivantes :

- en présence d'une histoire familiale de thrombophilie héréditaire chez les femmes enceintes ;
- en cas d'antécédents de fausses couches multiples ou de mort fœtale intra-utérine fœtale inexplicée, de pré-éclampsie, de syndrome HELLP, d'*abruptio placentae* ou de retard de croissance fœtal chez la femme enceinte ;
- en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent au premier degré ayant une homozygotie ou une double hétérozygotie des mutations des FV et FII, chez la femme en âge de procréer avant la prescription d'une contraception œstroprogestative.

La recherche des mutations des FV et FII n'est pas indiquée chez les femmes asymptomatiques sans histoire familiale de MTEV ou avec une histoire familiale de complications obstétriques.

Le résultat de la détection des mutations du facteur V et du facteur II permet d'orienter la prise en charge du patient, avec, suivant les cas, mise en place d'un traitement, changement de traitement, mesures de prévention.

En conclusion, en se basant sur la littérature identifiée et analysée, les mutations G1691A du gène du facteur V (FV de Leiden) et de la mutation G20210A du gène du facteur II (gène de la prothrombine) font partie des facteurs biologiques de risque de la MTEV. Leur valeur prédictive est toutefois mal définie.

La recherche des mutations des facteurs V du facteur II n'est pas indiquée chez des patients non sélectionnés.

Les indications consensuelles, identifiées dans toutes les recommandations analysées, sont :

- survenue de MTEV non provoquée avant 50/60 ans ou de MTEV provoquée ou non chez la femme enceinte ;
- récurrence de TVP proximale et/ou EP ou de TVP distale non provoquée dont le premier épisode est survenu avant 50/60 ans ;
- en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez la femme enceinte.

La recherche des mutations des FV et FII peut également être proposée après discussion au cas par cas dans les indications suivantes :

- en présence d'une histoire familiale de thrombophilie héréditaire, chez la femme enceinte ;
- en cas d'antécédents de fausses couches multiples ou de mort fœtale intra-utérine fœtale inexplicée, de pré-éclampsie, de syndrome HELLP, *d'abruptio placentae* ou de retard de croissance fœtal, chez la femme enceinte ;
- en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent au premier degré ayant une homozygotie ou une double hétérozygotie des mutations des FV et FII, chez la femme en âge de procréer avant la prescription d'une contraception œstroprogestative.

Le résultat de la détection des mutations du facteur V et du facteur II permet d'adapter la prise en charge du patient.

Ces actes présentent un intérêt dans la recherche des facteurs biologiques de risque de survenue et de récurrence de la MTEV.

L'analyse des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, les conditions de prescription des ces actes, leur réalisation pratique, les conditions de communication des résultats ainsi que les conditions de conservation des documents doivent être encadrées et respecter la législation en vigueur (articles L. 1131-1 sqq et R. 1131-1 sqq du Code de la santé publique).



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr