



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- **TEST DE RÉSISTANCE À LA PROTÉINE C ACTIVÉE**
- **RECHERCHE DE LA MUTATION FACTEUR V LEIDEN**
- **RECHERCHE DE LA MUTATION G.20210G>A DE LA PROTHROMBINE**

SEPTEMBRE 2006

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport 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 septembre 2006

© Haute Autorité de santé – 2006

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Céline Moty-Monnereau (chef de projet, service évaluation des actes professionnels).

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de Mlle Renée Cardoso, sous la direction du Dr Frédérique Pages, docteur ès sciences.

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mme Khadia Dia.

Ce dossier a été relu dans sa version intermédiaire par :

- le Dr Martine Alhenc-Gelas, PH, à la demande du Pr Anne-Marie Fischer, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital Georges-Pompidou, Paris ;
- le Dr Jacqueline Conard, MCU-PH, service d'hématologie biologique, hôpital Hôtel-Dieu, Paris.

.....

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 21

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
SYNTHÈSE	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
INTRODUCTION	11
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	12
I. SOURCES D'INFORMATIONS	12
II. STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE	12
CONTEXTE	14
I. PATHOLOGIE CONCERNÉE	14
I.1. Définition de la thrombophilie	14
I.2. Résistance à la protéine C activée (RPCa) et facteur V Leiden (FV Leiden)	14
I.3. Mutation g.20210G>A du gène de la prothrombine (FII 20210G>A)	16
I.4. Combinaison des deux mutations (FII 20210G>A et FV Leiden)	16
II. DESCRIPTION TECHNIQUE	17
II.1. Test de résistance à la protéine C activée	17
II.2. Recherche de la mutation Facteur V Leiden.....	17
II.3. Recherche de la mutation g.20210 G>A du gène de la prothrombine.....	17
III. IDENTIFICATION DE L'ACTE DANS LES NOMENCLATURES FRANÇAISE ET ÉTRANGÈRES	18
III.1. Test de résistance à la protéine C activée	18
III.2. Recherche de la mutation FV Leiden et FII 20210G>A	19
ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	20
I. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES	20
II. INDICATIONS ET PLACE DANS LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE	20
II.1. Recommandation de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en 2000	20
II.2. Recommandation de l'American College of Medical Genetics (ACMG) en 2001	21
II.3. Recommandation de l'Haemostasis and Thrombosis Task Force du British Committee for Standards in Haematology (BCSH) en 2001	22
II.4. Recommandation de l'American College of Chest Physicians (ACCP) en 2004 lors de la 7e conférence ACCP sur les traitements antithrombotique et thrombolitique	23
II.5. Recommandations françaises	24
II.6. En conclusion	26

III. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES	29
III.1. Test de résistance à la protéine C activée.....	29
III.2. Recherche de la mutation FV Leiden et de la mutation FII 20210G>A de la prothrombine	33
IV. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE.....	33
V. CONDITIONS D'EXÉCUTION	33
VI. IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE.....	33
VI.1. Impact sur la morbi-mortalité.....	33
VI.2. Impact sur le système de soins (données médico-économiques)	34
POSITION DE LA COMMISSION DE LA NABM	35
CONCLUSION	37
I. INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE.....	37
II. INTÉRÊT POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	37
III. SERVICE ATTENDU	37
IV. AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU	38
ANNEXES.....	39
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS	39
II. EXPERTS DE LA COMMISSION DE LA NABM	40
RÉFÉRENCES.....	41
AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.....	44

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

Le test de résistance à la protéine C activée (test de la RPCa), **la recherche de la mutation Facteur V Leiden** (FV Leiden) **et la recherche de la mutation g.20210G>A du gène de la prothrombine** (FII 20210G>A) sont respectivement un acte de biologie fonctionnelle et deux actes de biologie moléculaire. Ils permettent d'identifier deux facteurs de risque héréditaires de thrombophilie (mutation FV Leiden et FII 20210G>A) dans le cadre du bilan des facteurs de risque de thrombophilie.

A la demande de la Direction de la sécurité sociale et dans le cadre de la révision du chapitre « Hémostasie » de la nomenclature des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie (NABM), la Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de ces actes en vue de leur inscription sur cette liste.

CONTEXTE

La thrombophilie désigne les anomalies de l'hémostasie prédisposant aux thromboses ou la tendance clinique aux thromboses (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires). Ces anomalies peuvent être liées à la présence de certaines mutations, telles que **FV Leiden** et **FII 20210G>A**. La prévalence de la mutation FV Leiden dans la population est en moyenne de 3 à 5 %, celle de la mutation FII 20210G>A est estimée entre 2 et 4 %. Trois actes de biologie permettent de les reconnaître et contribuent au classement des patients par niveaux de risque de thrombose.

Le test de résistance à la protéine C activée permet de dépister la mutation FV Leiden ; celle-ci peut alors être identifiée par biologie moléculaire, qui permet de plus de différencier homozygotes et hétérozygotes.

Il n'existe pas de test de la coagulation permettant de dépister une mutation FII 20210G>A. La recherche de cette mutation consiste d'emblée en un examen de biologie moléculaire, qui permet de plus de différencier les homozygotes des hétérozygotes.

Les trois actes ne sont pas pris en charge actuellement en France. Le test de résistance à la protéine C est inscrit à la nomenclature australienne, américaine et belge. Les actes de biologie moléculaire sont inscrits dans ces trois nomenclatures et dans la nomenclature québécoise sous un libellé non spécifique de la recherche de ces mutations, sauf dans la nomenclature australienne.

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu ou rendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et l'avis de professionnels réunis au sein d'un groupe de travail (ici, la commission de la NABM).

Analyse de la littérature

Publications étudiées

Une recherche documentaire sans limite de temps pour les recommandations, les méta-analyses et revues de la littérature, sur la période janvier 1999-juillet 2005 pour les études de performance diagnostique des actes, et sur la période janvier 1995-juillet 2005 pour les données épidémiologiques et médico-économiques a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, *Cochrane Library*, *National*

Guideline Clearinghouse et *HTA Database*). 234 références ont été obtenues, 35 documents ont été analysés.

Cette analyse a retenu 5 études de la performance diagnostique des actes, 6 recommandations professionnelles, plus 1 recommandation publiée en 2006 (postérieurement à l'analyse de la littérature) dans une revue non référencée dans Medline, et 1 mesure d'impact.

Indications

En 2006, d'après les recommandations (reposant sur l'avis d'experts), les indications consensuelles de ces examens peuvent être regroupées selon que l'on se trouve ou non dans un contexte obstétrical.

- **Dans le cas général** (en dehors d'une grossesse), c'est le bilan étiologique, en particulier chez un sujet de moins de 50 ans :
 - o d'une **thrombose veineuse profonde inexplicée ou récidivante** ;
 - o d'une **embolie pulmonaire inexplicée ou récidivante**.
- **Chez la femme enceinte**, c'est le bilan étiologique demandé :
 - o devant la survenue d'une **thrombose veineuse** ;
 - o en cas d'**antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés** ;
 - o en cas d'**antécédents personnels de thrombose veineuse**.

Performances diagnostiques

La sensibilité et la spécificité du test de RPCa pour le dépistage d'une mutation du facteur V ont été analysées dans 5 études. La sensibilité était de 100 % et la spécificité variait de 68 % à 100 % selon les études. Si le test était réalisé avec une dilution préalable du plasma du patient dans un plasma déficient en facteur V, la spécificité du test variait de 98,8 % à 100 % sauf en cas de pathologie hépatique (Sp = 95,5 %) ou de présence d'un anticoagulant lupique (Sp = 68,8 %).

Les techniques de biologie moléculaire permettant la recherche des deux mutations constituent les méthodes de référence pour ces diagnostics.

Sécurité

Ces actes ne posent pas de problème de sécurité car ils ne demandent qu'un prélèvement veineux.

Conditions d'exécution

Selon une recommandation, l'indication de ces actes devrait être posée en collégialité (clinicien et hématologue). L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L. 1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21).

Ces actes doivent être réalisés conformément au guide de bonne exécution des analyses. Selon une recommandation, chaque laboratoire doit préciser le test utilisé et l'étendue des valeurs normales en ce qui concerne le test de RPCa.

Place dans la stratégie thérapeutique

Le résultat de ces actes permet, dans certaines indications, d'**adapter la prise en charge du patient pour prévenir la survenue ou la récurrence d'une thrombose veineuse** (mise sous traitement anticoagulant, adaptation de la posologie et de la durée de ce traitement, etc.), en tenant compte du risque hémorragique lié au traitement anticoagulant.

Ces modalités thérapeutiques sont définies par 4 recommandations qui reposent sur des niveaux de preuve variables (allant de l'avis d'experts aux essais cliniques randomisés). **La prise en charge thérapeutique ainsi définie n'est pas spécifique de la présence de la mutation FV Leiden ou FII 20210G>A.**

L'impact de ces actes sur la morbidité et la mortalité a été mis en évidence par une étude de cohorte européenne (incluant la France), l'EPCOT : *European Prospective Cohort on Thrombophilia*. Cette étude portait sur l'incidence de la récurrence d'événement thrombo-embolique veineux chez des patients ayant des antécédents familiaux de thrombophilie et recevant ou non un traitement anticoagulant à long terme. Avec un suivi moyen de 5,6 ans, l'incidence de la récurrence d'épisode thrombo-embolique veineux était de 5,0 %/an (IC 95 % [3,6-6,7]) dans le groupe non traité (44/180) contre 1,1 %/ an (IC 95 % [0,4-2,2]) dans le groupe traité (7/124).

L'impact de ces actes sur le système de soins et sur les programmes de santé publique n'a pas été évalué en France d'après la littérature (absence de données médico-économiques).

Position de la commission de la NABM en 2003

Selon la commission de la NABM, ces actes font partie du **bilan de la thrombose veineuse** (recherche de facteurs prédictifs).

Concernant les deux examens de biologie moléculaire, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L. 1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21). Ainsi, seuls les laboratoires agréés et les praticiens autorisés peuvent exécuter ces analyses de biologie médicale. Des règles spécifiques s'appliquent aux mineurs et aux personnes asymptomatiques.

La commission de la NABM a voté en faveur de l'inscription de ces actes.

Position des experts consultés en 2006

Les experts contactés lors de la finalisation de ce rapport d'évaluation ont conseillé que ces actes soient prescrits **après concertation** entre le clinicien (gynécologue, médecin vasculaire, etc.) et un hématologue, si possible au sein de centres spécialisés.

Ces experts ont également souligné que **la place du test de RPCa dans la stratégie diagnostique n'est pas consensuelle en France**. En théorie, ce n'est que lorsque son résultat est positif que la recherche biomoléculaire est réalisée pour identifier la mutation FV Leiden et la caractériser (homozygote, hétérozygote). En fait, les laboratoires autorisés à réaliser des tests génétiques réalisent d'emblée la recherche biomoléculaire de la mutation sans réaliser le test de RPCa au préalable, en raison des interférences possibles pour ce test (risque de faux négatif).

CONCLUSION

Intérêt diagnostique

Ces actes présentent un intérêt **pour le diagnostic des facteurs de risque de récurrence de thrombose**.

Il s'agit d'un besoin diagnostique non couvert.

Le test de RPCa permet de dépister une mutation FV Leiden. Il peut être réalisé par les laboratoires de ville. En cas de résultat positif, la recherche biomoléculaire de la mutation du FV Leiden est systématique. Mais les laboratoires autorisés à réaliser des actes de biologie moléculaire préfèrent réaliser d'emblée la recherche biomoléculaire de la mutation FV Leiden en raison du risque de faux négatif avec le test de RPCa.

La recherche biomoléculaire de **la mutation FV Leiden** et celle de **la mutation FII 20210G>A** permettent d'identifier les mutations et de préciser leur type (homozygote ou hétérozygote). Ces examens ne peuvent être réalisés que par les laboratoires autorisés.

Les indications et la place dans la stratégie thérapeutique de ces trois actes de biologie sont définies par 7 recommandations qui reposent sur l'avis d'experts.

Ces actes sont efficaces et ne posent pas de problème de sécurité.

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L.1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21).

Intérêt pour la prise en charge thérapeutique

La recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A lors d'un bilan d'hémostase permet d'adapter la prise en charge préventive et curative (traitement anticoagulant) dans certaines situations.

Selon une étude de cohorte européenne effectuée chez des patients ayant des antécédents familiaux de thrombophilie, ces actes ont un impact positif sur la morbidité et la mortalité. L'incidence de la récurrence d'événement thrombo-embolique veineux était plus élevée chez les patients non traités par rapport au groupe traité. Il n'existe pas d'autres publications permettant de documenter l'impact de ces actes sur la morbidité et la mortalité.

Un recueil de données complémentaires est nécessaire pour montrer l'impact de ces tests sur la morbidité des patients (bénéfices et risques).

L'impact sur le système de soins et sur les programmes de santé publique n'a pas été évalué dans la littérature en France.

Le service attendu du test de RPCa est jugé insuffisant. Ce test n'a pas de place comme examen de dépistage. La recherche de la mutation du facteur V Leiden par biologie moléculaire s'y substitue.

Le service attendu de la recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A par biologie moléculaire est jugé suffisant.

L'amélioration du service attendu est jugée non connue car :

- la thrombophilie est une maladie multifactorielle ;
- les modalités thérapeutiques ne sont pas spécifiques de la présence de ces mutations ;
- il n'existe pas de mesure d'impact sur la morbidité et la mortalité pour l'ensemble des indications de ces actes ;
- il s'agit d'actes portant sur des caractéristiques génétiques.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACCP : *American College of Chest Physicians*
ACMG : *American College of Medical Genetic*
ACOG : *American College of Obstetricians and Gynecologists*
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
BCSH : *British Committee for Standards in Haematology*
Cnamts : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
Mutation FII 20210G>A : mutation g.20210 G>A du gène de la prothrombine
Mutation FV Leiden : mutation du facteur V Leiden
NABM : nomenclature des actes de biologie médicale
RPCa : résistance à la protéine C activée
SFGH : Société française de génétique humaine
Uncam : Union nationale des caisses d'assurance maladie

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu ou rendu des actes professionnels et rend un avis sur les conditions de réalisation de ces actes, sur leur inscription à la liste prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale ainsi que sur leur radiation de cette liste. L'avis est rendu en vue de la décision d'admission de ces actes au remboursement par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam).

L'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte sont définis dans l'article R.162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. annexe I) pour évaluer le service attendu/rendu d'un acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique ;
2. l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail (pour ce dossier : il s'agit de l'avis des professionnels consultés par la commission de la NABM).

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation des actes de biologie médicale « test de résistance à la protéine C activée », « recherche de la mutation Facteur V Leiden » et « recherche de la mutation g.20210G>A du gène de la prothrombine » en vue d'une inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Cette évaluation a été demandée par la Direction de la sécurité sociale. Ces actes ont été évalués par la commission de la NABM qui était chargée de donner un avis sur l'inscription d'un nouvel acte ou sur les modifications des conditions d'inscription d'un acte à la NABM. Cette commission a transmis ses dernières propositions d'inscription au ministère le 7 août 2003 (59 actes) et le 26 avril 2004 (26 actes). Aucune inscription de ces 85 actes n'étant parue au *Journal officiel*, l'avis de la HAS est maintenant nécessaire pour les inscrire à la NABM. Les trois actes évalués dans ce rapport font partie de ces 85 actes.

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I. SOURCES D'INFORMATIONS

Bases de données bibliographiques consultées :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis)
- Pascal (Institut de l'information scientifique et technique, France)

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis)
- HTA *Database* (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment* - INAHTA)

II. STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le *tableau 1* présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée (fin de la période de recherche : juillet 2005).

Tableau 1. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations¹			
Étape 1	<i>Lupus coagulation inhibitor</i> OU (<i>Lupus</i> ET <i>Inhibitor*</i>) OU <i>Antiphospholipid*</i> OU <i>Antibodies</i> , <i>antiphospholipid</i> OU <i>Anti(-)prothrombin*</i> OU ((<i>Trombopenia</i> OU <i>Trombocytopenia</i>) ET <i>Heparin</i>) OU (<i>Resistance</i> ET <i>Activated protein C</i>) OU <i>Factor V Leiden</i> OU (<i>Prothrombin</i> ET <i>20210*</i>)	sans limite	18
ET			
Étape 2	<i>Test*</i> OU <i>Testing</i> OU <i>Assay*</i>		
ET			
Étape 3	<i>Practice guideline*</i> OU <i>Guideline*</i> OU <i>Health planning guidelines</i> OU <i>Treatment guidelines</i> OU <i>Professional standards</i> OU <i>Recommendation*</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference*</i> OU <i>Consensus statement</i>		
Méta-analyses, revues de littérature		sans limite	17
Étape 4	(<i>Resistance</i> ET <i>Activated protein C</i>) OU <i>Factor V Leiden</i> OU (<i>Prothrombin*</i> ET <i>20210*</i>)		
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 5	<i>Meta-analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Systematic review</i> OU <i>Review effectiveness</i>		
Efficacité du test		1999-2005	128
Étape 4			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 6	<i>Sensitivity and specificity</i> OU <i>Quality control</i> OU <i>Reference standards</i> OU <i>Diagnostic errors</i> OU <i>False negative reactions</i> OU <i>False positive reactions</i> OU <i>Observer variation</i> OU <i>Reproducibility of results</i> OU <i>Predictive value of tests</i>		
Données épidémiologiques		1995-2005	51
Étape 7	<i>Thrombophilia</i> ET <i>Epidemiology</i>		
ET			
Étape 8	<i>France</i> OU <i>French</i>		
Données médico-économiques		1995-2005	20
Étape 9	<i>Thrombophilia</i> OU <i>Thrombocytopenia</i>		
ET			
Étape 10	<i>Costs and cost analysis</i> OU <i>Cost allocation</i> OU <i>Cost-benefit analysis</i> OU <i>Cost control</i> OU <i>Cost of illness</i> OU <i>Cost sharing</i> OU <i>Health care cost</i> OU <i>Health expenditure</i> OU <i>Economics</i>		

¹ La recherche de recommandations a porté sur un ensemble de tests d'évaluation de la thrombophilie incluant le test de résistance à la protéine C activée, la recherche de la mutation Facteur V Leiden et la recherche de la mutation g.20210G>A de la prothrombine.

CONTEXTE

Le test de résistance à la protéine C activée (test de la RPCa), la recherche de la mutation Facteur V Leiden (FV Leiden) et la recherche de la mutation g.20210G>A de la prothrombine (FII 20210G>A) sont respectivement un acte de biologie fonctionnelle et deux actes de biologie moléculaire. Ces trois actes permettent d'identifier deux facteurs de risque héréditaires de thrombophilie (mutation FV Leiden et FII 20210G>A) dans le cadre du bilan des facteurs de risque de thrombophilie.

Cette partie « Contexte » a été rédigée à partir de 17 revues générales (1-17) et 1 recommandation (18).

I. PATHOLOGIE CONCERNÉE

I.1. Définition de la thrombophilie

Il n'y a pas de définition consensuelle de la thrombophilie. Ce terme désigne les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses ou la tendance clinique aux thromboses (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires) (1).

La thrombophilie peut être congénitale (le plus souvent familiale et héréditaire) ou acquise (1). Les trois actes évalués ici (test de résistance à la protéine C activée, recherche de la mutation FV Leiden et recherche de la mutation FII 20210G>A) concernent des anomalies moléculaires responsables de thrombophilie héréditaire, au même titre que les autres déficits en inhibiteurs (déficit en antithrombine, en protéine C et en protéine S), l'élévation du facteurs VIII, etc. Les causes acquises de thrombophilie sont constituées par la présence d'anticorps antiphospholipides et l'hyperhomocystéinémie (1).

Les données épidémiologiques concernant l'incidence des thromboses veineuses en général, et *a fortiori* concernant la thrombophilie en particulier, sont limitées (2). En France, l'incidence annuelle de la thrombose veineuse profonde serait de 120 pour 100 000 ; l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire entre 60 et 111 pour 100 000 et la maladie thrombo-embolique veineuse serait responsable d'une mortalité de 7,2 pour 100 000 (2). Dans le cadre de la grossesse, la prévalence de la maladie thrombo-embolique veineuse serait entre 0,5 et 1 cas pour 1 000 grossesses (3).

I.2. Résistance à la protéine C activée (RPCa) et facteur V Leiden (FV Leiden)

La résistance à la protéine C activée (RPCa) est le plus souvent héréditaire, suite à une mutation du facteur V. Elle peut être acquise (1).

I.2.1. RPCa héréditaire et facteur V Leiden (FV Leiden)

La RPCa héréditaire résulte d'une anomalie moléculaire due à une mutation sur le gène du facteur V à un des points de clivage de la protéine C activée. La mutation la plus fréquente (80 % des RPCa héréditaires (4)) est située au point de clivage 506 (1) avec une mutation en position 1691 du gène du facteur V (5). Le facteur V ainsi muté est appelé « facteur V Leiden » (car mis en évidence pour la première fois chez un patient de la ville de Leiden). Il en résulte une thrombophilie.

Deux autres mutations ont été décrites au point de clivage 306 dont l'une est associée à des thromboses veineuses : il s'agit du facteur V de Cambridge.

La prévalence de la mutation FV Leiden dans la population est en moyenne de 3 à 5 % (1). Elle varie selon les régions et atteint notamment 9 % en Alsace et 10 à 15 % dans certaines régions de Suède et à Chypre (1).

C'est la plus fréquente des anomalies moléculaires associées aux thromboses récidivantes (20 % des cas) (1).

La mutation est associée à un risque relatif de maladie thrombo-embolique de 3 à 8 en cas de mutation hétérozygote et de 80 en cas de mutation homozygote en population générale (6,18).

Le risque relatif de récurrence de thrombose serait également plus élevé chez les porteurs de mutation FV Leiden homozygote (18).

Une étude rétrospective multicentrique a étudié les facteurs associés à la survenue d'événements thrombo-emboliques chez des patients porteurs de la mutation FV Leiden à l'état homozygote (165 patients dont 129 avaient déjà présenté un accident thrombo-embolique) par rapport à un groupe de référence apparié sur le sexe et l'âge (165 témoins dont 2 avaient déjà présenté un accident thrombo-embolique) (7). Cette étude constatait que :

- le risque relatif de survenue d'accident thrombotique était de quatre chez les femmes homozygotes pour le FV Leiden sous contraception orale, par rapport aux femmes du groupe de référence. L'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) était de [1,6-10,4] ;
- la survenue d'un premier épisode de thrombose veineuse profonde après une opération était plus fréquente chez les patients porteurs de la mutation FV Leiden homozygote (OR : 19,7 ; IC 95 % [2,5-154]), de même qu'après un traumatisme des membres inférieurs (OR : 9,2 ; IC 95 % [1,2-79,4]).

Pendant la grossesse, le risque relatif de maladie thrombo-embolique est augmenté : il est estimé à 9,3 (intervalle de confiance non précisé) (6). La prévalence de la mutation FV Leiden chez les femmes ayant un antécédent de thrombose veineuse pendant la grossesse serait de 10 % (18).

D'après la méta-analyse de Kovalevsky *et al.* ayant inclus 16 études cas-témoins (2 032 cas et 2 042 témoins), les femmes porteuses de la mutation FV Leiden ont un risque relatif deux fois plus élevé (IC 95 % [1,5-2,7], $p < 0,001$) de présenter des fausses couches à répétition que les femmes sans thrombophilie (8).

De plus, la mutation FV Leiden augmente le risque de thrombose veineuse profonde associé à la prise d'œstroprogestatifs (1). Le risque relatif de thrombose veineuse est estimé à 0,8 pour 10 000 années-femme en l'absence de mutation et de prise de contraception orale ; à 5,7 pour 10 000 années-femme en présence de la mutation ; à 3 pour 10 000 années-femme sous contraception orale et en l'absence de la mutation et à 28,5 en présence des deux facteurs (4).

En conclusion, d'après ces études, la mutation FV Leiden augmente le risque de survenue et de récurrence de thrombose veineuse. Il constitue une des causes de thrombophilie héréditaire. La recherche de cette mutation présenterait donc un intérêt dans le cadre du bilan étiologique devant la survenue d'une thrombose veineuse profonde inexpliquée ou récidivante, ou devant la survenue d'une embolie pulmonaire inexpliquée ou récidivante.

I.2.2. RPCa acquise

La sensibilité du plasma à l'action anticoagulante de la PCa est réduite significativement dans les situations suivantes :

- forte concentration plasmatique de facteur VIII (6) ;
- présence d'anticorps antiphospholipides dans le plasma (6) ;
- prise d'œstrogénostatifs (1,6) ;
- niveau de prothrombine élevé (9).

L'observation d'une RPCa acquise est plus fréquente pendant la grossesse et chez les personnes âgées.

La RPCa acquise est associée à un risque augmenté de thrombose veineuse, indépendamment de la présence de la mutation du facteur V (9).

I.3. Mutation g.20210G>A du gène de la prothrombine (FII 20210G>A)

La mutation FII 20210G>A est une anomalie génétique décrite en 1996. Cette mutation affecte le nucléotide 20210 situé dans la région 3' non codante du gène codant la prothrombine (1). Elle entraînerait une augmentation de la stabilité des ARN messagers d'où une augmentation de la concentration de la prothrombine circulante, donc un risque thrombotique accru.

La prévalence de cette mutation est estimée à 2-4 % en population générale (6). Elle est plus élevée dans le sud de l'Europe (18).

Le risque relatif de maladie thrombo-embolique associé à cette mutation est estimé à 3 (intervalle de confiance non précisé) en population générale (1,6,18). Pendant la grossesse le risque relatif de maladie thrombo-embolique est augmenté : il est estimé à 15,2 (intervalle de confiance non précisé) (6).

I.4. Combinaison des deux mutations (FII 20210G>A et FV Leiden)

Les deux mutations (FII 20210G>A et FV Leiden) peuvent exister chez un même patient. Dans ce cas, le risque de thrombose est significativement augmenté par rapport à l'existence d'une seule mutation (18).

L'étude rétrospective de Samama *et al.* (10) a comparé l'incidence d'une thrombose veineuse profonde chez des femmes enceintes porteuses de la double mutation (47 femmes, soit 84 grossesses) et des femmes porteuses de la mutation FII 20210G>A seule (82 femmes, soit 193 grossesses) en l'absence de traitement prophylactique. Le risque relatif de survenue d'une thrombose veineuse profonde était plus élevé chez les femmes porteuses de la double mutation (RR : 2,2 ; IC 95 % [1,4-5,9]).

L'étude rétrospective multicentrique de Ehrenforth (7) a montré que la prévalence de la mutation FII 20210G>A chez les patients symptomatiques porteurs du FV Leiden homozygote était significativement plus élevée que dans le groupe de référence constitué de 177 individus sains sans antécédent de thrombose veineuse profonde (OR : 4,6 [1,6-13,2]).

II. DESCRIPTION TECHNIQUE

II.1. Test de résistance à la protéine C activée

Ce test repose sur des tests de la coagulation qui mettent en évidence, si le facteur V est muté, un allongement du temps de coagulation plasmatique après ajout de protéine C activée.

Il existe différentes techniques pour mettre en évidence une résistance à la protéine C activée (RPCa).

- La technique princeps de Dahlbäck repose sur la mesure du temps de céphaline + activateur (TCA) effectuée sur du plasma non dilué en présence et en l'absence de protéine C activée (18).

Ce test global est sensible aux RPCa héréditaires et acquises. Il est aussi extrêmement sensible aux interférences et ne peut pas être interprété en cas de déficit en facteur, en présence d'un anticoagulant circulant, chez les sujets sous anticoagulant. Il est utilisé dans les laboratoires de recherche sur la thrombophilie qui cherchent à dépister de nouvelles causes de RPCa et qui réalisent des études épidémiologiques.

Pour réduire les interférences, un test dérivé de celui de Dahlbäck a été proposé, avec dilution préalable du plasma du patient dans un plasma déficient en facteur V (11). On parle de technique « modifiée » ou de test de seconde génération. Cette technique permet de lever la majorité des interférences et est notamment utilisable chez des patients sous traitement anticoagulant par anti-vitamine K (9). L'interprétation des résultats reste parfois difficile en cas de déficit en facteur V ou en présence d'un anticoagulant circulant (19). C'est la technique la plus couramment utilisée (12,13). Elle est recommandée par le *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) (18) comme test phénotypique du facteur V Leiden. Pour Tripodi (9), les deux tests devraient être réalisés (test original et modifié) et en cas de résultat positif, la recherche moléculaire de la mutation du FV Leiden devrait être réalisée (9).

- D'autres techniques ont été proposées et interviennent sur la voie de la coagulation : des techniques reposant sur l'inhibition du facteur VIII (14), sur l'activation du facteur X par du venin de serpent (13,15), sur l'addition de facteur X activé (20) ou explorant la cascade anticoagulante de la protéine C (16).

II.2. Recherche de la mutation Facteur V Leiden

Cette recherche consiste en un examen de biologie moléculaire avec analyse de l'ADN (18). Les techniques d'analyse de l'ADN sont variées et d'évolution constante. Nous ne les présenterons pas dans ce document.

Ce test permet d'identifier la mutation et de préciser si celle-ci est homozygote ou hétérozygote (17).

II.3. Recherche de la mutation g.20210 G>A du gène de la prothrombine

Il n'existe pas de test de la coagulation permettant de dépister une mutation FII 20210G>A du gène de la prothrombine. La recherche de cette mutation consiste d'emblée en un examen de biologie moléculaire avec analyse de l'ADN. Les techniques d'analyse de l'ADN sont variées et d'évolution constante. Nous ne les présenterons pas dans ce document.

III. IDENTIFICATION DE L'ACTE DANS LES NOMENCLATURES FRANÇAISE ET ÉTRANGÈRES

Ces trois actes : test de résistance à la protéine C activée, recherche de la mutation FV Leiden et recherche de la mutation FII 20210G>A n'existent pas dans la nomenclature française (NABM).

III.1. Test de résistance à la protéine C activée

Cet acte de biologie fonctionnelle a été identifié dans 3 des 4 nomenclatures étrangères consultées (américaine, australienne et belge). Cet acte n'a pas été identifié dans la nomenclature québécoise (*tableau 2*).

Tableau 2. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2004)	85307	<i>Activated protein C (APC) resistance assay</i>
Australienne (MBS 2003)	65132	<i>Test for the presence of antithrombin III deficiency, protein C deficiency, lupus anticoagulant, activated protein C resistance – where the request for the test(s) specifically identifies that the patient has a history of venous thromboembolism – quantitation by one or more techniques – 1 test</i>
	65142	<i>Confirmation or clarification of an abnormal or indeterminate result from a test described in item 65132, by testing a specimen collected on a different day – 1 or more tests</i>
	65171	<i>Test for the presence of antithrombin III deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency or activated protein C resistance in a first degree relative of a person who has a proven defect of any of the above – 1 or more tests</i>
Belge (2005)	554691	Recherche d'une résistance à la protéine C activée (maximum 1)
Québécoise (2005)		Non identifié

III.2. Recherche de la mutation FV Leiden et FII 20210G>A

Seule la nomenclature australienne a un libellé propre à la recherche d'une mutation dans le cadre d'une maladie thrombo-embolique veineuse. Ce libellé mentionne la recherche de la mutation FV Leiden. Les 3 autres nomenclatures consultées (américaine, belge et québécoise) ont un libellé générique pour la recherche génétique de la mutation mais sans précision sur la nature de celle-ci (*tableau 3*).

Tableau 3. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2004)	83904	<i>Molecular diagnostics; mutation identification by sequencing, single segment, each segment</i>
Australienne (MBS 2003)	65168	<i>Characterisation of the genotype of a patient for Factor V Leiden gene mutation, or detection of other relevant mutations in the investigation of proven venous thrombosis or pulmonary embolism – 1 or more tests</i>
	65174	<i>Characterisation of the genotype of a person who is a first degree relative of a person who has been proven to have 1 or more abnormal genotypes under item 65168 – 1 or more tests</i>
Belge (2005)	588696	Recherche d'anomalies génétiques par les méthodes d'hybridation de fragment d'ADN
	588700	
Québécoise (2005)		Etude moléculaire par PCR pour détection directe des mutations à l'intérieur d'un même gène ou à l'intérieur de séquences voisines du gène lorsqu'il s'agit d'étude de liaison
	9652	Recherche d'une ou deux mutation(s) différentes

ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES

Seuls les articles répondant aux critères suivants ont été sélectionnés :

- recommandation professionnelle ;
- évaluation de la performance diagnostique des actes en décrivant le test évalué et le test utilisé comme référence, les procédures de constitution de l'échantillon de plasma étudié, le détail des données permettant de calculer la sensibilité et la spécificité ;
- évaluation de l'impact de la réalisation des actes sur la morbidité au niveau international ou sur l'organisation des soins en France.

Cette sélection a abouti à retenir 6 recommandations professionnelles (17,18,21-25), 5 études de performance diagnostique (12,14-16,26) et 1 mesure d'impact (27).

II. INDICATIONS ET PLACE DANS LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE

Nous avons identifié 6 recommandations (17,18,21-25) qui précisent les indications de ces actes (test de RPCa, recherche des mutations FII 20210G>A et FV Leiden) ainsi que leur place dans la prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique de la thrombophilie. L'élaboration de ces recommandations a été motivée par l'existence d'un risque accru de thrombose en présence de ces anomalies biologiques et la possibilité d'instituer ou de moduler un traitement anticoagulant.

II.1. Recommandation de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en 2000

La recommandation de l'ACOG portant sur la prise en charge d'une trombo-embolie pendant la grossesse (21) s'appuie sur une revue systématique de la littérature avec attribution d'un niveau de preuve aux études sélectionnées puis la formulation de la recommandation par un consensus d'experts. Le rapport a ensuite été relu en interne et en externe (*peer-review*).

Cette recommandation propose (avis d'experts) comme indications potentielles pour la recherche de facteurs favorisant la thrombophilie (dont la mutation FV Leiden ou FII 20210G>A) chez la femme :

- antécédents personnels de thrombose ;
- antécédents familiaux de thrombose ;
- proche au premier degré porteur d'une mutation (dont la mutation FV Leiden ou FII 20210G>A).

Cette recommandation précise notamment le traitement anticoagulant à donner aux femmes enceintes ayant :

- des antécédents personnels de thrombose menaçant le pronostic vital ;
- des antécédents familiaux de thrombose et ayant des facteurs favorisant la thrombophilie ;
- ou une thrombose récente ;

- ou une thrombose récidivante ;
- ou un traitement anticoagulant chronique ;
- ou une thrombose en étant porteur d'un déficit en antithrombine III, ou d'une mutation homozygote FV Leiden ou FII 20210G>A ou des deux mutations hétérozygotes FV Leiden ou FII 20210G>A.

Les modalités thérapeutiques définies s'appuient sur un consensus d'experts (grade C).

Cette recommandation citait la recherche de la mutation FV Leiden parmi les actes à réaliser (ainsi que la recherche de la mutation FII 20210G>A. Elle ne mentionnait pas le test RPCa.

II.2. Recommandation de l'American College of Medical Genetics (ACMG) en 2001

Cette recommandation est le fruit d'un consensus au sein du groupe de travail *ACMG Factor V Leiden*. La méthode d'élaboration n'était pas présentée dans l'article (22). Cette recommandation repose sur l'avis d'experts et ne concerne que la recherche du FV Leiden.

Les indications identifiées sont les suivantes :

- thrombose veineuse chez un sujet âgé de moins de 50 ans ;
- thrombose veineuse en des localisations inhabituelles ;
- thrombose veineuse récidivante ;
- thrombose veineuse et antécédents familiaux de maladie thrombotique ;
- thrombose veineuse chez une femme enceinte ou chez une femme sous contraception orale ;
- personne ayant des proches ayant présenté une thrombose veineuse avant l'âge de 50 ans ;
- infarctus du myocarde chez une femme fumeuse de moins de 50 ans.

Les indications éventuelles sont les suivantes :

- thrombose veineuse chez un sujet âgé de plus de 50 ans en l'absence de maladie cancéreuse ;
- personne ayant des proches connus comme porteurs du FV Leiden ;
- femme ayant des fausses couches à répétition ou une pré-éclampsie sévère, une maladie placentaire sévère ; un retard de croissance intra-utérin ou un enfant mort-né.

Les non-indications identifiées sont les suivantes :

- le dépistage de masse en population générale ;
- le dépistage prénatal ou néonatal ;
- patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle excepté le cas de l'infarctus du myocarde chez les femmes fumeuses de moins de 50 ans.

Cette recommandation ne présente pas la prise en charge thérapeutique découlant des résultats de la recherche de la mutation FV Leiden.

Cette recommandation précise que soit le test de RPCa soit la recherche génétique de la mutation FV Leiden peuvent être réalisés. En cas de test de RPCa positif, le test génétique doit être réalisé pour confirmation du diagnostic et identification du type de mutation (homozygote ou hétérozygote).

II.3. Recommandation de l'Haemostasis and Thrombosis Task Force du British Committee for Standards in Haematology (BCSH) en 2001

Cette recommandation porte sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la thrombophilie (18). Elle est fondée sur une revue systématique de la littérature avec attribution de niveaux de preuve aux articles sélectionnés. Le texte de la recommandation a été soumis à la lecture critique d'un comité pluridisciplinaire (12 médecins de spécialités différentes, infirmières spécialisées et un représentant des patients). Les auteurs ont précisé que cette recommandation n'est pas exclusive et qu'elle nécessite d'être appréciée selon les caractéristiques du patient.

D'après le BCSH, il n'y a pas de données prouvant l'intérêt clinique de ces tests (RPCa, FII 20210G>A et FV Leiden) pour guider la prise en charge thérapeutique d'une thrombose veineuse que ce soit en termes de choix de l'anticoagulant, de l'intensité ou de la durée du traitement (18). En particulier, le BCSH notait que :

- le traitement initial d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire n'est pas différent chez un patient porteur de thrombophilie héréditaire ou chez un autre patient (recommandation de grade B : s'appuyant sur des études cliniques bien menées, sans essai comparatif randomisé) ;
- l'identification d'une mutation hétérozygote du FV Leiden ou du FII 20210G>A ne doit pas modifier l'intensité du traitement ni sa durée (recommandation de grade B : s'appuyant sur des études cliniques bien menées, sans essai comparatif randomisé) ;
- en présence d'un facteur de risque persistant (cancer ou présence connue d'une combinaison de facteurs de risque de thrombophilie), une adaptation de la durée du traitement anticoagulant pouvait être réalisée au cas par cas (recommandation de grade C : s'appuyant sur des preuves obtenues par des rapports de comités d'experts ou des avis d'experts et/ou l'expérience clinique d'autorités reconnues).

Dans l'argumentaire de cette recommandation, le BCSH note que ces tests (RPCa, FII 20210G>A et FV Leiden) présenteraient un intérêt pour prévenir une première thrombose veineuse chez un proche du patient. Cependant, le rapport coût/efficacité de cette approche n'a pas été évalué. Elle dépend du contexte familial. De plus, une partie des personnes présentant ces mutations resteront asymptomatiques toute leur vie (18).

En particulier, le BCSH a souligné que ces tests :

> sont non recommandés :

- en population générale, sans sélectionner les patients,
- chez les enfants, sauf en cas de forte indication clinique,
- chez les femmes ayant eu plus de deux fausses couches ou chez les femmes ayant des antécédents de retard de croissance intra-utérin ou de pré-éclampsie (contrairement à la recherche courante d'anticorps anti-phospholipides) ;

> sont non indiqués et déconseillés :

- avant la prescription d'une contraception orale,
- avant la mise en œuvre d'un traitement hormonal substitutif ;

> peuvent présenter un intérêt :

- pour instituer un traitement préventif de la thrombose veineuse pendant les périodes à haut risque (chirurgie, traumatisme, immobilisation, appareil plâtré) chez un proche d'un patient, le patient étant porteur d'une thrombophilie et ayant présenté une thrombose veineuse, le proche étant asymptomatique et porteur d'une thrombophilie identifiable (recommandation de grade C : s'appuyant sur des preuves obtenues par des rapports de comités d'experts ou des avis d'experts et/ou l'expérience clinique d'autorités reconnues),
- pour classer « arbitrairement » le risque de thrombose veineuse pendant la grossesse
 - les femmes qui n'ont pas d'antécédents particuliers de thrombose veineuse mais qui présentent des antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés et qui par conséquent ont été dépistées pour une thrombophilie et qui présentent une mutation du FV Leiden ou de FII 20210G>A sont classées de la façon suivante :
 - si cette mutation est homozygote : les femmes peuvent être considérées comme ayant un risque modérément augmenté de thrombose pendant la grossesse,
 - si cette mutation est hétérozygote : les femmes peuvent être considérées comme ayant un risque légèrement augmenté de thrombose pendant la grossesse,
 - les femmes qui ont des antécédents personnels de thrombose veineuse et une anomalie thrombophilique mise en évidence, ainsi que les femmes ayant présenté une thrombose veineuse spontanée (avec ou sans prédisposition génétique identifiée) qui ne sont plus sous traitement anticoagulant prolongé sont considérées comme ayant un risque modérément augmenté.

La recommandation précise les modalités de prise en charge de la femme enceinte pendant et après la grossesse en fonction du niveau de risque ainsi déterminé (recommandation de grade C : s'appuyant sur des preuves obtenues par des rapports de comités d'experts ou des avis d'experts et/ou l'expérience clinique d'autorités reconnues).

II.4. Recommandation de l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* en 2004 lors de la 7e conférence ACCP sur les traitements antithrombotique et thrombolitique

Cette recommandation (23,24,28-30) repose sur :

- une revue systématique de la littérature avec analyse critique et gradation du niveau de preuve (A : essais cliniques randomisés, C : études observationnelles) ;
- la formulation de la recommandation par consensus d'experts avec gradation des recommandations (1 : élevée, 2 modérée) en prenant en compte le rapport risque/bénéfice pour le patient et le coût ;
- et la lecture critique de la recommandation en interne et en externe (*peer-review*).

Cette recommandation ne porte pas tant sur l'indication de la recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A que sur les modalités thérapeutiques en cas d'épisode thrombo-embolique veineux profond, en prenant en compte la présence de ces mutations.

Ainsi en cas de premier épisode de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ou d'embolie pulmonaire et en présence de facteurs favorisant la thrombophilie (comme une mutation FV Leiden, une mutation FII 20210G>A ou tout autre facteur biologique favorisant), il est recommandé de prescrire un traitement pendant 6 mois à un 1 (grade 1A) et conseillé de le prolonger à vie (grade 2C) (24).

Dans le cadre de la grossesse, la recommandation présente les modalités thérapeutiques chez les femmes présentant une mutation FV Leiden et FII 20210G>A (une mutation homozygote ou une double mutation hétérozygote), avec ou sans antécédent d'épisode de thrombose veineuse profonde (grade 2C), afin de prévenir un épisode de thrombose veineuse profonde (23). Cette recommandation est limitée par l'absence de données sur l'évolution naturelle des thrombophilies et le manque d'essais prophylactiques de la thrombose veineuse profonde chez la femme enceinte. De plus, l'incidence de la thrombose veineuse profonde dans une vaste population de femmes enceintes ayant une thrombophilie sans antécédent de thrombose veineuse profonde n'est pas connue (23).

La recommandation précise que la recherche de facteurs héréditaires favorisant la thrombophilie (tels que les mutations FV Leiden et FII 20210G>A) devrait être réalisée chez les femmes présentant plusieurs fausses couches au premier trimestre, une fausse couche au second trimestre, une mort fœtale *in utero*, une pré-éclampsie sévère ou récurrente.

D'après la recommandation, l'impact d'un traitement chez ces femmes pour éviter les complications obstétricales n'a pas été démontré mais ces femmes présentant un risque associé de thrombose veineuse profonde, il est conseillé d'envisager l'intérêt d'un traitement.

II.5. Recommandations françaises

II.5.1. Recommandation de la Société française de génétique humaine (SFGH) en 2001

La recommandation de la SFGH a été élaborée par un groupe de professionnels national pluridisciplinaire composé de 11 membres (17). Elle repose sur l'avis d'experts.

Cette recommandation rappelle que le bilan génétique de la thrombose (incluant la recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A) est « relativement coûteux et son interprétation requiert une bonne connaissance des variations physiopathologiques des protéines de la coagulation. Sa prescription doit être limitée aux cas où un bénéfice pour le patient est attendu » (17). La recherche de ces deux mutations, si elle est réalisée, doit l'être au sein du bilan complet, c'est-à-dire avec la recherche des autres facteurs héréditaires de thrombophilie (déficit en antithrombine, en protéine C, en protéine S).

Concernant la recherche des deux mutations (FV Leiden et FII 20210G>A), cette recommandation distingue :

> les sujets symptomatiques :

- « chez un patient ayant présenté un seul épisode de thrombose veineuse profonde, le diagnostic positif de thrombophilie héréditaire ne se justifie que dans les circonstances suivantes :
 - âge inférieur à 45 ans,
 - antécédents familiaux au premier degré,
 - localisation inhabituelle (en dehors des membres inférieurs),
 - embolie pulmonaire inexplicée,
- MTE récidivante [maladie thrombo-embolique]. « Dès le 2^e épisode, en particulier chez l'adulte jeune, le bilan génétique de la thrombose doit être pratiqué. Il permettra d'avertir le patient du risque et d'envisager des mesures prophylactiques en cas d'exposition à un risque circonstanciel (grossesse, immobilisation prolongée, contraceptifs oraux...). » (17) ;

> les sujets asymptomatiques :

- « chez les apparentés au premier degré de patients ayant une anomalie génétique, l'exploration est envisagée en fonction du type d'anomalie et des circonstances à risque. Une consultation en milieu spécialisé est alors indiquée,
- dans la population générale, il n'existe aucune indication à rechercher une anomalie génétique prédisposant à la thrombophilie » (17).

Cette recommandation ne présentait pas la prise en charge thérapeutique découlant des résultats de la recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A.

Pour les auteurs, le test de RPC permet de cibler les patients. Il doit toujours être contrôlé par la recherche génétique de la mutation.

II.5.2. Conférence de consensus « Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires » en mars 2003

Cette conférence de consensus a été organisée en 2003 (25) et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (31). Les recommandations extraites de cette conférence de consensus pour citation dans ce dossier reposaient sur l'avis d'experts.

Les recommandations portaient notamment sur les indications et non-indications de ces actes dans le cadre de la prévention des risques thrombotiques pendant la grossesse.

> Indications, en première intention :

- en cas de grossesse avec thrombose évolutive ou antécédent personnel de maladie thrombo-embolique veineuse (FV Leiden et FII 20210G>A) ;
- chez la femme enceinte avec des antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse sans diagnostic étiologique (FII 20210G>A et [FV Leiden ou RPCa]) ;
- chez la femme enceinte avec des antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse et anomalie héréditaire connue (FII 20210G>A et [FV Leiden ou RPCa]) ;

- chez la femme enceinte ayant eu :
 - o une ou plusieurs pertes fœtales après 12 semaines d'aménorrhée,
 - o une ou plusieurs naissances avant 34 semaines d'aménorrhée et pré-éclampsie,
 - o une pathologie vasculaire placentaire sévère ou des accidents multiples (FII 20210G>A et [FV Leiden ou RPCa]).

> Non-indications :

- chez la femme enceinte avec des antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (FII 20210G>A et [FV Leiden ou RPCa]) ;
- chez la femme enceinte avec antécédent de pré-éclampsie ou de retard de croissance intra-utérin (FII 20210G>A et [FV Leiden ou RPCa]) ;
- chez la femme non gravide ayant eu au moins trois fausses couches spontanées avant 10 semaines d'aménorrhée (FII 20210G>A et [FV Leiden ou RPCa]) ;
- chez la femme enceinte avec une pathologie vasculaire placentaire sévère en cours (FV Leiden et FII 20210G>A).

Dans les situations cliniques pour lesquelles il a été recommandé de rechercher les deux mutations, la présence de l'une d'elles contribue au classement du risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) maternelle à un niveau :

- élevé si cette mutation est présente à l'état homozygote ;
- modéré si cette mutation est présente à l'état hétérozygote.

La conférence de consensus précise les modalités thérapeutiques en fonction du niveau de risque ainsi déterminé, en s'appuyant sur l'avis d'experts.

II.6. En conclusion

Les 6 recommandations identifiées dans la littérature sont hétérogènes quant à leur présentation. Elles traitent de certaines indications sans être systématiquement exhaustives et présentent ou non les modalités thérapeutiques pour les indications identifiées.

II.6.1. Indications

Elles restent en 2006 mal définies, non consensuelles, et reposent sur l'avis d'experts. Nous avons regroupé les indications en distinguant le contexte obstétrical et le cas général (hors grossesse).

> Dans le cas général (hors grossesse)

Les principales indications peuvent être synthétisées de la façon suivante :

Bilan étiologique, en particulier chez le sujet de moins de 50 ans :

- o d'une thrombose veineuse profonde inexpliquée ou récidivante ;
- o d'une embolie pulmonaire inexpliquée ou récidivante.

> Chez la femme enceinte

Pour chaque indication identifiée nous avons précisé le nombre de recommandations favorables à la réalisation des actes évalués dans ce dossier ainsi que le nombre de recommandations défavorables. Le total de recommandations pour chaque indication n'est pas de 6, les indications n'étant pas toutes abordées par les 6 recommandations :

- devant la survenue d'une thrombose veineuse (3 recommandations en faveur) ;
- antécédent de fausses couches (4 en faveur ; 1 en défaveur) ;
- antécédent de pathologie placentaire sévère ou accidents multiples (3 en faveur) ;
- antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés (2 recommandations mentionnant que cela pourrait présenter un intérêt) ;
- antécédents familiaux de thrombose veineuse sans diagnostic étiologique (2 recommandations) ;
- antécédents personnels de thrombose veineuse (3 recommandations mentionnant que cela pourrait présenter un intérêt) ;
- antécédent de pré-éclampsie (2 en faveur ; 2 en défaveur) ou de retard de croissance intra-utérin (1 en faveur ; 2 en défaveur) ;
- antécédent de mort fœtale *in utero* (2 en faveur).

Les indications consensuelles des recommandations dans le cas de la femme enceinte sont donc les suivantes :

- devant la survenue d'une thrombose veineuse ;
- antécédent de pathologie placentaire sévère ou accidents multiples ;
- antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés ;
- antécédents personnels de thrombose veineuse ;
- antécédent de mort fœtale *in utero*.

Les non-indications identifiées dans les recommandations sont les suivantes :

- chez la femme enceinte ; une pathologie vasculaire placentaire sévère en cours (1 recommandation) ;
- chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (1 recommandation) ;
- le dépistage de masse en population générale (2 recommandations) ;
- le dépistage prénatal ou néonatal (1 recommandation) ;
- le dépistage avant mise sous traitement hormonal contraceptif ou substitutif (1 recommandation).

Concernant l'indication « chez un sujet asymptomatique, apparenté au premier degré d'un sujet ayant une thrombophilie avec mutation FV Leiden ou FII 20210G>A, et exposé à une situation à risque de thrombose », une étude de recherche clinique est en cours au sein de l'hôpital Lariboisière. Son objectif est de montrer l'impact de la recherche des mutations (réalisée à l'occasion du bilan d'une thrombose) sur l'incidence des accidents thrombo-emboliques familiaux (mesure avant-après). Les résultats de cette étude devraient être disponibles dans 5 ans.

II.6.2. Prise en charge thérapeutique des patients

Elle est définie par 4 recommandations en s'appuyant sur un niveau de preuve variable (allant de l'avis d'experts à l'essai clinique randomisé). La prise en charge thérapeutique ainsi définie n'est pas spécifique de la présence de la mutation FV Leiden ou FII 20210G>A.

Lorsque la présence de l'une ou l'autre de ces mutations permet de classer le patient en niveau de risque plus ou moins élevé, les modalités thérapeutiques définies par les recommandations s'appuient sur l'avis d'experts.

II.6.3. Note

Postérieurement à l'analyse de la littérature réalisée pour ce dossier d'évaluation, une recommandation française a été élaborée en 2006 par le Comité de la juste prescription en biologie de l'AP-HP (32). Cette recommandation porte sur les indications du bilan d'hémostase (dont la recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A).

Cette recommandation est le fruit d'un consensus au sein d'un groupe de travail constitué de six biologistes en hémostase de l'AP-HP. Le texte a été soumis à l'ensemble des biologistes responsables des unités d'hémostase des hôpitaux de l'AP-HP et a été approuvé par la collégiale des hématologistes biologistes.

Cette recommandation repose sur l'avis d'experts.

Elle stipule que :

la recherche d'une anomalie de l'hémostase n'est généralement pas justifiée :

- en cas d'antécédent personnel de thrombose veineuse non documentée par un moyen objectif (imagerie) et sans séquelles ;
- en cas d'antécédent personnel ou familial de thrombose veineuse après l'âge de 50 ans s'il existe un facteur favorisant retrouvé (chirurgie, en particulier orthopédique, cancer) ;
- en cas de thrombose veineuse superficielle isolée sur veine pathologique ;
- à titre systématique, en l'absence d'antécédent familial, avant la prise d'une contraception orale ou une grossesse.

La recherche d'une anomalie est recommandée :

- en cas d'antécédent personnel de thrombose veineuse profonde (le plus souvent : thromboses veineuses profondes des membres inférieurs ou embolie pulmonaire), documentée (par un moyen objectif [imagerie] ou par l'existence de séquelles à distance de l'épisode aigu), avant l'âge de 50 ans, avec ou sans facteur favorisant retrouvé ;
- éventuellement en cas de thromboses veineuses superficielles récidivantes sur veine saine ou de thrombose après l'âge de 50 ans sans facteur favorisant retrouvé ;
- en cas d'antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire documentée avant l'âge de 50 ans. La recherche d'une anomalie peut être proposée en particulier chez les jeunes femmes avant la première prise de contraception orale ou la première grossesse.

La recommandation ajoute que « lorsqu'une thrombophilie est détectée chez un sujet symptomatique, l'étude familiale est discutée par certains, surtout lorsqu'il s'agit par exemple d'une mutation FV Leiden à l'état hétérozygote, considérée comme associée à un risque modéré de thrombose. Cependant, elle est souvent proposée car elle permet une prévention plus efficace des thromboses chez les membres de la famille qui sont porteurs de l'anomalie. »

Enfin, concernant les complications de la grossesse : la recommandation est très réservée quant à l'utilité de la recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A.

Si l'on prend en compte cette recommandation parue en 2006 :

Les indications consensuelles entre toutes les recommandations deviennent les suivantes :

- dans le cas général (hors grossesse) :
 - Bilan étiologique, en particulier chez le sujet de moins de 50 ans,
 - d'une thrombose veineuse profonde inexplicée ou récidivante,
 - d'une embolie pulmonaire inexplicée ou récidivante ;
 - chez la femme enceinte :
 - devant la survenue d'une thrombose veineuse,
 - antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés,
 - antécédents personnels de thrombose veineuse.
-

III. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES

III.1. Test de résistance à la protéine C activée

Ce test repose sur la mise en évidence d'un allongement du temps de coagulation plasmatique en présence de protéine C activée endogène ou exogène. Ce test constitue la technique de référence pour le diagnostic de RPCa, la sensibilité et la spécificité de ce test ne peuvent donc pas être évaluées *a priori*. Cependant, le test de RPCa est essentiellement utilisé pour dépister la présence d'une mutation du FV Leiden, une analyse de la sensibilité et de la spécificité de ce test dans cette indication peut être réalisée en utilisant la biologie moléculaire comme technique de référence.

Nous avons retenu 5 études évaluant la sensibilité et la spécificité du test de la RPCa dans cette indication (12,14-16,26) (*tableau 4*).

Les études étaient réalisées sur un ou plusieurs laboratoires, de façon prospective ou rétrospective, et portaient sur différentes techniques de recherche de RPCa.

L'échantillon de plasma étudié était :

- soit exhaustif sur une période donnée (constitué des plasmas issus de patients adressés pour un bilan diagnostique de thrombophilie et éventuellement d'autres malades) avec ou sans groupe de témoins sains ;
- soit constitué à partir d'une sélection de plasmas représentant différentes situations possibles, avec ou sans groupe témoin.

La sensibilité et la spécificité des tests étaient évaluées soit à partir d'un seuil prédéfini, soit à partir d'un seuil fixé au vu des résultats.

La sensibilité des tests évalués était de 100 % dans toutes les études, sachant que seules 2 études sur 5 ont analysé les résultats en utilisant un seuil prédéfini.

La spécificité des tests variait de 68 % (26) (avec le test original de Dahlbäck et la définition d'un seuil de positivité permettant d'obtenir une sensibilité de 100 %) à 100 % (12) (avec une variante du test de RPCa, avec dilution du plasma en facteur V, et avec l'utilisation d'un seuil prédéfini).

La spécificité du test variait de 98,8 % à 100 % si le test était réalisé avec une dilution préalable du plasma du patient dans un plasma déficient en facteur V (« test modifié »), sauf en cas de pathologie hépatique (Sp = 95,5 %) (16) ou de présence d'un anticoagulant lupique (Sp = 68,8 %) (15). Une étude (12) proposait une nouvelle technique (variante du test de RPCa fondé sur la prothrombine avec dilution du plasma en facteur V) dont les résultats n'étaient pas modifiés en présence d'anticoagulant lupique ou selon la concentration en facteur VIII (sensibilité et spécificité de 100 %).

Note : les auteurs de 2 études (15,26) ont proposé des seuils qui permettaient de distinguer les mutations hétérozygotes et homozygotes. Ces seuils ont été définis au vu des données et nécessiteraient d'être validés en prospectif.

En conclusion, la sensibilité et la spécificité du test de la RPCa pour le dépistage d'une mutation du facteur V ont été analysées dans 5 études. La sensibilité était de 100 % et la spécificité variait de 68 % à 100 % selon les études. Si le test était réalisé avec une dilution préalable du plasma du patient dans un plasma déficient en facteur V, la spécificité du test variait de 98,8 % à 100 % sauf en cas de pathologie hépatique (Sp = 95,5 %) ou de présence d'un anticoagulant lupique (Sp = 68,8 %).

Tableau 4. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) du test de résistance à la protéine C activée (RPCa) dans le cadre de la recherche d'une mutation du facteur V de Leiden.

Auteur, année de publication	Type d'étude	Test	Échantillon analysé	Seuil	Se et Sp
Wilmer <i>et al.</i> , 2004 (12)	Étude monocentrique prospective	Variante du test de RPCa fondé sur la prothrombine avec dilution du plasma en facteur V : un réactif contenant de la protéine C activée et un activateur spécifique du facteur V est ajouté. Après une période d'incubation, la coagulation est initialisée par addition de Noscarine, un activateur de la prothrombine dépendant du facteur V	Analyse du plasma de 686 patients (pas de précision sur l'exhaustivité de l'échantillon) ayant un dépistage de thrombophilie (212 patients porteurs de la mutation FV Leiden dont 192 hétérozygotes) et de 17 patients ayant une mutation FV Leiden homozygote connue	Seuil prédéfini : 2,5 La définition d'un seuil de 1,2 au vu des données permettait de différencier les mutations hétérozygotes et homozygotes	Se = 100 % Sp = 100 % Pas de modification des résultats en présence d'anticoagulant lupique ou selon la concentration en facteur VIII
Quincampoix <i>et al.</i> , 2001 (16)	Étude monocentrique rétrospective	Test : ProC Global modifié (c'est-à-dire réalisé sur du plasma dilué en facteur V) Ce test, dans sa version originale, évalue la cascade anticoagulante de la protéine C. Ce test est basé sur un allongement du TCA provoqué par l'activation de la protéine C par un extrait de venin	Sélection d'un échantillon de plasmas congelés issus de 353 patients ayant des antécédents de thrombose veineuse (critères de sélection non précisés), dont 69 porteurs de la mutation FV Leiden d'après l'analyse de l'ADN (64 hétérozygotes, 5 homozygotes) 87 patients étaient sous traitement anticoagulant (dont 12 porteurs de la mutation	Seuil défini au vu des résultats : 0,8	Se = 100 % Sp = 100 % En cas de pathologie hépatique : Sp = 95,5 %
Schwarz <i>et al.</i> , 2001 (14)	Étude monocentrique prospective	Test de RPCa, technique fondée sur l'inhibition du facteur VIII (test immunochrome)	Analyse du plasma de 486 patients consécutifs présentant une thrombose veineuse profonde, une atteinte artérielle ou une pathologie autre que vasculaire : 149 patients avaient une RPCa positive dont 58 porteurs de la mutation FV Leiden d'après l'analyse de l'ADN	Seuil prédéfini par le laboratoire : 1,9	Se = 100 % Sp = 78,7 %

