

La maladie veineuse thrombo-embolique : quel bilan de coagulation, pour qui, quand ?

Venous thromboembolic disease : which coagulation screening, for whom, when ?

J.C. Wautrecht

Service de Pathologie Vasculaire, Hôpital Erasme

RESUME

La recherche d'une thrombophilie se fait de plus en plus fréquemment. Pourtant, la valeur prédictive des découvertes est limitée chez la plupart des patients symptomatiques non sélectionnés. Dès lors, quand un bilan est-il indiqué ? Et lequel ?

Le terme " thrombophilie " décrit les anomalies des mécanismes de l'hémostase qui sont susceptibles de prédisposer à la thrombose. La thrombophilie peut être constitutionnelle (héréditaire), acquise ou mixte, résultant de l'interaction entre l'environnement et le terrain génétique. Il existe à ce jour quelques anomalies génétiques et biologiques dont on a démontré qu'elles étaient des facteurs de risque indépendants de la maladie veineuse thrombo-embolique. Elles incluent les déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S, le facteur V Leiden, la mutation du gène de la prothrombine, l'hyperhomocystéinémie et les anticorps antiphospholipides.

Actuellement, il n'y a aucune preuve convaincante que certaines thrombophilies constitutionnelles puissent accroître le risque de thrombose artérielle. Par contre, les thrombophilies mixtes ou acquises, comme l'hyperhomocystéinémie et les anticorps antiphospholipides, peuvent être associées à des accidents thrombotiques artériels et veineux. Quand un bilan de thrombophilie est indiqué, particulièrement en cas de maladie veineuse thrombo-embolique, il devrait inclure la recherche des déficits constitutionnels, mixtes ou acquis suivants : déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S, facteur V Leiden, mutation G20210A du gène de la prothrombine, taux élevé de facteur VIII, hyperhomocystéinémie, anticorps antiphospholipides. En fonction du site de la thrombose veineuse, des tests de laboratoire complémentaires devraient être réalisés pour exclure une dysmyélopoïèse.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 315-9

ABSTRACT

Testing for laboratory evidence of thrombophilia is now common but it has limited predictive value for the majority of unselected symptomatic patients. So when is testing indicated ? And which one ?

The term " thrombophilia " describes disorders of the haemostatic mechanisms which are likely to predispose to thrombosis. Thrombophilia may be heritable, acquired or mixed, resulting of the environment interacting with genetic background. To date, a limited number of genetic variants and other defects are proven to be independent risk factors for venous thromboembolism. These include antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, factor V Leiden, the prothrombin gene mutation, hyperhomocysteinemia and antiphospholipid antibodies.

There is no good evidence currently available to support the hypothesis that heritable thrombophilias increase the risk of arterial disease. But acquired or mixed thrombophilias such as hyperhomocysteinemia and antiphospholipid antibodies have been found in association with both venous and arterial thrombotic disorders. When testing for thrombophilia is indicated, especially in case of venous thromboembolism, it should include assays for heritable, mixed or acquired defects : deficiency of antithrombin, protein C or protein S, factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, elevated factor VIII, hyperhomocysteinemia and for antiphospholipid antibodies. Depending on the site of venous thrombosis, laboratory testing to exclude myeloproliferative disorders should be performed.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 315-9

Key words : thrombophilia, thrombosis, screening

INTRODUCTION

Il n'y a pas de définition internationale unanimement acceptée de la thrombophilie. Toutefois, ce terme créé par Egeberg en 1965¹, est largement utilisé pour décrire les troubles de l'hémostase qui prédisposent probablement à développer des événements thrombotiques². La thrombophilie ainsi définie peut être constitutionnelle, acquise ou mixte, des facteurs environnementaux interagissant fréquemment avec le terrain génétique. La thrombophilie est habituellement liée à une augmentation du risque thrombotique dans le réseau veineux (l'expression clinique la plus fréquente étant la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (TVP) et/ou l'embolie pulmonaire (EP)). Il existe également des formes de thrombophilie associées à une augmentation du risque thrombotique dans les réseaux artériel et microcirculatoire.

Cet article a pour but de préciser les principales causes de thrombophilie connues, constitutionnelles et/ou acquises, pouvant être recherchées en cas d'accident thrombotique. Il y a évidemment une différence entre ce qui peut être recherché et ce qui doit être recherché. Il est important de rappeler qu'un bilan de thrombophilie n'a de sens que s'il peut influencer le traitement. Sinon, cette recherche est sans intérêt et coûteuse. De plus, si une anomalie génétique est mise en évidence à cette occasion, cela risque d'inquiéter inutilement à la fois le patient et le médecin prescripteur.

LES ACQUIS DANS LE DOMAINE DE LA THROMBOPHILIE

En 1856, Virchow publia la triade, devenue classique, des facteurs menant au développement d'une thrombose. Les trois composantes sont des anomalies de la paroi des vaisseaux sanguins, des anomalies des constituants du sang et des anomalies du débit sanguin. Bien que Virchow se référait dans ses travaux originaux à la thrombose veineuse, ces concepts peuvent également s'appliquer à la thrombose artérielle. La thrombophilie, qu'elle soit héréditaire ou acquise, va trouver son origine dans l'existence d'anomalies des constituants du sang. Les principales anomalies connues et détectables sont reprises ci-dessous.

Thrombophilies constitutionnelles (ou héréditaires)

On a pu prouver que certaines anomalies génétiques sont des facteurs de risque indépendants de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE). Elles incluent des mutations au niveau de gènes codant pour certaines protéines anticoagulantes (antithrombine, protéine C, protéine S) et des facteurs de la coagulation (fibrinogène, prothrombine, facteur V).

Il y a très peu d'arguments suggérant une association entre thrombophilies constitutionnelles et pathologie artérielle (infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des

membres inférieurs). Il semblerait toutefois qu'il y ait une prévalence accrue de résistance à la protéine C activée et de facteur V Leiden chez les patients atteints de maladie vasculaire périphérique³. La prévalence des principaux facteurs de thrombophilie dans la population générale et chez des sujets atteints de thrombose veineuse est reprise dans le Tableau 1⁴.

Tableau 1 : Prévalence des facteurs de risque de thrombose veineuse selon Rosendaal⁴.

Facteur de risque	% population générale	% patients avec thrombose veineuse
Déficit en protéine C	0,2 – 0,4	3
Déficit en protéine S	Non connu	1-2
Déficit en antithrombine	0,02	1
Facteur V Leiden	5	20
Mutation G20210A Prothrombine	2	6
Facteur VIII C élevé (> 150 UI/dl)	11	25
Hyperhomocystéinémie (> 18,5 µM/l)	5	10

• *Déficit en antithrombine*

L'antithrombine est synthétisée par le foie. Il existe 2 types majeurs de déficit héréditaire en antithrombine. Le type I (déficit quantitatif) est le plus fréquent ; il se caractérise par une diminution quantitative d'antithrombine fonctionnellement normale. Le type II (déficit qualitatif) est dû à la production d'une antithrombine fonctionnellement anormale. L'activité de l'antithrombine est réduite dans les 2 types de façon variable. Plus de 250 mutations différentes sont décrites. La prévalence du déficit en antithrombine dans la population générale est faible (Tableau 1). Lorsque le déficit est présent, à l'état hétérozygote, le risque relatif de faire une thrombose veineuse est multiplié par 25 à 50⁵.

En pratique quotidienne, pour un screening initial, il est recommandé de demander un dosage de l'activité du cofacteur de l'héparine (expression en %) qui permet de détecter les 2 types de déficit.

• *Déficit en protéine C*

La protéine C est une glycoprotéine vitamine K-dépendante, synthétisée par le foie. Comme pour l'antithrombine, il existe 2 types de déficit héréditaire : le type I (quantitatif) et le type II (qualitatif). La prévalence de ce déficit dans la population générale est de l'ordre de 0,3 % et chez des sujets non sélectionnés présentant une thrombose veineuse de l'ordre de 3 %. Le risque relatif de faire une thrombose veineuse en cas de déficit en protéine C est multiplié par 10 à 15⁶.

En pratique quotidienne, le screening se base sur une méthode mesurant l'activité de la protéine C (expression en %). Le dosage est ininterprétable en cas de traitement par des antivitamine K.

- **Déficit en protéine S**

La protéine S est une autre protéine vitamine K-dépendante qui est un cofacteur de la protéine C activée. Il y a 3 types de déficit en protéine S : le type I (quantitatif), le type II (qualitatif) et le type III (diminution des taux de protéine S libre et d'activité avec taux normaux de protéine S totale). La prévalence de déficit en protéine S dans la population générale reste inconnue. La prévalence de ce déficit dans les populations faisant une thrombose veineuse est faible (1-2 %). Le risque thrombogène lié à ce déficit est probablement faible mais reste mal quantifié.

En pratique quotidienne, on recommande une technique de dosage de la protéine S libre. Comme pour la protéine C, ce dosage est ininterprétable si le patient est sous antivitamine K.

- **Résistance à la protéine C activée (RPCA) et facteur V Leiden**

La RPCA est définie comme une mauvaise réponse anticoagulante plasmatique à de la protéine C activée ajoutée *in vitro*. Cette anomalie peut être acquise mais, dans la plupart des cas, elle est liée à une mutation ponctuelle du gène du facteur V (G1691A), la mutation "facteur V Leiden" car découverte à Leiden aux Pays-Bas⁷. Le facteur V Leiden est la cause la plus fréquente de RPCA constitutionnelle. Dans les populations caucasiennes, c'est également l'une des thrombophilies héréditaires les plus fréquentes (Tableau 1) : la prévalence globale est de l'ordre de 5 % et chez des patients avec un premier épisode de thrombose veineuse, de l'ordre de 20 %. Les porteurs hétérozygotes ont un risque thrombotique veineux accru de 3 à 8 fois et les homozygotes d'environ 80 fois⁸.

En pratique quotidienne, un test simple basé sur des rapports d'APTT permet de savoir si un patient a une RPCA liée au facteur V Leiden. Il n'y a donc habituellement pas lieu de demander une analyse génétique. Il faut noter que ce test n'est pas réalisable en cas de traitement par héparine.

- **Mutation du gène de la prothrombine**

Il s'agit d'une mutation ponctuelle du gène de la prothrombine (G20210A). Cette anomalie, découverte en 1996, est associée à une augmentation des taux plasmatiques de prothrombine et une augmentation du risque de thrombose veineuse⁹. Après le facteur V Leiden, c'est la thrombophilie héréditaire la plus fréquente dans nos contrées : la prévalence globale est de 2 % et de 6 % dans une population non sélectionnée présentant un premier épisode de thrombose veineuse. Le risque thrombotique est triplé chez le porteur hétérozygote. La détection de cette anomalie ne peut se faire que par analyse génétique.

- **Autres déficits**

Il existe d'autres déficits rares qui ne font pas partie du screening initial habituel d'une thrombophilie. Plus de 250 cas de dysfibrinogénémie héréditaire ont été

rapportés mais la plupart sont asymptomatiques. Toutefois, il y a une augmentation du risque thrombotique artériel et veineux dans environ 20 % des cas¹⁰. La prévalence de cette anomalie chez les patients avec une thrombose veineuse est très faible (environ 0,8 %). On trouve parfois un taux abaissé de l'activité du fibrinogène. Des cas de dysplasminogénémie ont été rapportés mais on n'a pas de démonstration définitive de leur participation à une thrombophilie constitutionnelle.

Probablement existe-t-il d'autres anomalies héréditaires de l'hémostase associées à un risque thrombotique accru qui restent à découvrir.

Thrombophilies d'origine mixte

Dans certains cas, les modifications prothrombotiques de l'hémostase sont le résultat d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux.

- **Taux élevé de facteur VIII**

Les taux de facteur VIII sont difficilement modifiables, liés à des facteurs génétiques (notamment le groupe sanguin) et environnementaux. La prévalence de facteur VIII élevé est d'environ 11 % dans la population générale (Tableau 1) et 25 % chez les patients ayant fait une thrombose veineuse. Des taux supérieurs à 150 UI/dl augmentent le risque thrombotique de 6 fois par rapport à des taux inférieurs à 100 UI/dl.

En pratique quotidienne, il faut doser le facteur VIII C (C = coagulant).

- **Hyperhomocystéinémie**

Les taux d'homocystéine plasmatique sont principalement liés à des facteurs génétiques et nutritionnels ; ils sont modifiables par adjonction de suppléments en vitamines B6, B9 (acide folique) et B12. La prévalence d'hyperhomocystéinémie (définie comme supérieure à 18,5 µM/l) est de 5 % dans la population générale et de 10 % parmi les sujets ayant développé une thrombose veineuse (Tableau 1). Sur base de 3 études prospectives, on a montré qu'une augmentation du taux d'homocystéine de 5 µM/l est associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse de 27 %¹².

En pratique quotidienne, le dosage d'homocystéine plasmatique se pratique à jeun. Il n'y a pas d'intérêt de demander d'analyses génétiques. En effet, la mutation C677T (variante thermolabile de la MTHFR = 5,10 - méthylène tétrahydrofolate réductase) qui est responsable d'un certain degré d'hyperhomocystéinémie, est très fréquente dans la population générale. Sa mise en évidence ne modifierait pas l'attitude thérapeutique.

Thrombophilies acquises

Une tendance procoagulante peut être acquise. Les grandes causes de thrombophilie acquise sont au nombre de 4.

- **Syndrome des anticorps antiphospholipides**

Il s'agit d'une thrombophilie acquise de type immunitaire. Ce syndrome peut être primaire (idiopathique) ou secondaire (souvent en cas de lupus érythémateux disséminé). Les manifestations principales sont des thromboses dans les réseaux veineux, artériel et microcirculatoire ; tous les organes peuvent être atteints. Parfois, la clinique se manifeste par des fausses couches à répétition. Le diagnostic se base sur des critères cliniques et biologiques¹³. Les critères biologiques nécessaires au diagnostic sont les suivants : soit la présence d'un anticoagulant lupique, soit la présence d'anticorps anticardiolipine de type IgG ou IgM à un taux $\geq 15-20$ UI phospholipides. Ces anomalies doivent être retrouvées à au moins 2 occasions et à au moins 6 semaines d'intervalle.

- **Désordres myéloprolifératifs**

Certains troubles de l'hématopoïèse sont fréquemment associés à des thromboses tant dans le réseau veineux qu'artériel : surtout la thrombocythémie essentielle et la maladie de Vaquez (*polycythaemia rubra vera*), dans une moindre mesure la myélofibrose. Une thrombose veineuse survenant au niveau des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), de la veine splénique, de la veine porte ou au niveau mésentérique sans cause évidente doit faire exclure ce type de diagnostic¹⁴.

En pratique, les examens biologiques recommandés sont un examen hématologique complet avec numération plaquettaire ainsi que, sur sang total, une culture des progéniteurs des lignées érythroïde et myéloïde, avec et sans érythropoïétine.

- **Syndrome néphrotique**

Le syndrome néphrotique peut être associé à une diminution importante du taux d'antithrombine, ce qui majore fortement le risque thrombotique veineux.

- **Néoplasies**

Les patients cancéreux représentent 15 à 20 % de tous les nouveaux cas de maladie veineuse thromboembolique survenant dans la communauté. Le cancer accroît le risque de MVTE de 4 à 6 fois¹⁵. De nombreux mécanismes interdépendants sont responsables de l'hypercoagulabilité chez ces patients : activité procoagulante de la tumeur, réponses inflammatoires de l'hôte, facteurs extrinsèques. Il n'y a pas de screening particulier dans ce type de pathologie. Il n'est même pas certain qu'il faille rechercher de façon extensive une néoplasie en cas de MVTE d'étiologie imprécise car on n'a pas démontré que ce dépistage pouvait améliorer la survie liée au cancer, indépendamment du traitement anticoagulant. Toutefois, chaque cas devra être analysé individuellement.

CHEZ QUI ET COMMENT RECHERCHER UNE THROMBOPHILIE APRES UN ACCIDENT THROMBOTIQUE ?

Il n'y a aucun argument décisif permettant d'affirmer que la détection d'une thrombophilie héréditaire est utile pour décider du type d'anticoagulation, de son intensité ou de sa durée pour traiter une thrombose. Il est par contre primordial de faire un diagnostic de thrombophilie secondaire car le traitement variera en fonction de l'étiologie. Dans la littérature, on relève 3 propositions de recommandations ou directives¹⁶⁻¹⁸. En se basant sur ces données et l'expérience acquise dans le Service de Pathologie Vasculaire de l'Hôpital Erasme, il est proposé de suivre le cheminement suivant lorsque l'on veut faire un bilan de thrombophilie chez un patient ayant présenté un accident thrombotique.

- **Bilan initial**

Le bilan initial d'un patient se présentant avec un tableau clinique suggestif de thrombophilie doit commencer par une anamnèse soigneuse sur les antécédents personnels et familiaux. Les facteurs de risque complémentaires doivent être clairement documentés : grand âge, antécédents de MVTE, immobilisation, traumatisme, chirurgie, syndrome néphrotique, maladies inflammatoires (Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique), hormonothérapie (contraception orale ou hormonothérapie substitutive), grossesse, post-partum, excès pondéral. Il faut envisager la recherche d'une néoplasie sous-jacente bien que des investigations invasives ne soient pas indiquées en routine.

Un examen hématologique complet doit être pratiqué pour exclure une dysmyélopoïèse.

Un APTT (temps partiel de thromboplastine activée) et un temps de thrombine devraient compléter le bilan initial. L'APTT permet d'identifier certains patients porteurs d'anticorps antiphospholipides (allongement de l'APTT) ; toutefois, un APTT normal ne suffit pas pour exclure la présence d'anticorps antiphospholipides. Le temps de thrombine permettra de suspecter une éventuelle dysfibrinogénémie ou une contamination par de l'héparine.

- **A quel moment réaliser un bilan de thrombophilie ?**

Certains tests (par exemple les dosages d'antithrombine, de protéine C, de protéine S) sont modifiés sous traitement anticoagulant et en phase aiguë d'un accident thrombotique. Comme la mise en évidence d'une thrombophilie de ce type ne modifie quasi jamais le traitement, l'idéal est de réaliser le bilan à distance, si possible au moins un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant. La recherche d'un facteur V Leiden ou d'une mutation du gène de la prothrombine par analyse génétique n'est pas modifiée par les facteurs mentionnés ci-dessus.

- **Quel patient devrait bénéficier d'un bilan de thrombophilie et lequel ?**

- En cas de thrombose artérielle : il n'y a guère

d'arguments à l'heure actuelle supportant l'hypothèse qu'une thrombophilie héréditaire puisse accroître le risque de thrombose artérielle. Il n'y a donc pas de raison de faire un tel bilan dans cette situation. Par contre, en fonction de la clinique et de l'histoire, il pourra être utile d'exclure une thrombophilie mixte ou acquise par la recherche d'anticorps antiphospholipides et un dosage d'homocystéine plasmatique. En effet, ces découvertes sont susceptibles d'influencer le traitement : anticoagulation en cas de découverte d'anticorps antiphospholipides ; éventuelle supplémentation vitaminée (B6, B9, B12) en cas d'hyperhomocystéinémie bien que les bénéfices éventuels sur le plan cardiovasculaire ne soient pas encore clairement établis. Le dosage de l'homocystéine doit probablement être limité aux sujets de moins de 55 ans.

- **En cas de thrombose veineuse :** la thrombose veineuse est l'expression clinique la plus fréquente des thrombophilies héréditaires mais aussi de certaines thrombophilies mixtes ou acquises. On est dès lors plus tenté de faire un bilan de thrombophilie dans cette situation même si dans la majorité des cas, le résultat n'aura aucune influence (ou quasi) sur le traitement. En se basant sur les propositions de Bauer¹⁶, on pourrait distinguer 2 types de patients thrombophiles (Tableau 2). Le bilan de thrombophilie proposé chez ces patients pourrait être calqué sur le Tableau 3. Si la thrombose veineuse est localisée aux veines sus-hépatiques, à la veine splénique, à la veine porte ou à la veine mésentérique, le bilan devrait être complété par la culture des progéniteurs avec et sans érythropoïétine, même si l'examen hématologique de base est normal.

Tableau 2 : Définition du patient thrombophile en cas de thrombose veineuse. Adapté d'après Bauer¹⁶.

Patient " très " thrombophile

Premier épisode de thrombose veineuse idiopathique avant 50 ans ou thromboses veineuses à répétition

Patient " peu " thrombophile

Premier épisode de thrombose veineuse idiopathique ≥ 50 ans sans antécédents familiaux de thrombose veineuse

BIBLIOGRAPHIE

1. Egeberg O : Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965 ; 13 : 516-30
2. British Committee for Standards in Haematology : Guidelines on investigation and management of thrombophilia. *J Clin Path* 1990 ; 43 : 703-10
3. Walker ID : Masterclass series in peripheral arterial disease. Inherited thrombophilia. *Vasc Med* 2004 ; 9 : 219-21
4. Rosendaal FR : Venous thrombosis : a multicausal cause. *Lancet* 1999 ; 353 : 1167-73
5. Lane SA, Mannucci PM, Bauer KA *et al* : Inherited thrombophilia : Part 2. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 824-34
6. Rosendaal FR : Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 616-9

Tableau 3 : Bilan de thrombophilie proposé en cas de thrombose veineuse. Adapté d'après Bauer¹⁶.

Test	Thrombophilie " forte "	Thrombophilie " légère "
RPCA liée au facteur V Leiden	Oui	Oui
Mutation G20210A de la prothrombine	Oui	Oui
Anticorps antiphospholipides	Oui	Oui
Antithrombine	Oui	Non
Protéine C	Oui	Non
Protéine S	Oui	Non
Facteur VIII C	Oui	Non
Homocystéine	Oui	Oui
Culture des progéniteurs * avec et sans EPO	Oui*	Oui*

*si thrombose des veines sus-hépatiques, porte, splénique ou mésentérique.

7. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T *et al* : Mutation in blood coagulation factor V association with resistance to activated protein C. *Nature* 1994 ; 369 : 64-7
8. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH : High risk of thrombosis in patients homozygous for F V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995 ; 85 : 1504-8
9. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM : 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
10. Haverkate F, Samama M : Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 151-61
11. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR : Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995 ; 345 : 152-5
12. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R : Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis : a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 292-9
13. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T *et al* : International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999 ; 79 : 3-58
14. Menon KV, Shah V, Kamath PS : The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 578-85
15. López JA, Kearon C, Lee AYY : Deep Venous Thrombosis. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2004 ; 439-56
16. Bauer KA : The thrombophilias : well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 367-73
17. Baglin T : Management of thrombophilia : who to screen ? *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004 ; 33 : 401-4
18. Walker ID, Greaves M, Preston FE : Guideline : Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haemat* 2001 ; 114 : 512-28

Correspondance et tirés à part :

J.C. WAUTRECHT
Hôpital Erasme
Service de Pathologie Vasculaire
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 12 mai 2005 ; accepté dans sa version définitive le 20 juin 2005.