Auteur, année de publication	Type d'étude	Test	Échantillon analysé	Seuil	Se et Sp
Quehenberger <i>et al.</i> , 2000 (15)	Étude monocentrique rétrospective	Test de RPCa basé sur l'activation du facteur X par du venin de serpent <i>Crotalus viridis helleri</i> sur du plasma dilué en facteur V (test STA-Staclot RPCa)	<p>Sélection d'un échantillon de plasmas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 38 témoins sains - 27 patients porteurs de la mutation FV Leiden (23 hétérozygote et 4 homozygotes) - 7 patients porteurs d'un déficit en protéine S - 1 patient porteur d'un déficit en protéine C et de la mutation FV Leiden - 6 patients porteurs d'un déficit en protéine S et de la mutation FV Leiden <p>De plus, analyse d'un échantillon de plasmas issus de 36 patients porteurs d'un anticoagulant lupique dont un porteur d'une mutation hétérozygote du facteur V Leiden</p>	<p>Seuil du temps de coagulation défini au vu des résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - porteur de la mutation FV Leiden : ≤ 106 s - déficit en protéine C ou S : > 136 s <p>Pas de définition d'un seuil propre aux patients ayant un anticoagulant lupique</p>	<p>Se = 100 % Sp = 100 %</p> <p>Ce test permettait de distinguer le type de mutation selon le temps de coagulation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hétérozygotes : 76 – 106,3 s - homozygotes : < 66 s <p>En présence d'un anticoagulant lupique Se = 100 % Sp = 68,6 %</p>
Svensson <i>et al.</i> , 1997 (26)	Étude monocentrique prospective	Test : recherche d'une RPCa avec (test modifié) et sans (test original) dilution du plasma en facteur V	<p>220 patients consécutifs externes avec suspicion de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs en phase aiguë (adressés aux urgences pour une phlébographie de contraste) et 278 témoins volontaires pour l'étude (sans antécédents de thrombose)</p> <p>Le diagnostic de thrombose était posé par phlébographie de contraste (99 patients avec thrombose confirmée) Le test de référence pour diagnostiquer la mutation était l'analyse de l'ADN</p> <p>Parmi les patients avec thrombose confirmés : 22 mutations hétérozygote et 6 homozygotes Parmi les patients sans thrombose confirmée : 26 hétérozygotes et 1 homozygote Parmi les témoins : 27 hétérozygotes et 2 homozygotes</p>	<p>Test original : seuil à 3,2. Test modifié : seuil à 2,1</p> <p>Ces seuils ont été définis au vu des données afin d'obtenir une sensibilité de 100 %</p>	<p>Tests original : Se = 100 % Sp global = 68,0 % Sp témoins = 84,7 % Sp suspicion = 42,7 % (avec Sp patients sans thrombose = 53,8 % Sp patients avec thrombose = 28,2 %)</p> <p>Test modifié : Se = 100 % avec une distinction des hétérozygotes et des homozygotes Sp global = 98,8 %</p>

III.2. Recherche de la mutation FV Leiden et de la mutation FII 20210G>A de la prothrombine

Ces actes consistent à séquencer l'ADN et à détecter la mutation. C'est la seule technique qui existe en 2006, par conséquent :

- il n'est pas possible d'évaluer la performance diagnostique de ces actes ;
- il s'agit d'un besoin diagnostique non couvert.

IV. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE

Ces actes de biologie médicale ne posent pas de problème de sécurité particulier car ils sont réalisés à partir d'un prélèvement sanguin veineux.

V. CONDITIONS D'EXÉCUTION

La réalisation de ces actes doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA) (33).

Concernant les deux actes de biologie moléculaire (recherche de la mutation FV Leiden et recherche de la mutation FII 20210G>A), l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L.1131-1 à L.1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R.1131-1 à R.1131-21).

Pour les trois actes, et de façon générale lors de la prise en charge du diagnostic d'une thrombophilie, les recommandations du *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) en 2001 (18) soulignent :

- l'obligation de l'existence d'un programme d'assurance qualité rigoureux interne au laboratoire et la participation du laboratoire à des programmes accrédités d'évaluation externe de la qualité ;
- la difficulté d'interprétation des tests explorant une thrombophilie et leur impact sur la prise en charge thérapeutique du patient. Il recommande de ce fait que l'exploration d'une thrombophilie soit supervisée et les résultats interprétés par un médecin expérimenté ;
- le rôle du médecin hématologue pour guider les cliniciens dans le choix des patients à tester ;
- la nécessité que chaque laboratoire précise l'étendue des valeurs normales du test utilisé pour la recherche de RPCa.

VI. IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE

VI.1. Impact sur la morbi-mortalité

La recherche de ces anomalies biologiques (RPCa, mutations FV Leiden et FII 20210G>A) permet d'identifier des personnes ayant un risque accru de thrombose et d'instituer ou d'adapter un traitement anticoagulant préventif ou curatif afin de diminuer la morbidité et la mortalité liées à ces thromboses. Cependant ce traitement est associé aux risques du traitement anticoagulant.

Une étude de cohorte européenne (EPCOT : *European Prospective Cohort on Thrombophilia*), incluant la France (hôpital Hôtel-Dieu), a mesuré l'incidence de la

récidive d'événement thrombo-embolique veineux chez des patients ayant des antécédents familiaux de thrombophilie (causés par la présence du facteur V Leiden ou par un déficit en protéine C, S ou en antithrombine) en comparant les patients ayant présenté un premier épisode thrombo-embolique veineux et recevant ou non un traitement anticoagulant à long terme (27).

Avec un suivi moyen de 5,6 ans, l'incidence de la récurrence d'épisode thrombo-embolique veineux était de 5,0 %/année (IC 95 % [3,6-6,7]) dans le groupe non traité (44/180) *versus* 1,1 %/année (IC 95 % [0,4-2,2]) dans le groupe traité (7/124).

Cette étude montrait que le traitement anticoagulant chez les patients inclus dans l'étude diminuait de 80 % le risque de récurrence d'un épisode thrombo-embolique veineux et augmentait significativement le risque d'accident hémorragique sévère de 0,8 % par année.

Ce résultat ne vaut que pour les patients inclus dans l'étude, c'est-à-dire les patients ayant des antécédents familiaux de thrombophilie (causés par la présence du facteur V Leiden ou par un déficit en protéine C, S ou en antithrombine).

Nous n'avons pas identifié dans la littérature de publications permettant de conclure quant à l'impact de la recherche de ces anomalies biologiques (RPCa, mutations FV Leiden et FII 20210G>A) sur la morbidité et la mortalité des patients pour l'ensemble des indications présentées dans ce dossier d'évaluation.

Ce constat est concordant avec la revue systématique publiée en 2006 par Wu *et al.* (34). Cette revue systématique, publiée postérieurement à l'analyse de la littérature réalisée pour l'élaboration de ce dossier d'évaluation, portait sur les situations à haut risque telles que la grossesse et une intervention chirurgicale orthopédique importante (exemple prothèse de hanche).

Cette étude concluait que, malgré l'existence de données épidémiologiques montrant l'augmentation du risque de thrombose chez les patients atteints de thrombophilie, les données cliniques étaient insuffisantes :

- d'une part pour pouvoir montrer des associations significatives entre les modalités de traitement préventif et l'issue de la grossesse (fausse couche ou non) ou la survenue d'un saignement ;
- d'autre part pour déterminer l'efficacité relative des différents traitements prophylactiques pour prévenir la survenue de thrombose veineuse chez les patients ayant une thrombophilie et devant subir une intervention chirurgicale importante.

La conclusion des auteurs était, par conséquent, que la recherche des mutations FII 20210G>A et FV Leiden devait se limiter, dans ces situations à haut risque, aux patients ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse.

VI.2. Impact sur le système de soins (données médico-économiques)

Nous n'avons pas identifié d'étude évaluant l'impact de ces actes (test de RPCa, recherche de mutations FII 20210G>A et FV Leiden) sur le système de soins français.

POSITION DE LA COMMISSION DE LA NABM

Les actes « test de résistance à la protéine C activée », « recherche de la mutation Facteur V Leiden » et « recherche de la mutation 20210A/G de la prothrombine » ont été examinés en commission de la NABM.

Lors de la séance du 19/09/2001, il a été mentionné, concernant les deux examens de biologie moléculaire (recherche de la mutation FV Leiden et recherche de la mutation FII 20210G>A), que :

- ces examens font partie du bilan de la thrombose veineuse (recherche de facteurs prédictifs) ;
- lorsque les examens sont réalisés simultanément, ils ne nécessitent qu'une seule extraction d'ADN. Dans ce cas, la cotation devrait être inférieure. C'est la raison pour laquelle un libellé supplémentaire a été proposé : 1019 « Recherche simultanée de la mutation Facteur V Leiden et 20210A/G de la prothrombine ».

Lors de la séance du 04/12/2001, plusieurs intervenants ont mentionné que la réalisation des deux examens de biologie moléculaire nécessitent l'obtention d'un agrément pour le praticien et d'une autorisation pour le laboratoire.

La commission de la NABM a voté en faveur de l'inscription des quatre actes « Test de résistance à la protéine C activée », « Recherche de la mutation Facteur V Leiden », « Recherche de la mutation 20210A/G de la prothrombine » et « Recherche simultanée de la mutation Facteur V Leiden et 20210A/G de la prothrombine » lors de sa séance du 09/01/2003.

Dans le projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale, il avait été noté les recommandations suivantes concernant les examens de biologie moléculaire (trois libellés : 1017 « Recherche de la mutation Facteur V Leiden », 1018 « Recherche de la mutation 20210A/G de la prothrombine et 1019 « Recherche simultanée de la mutation Facteur V Leiden et 20210A/G de la prothrombine ») : « *Pour les tests génétiques (1017, 1018 et 1019), le décret n°2000-570 du 23 juin 2000 fixe les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Ainsi seuls les laboratoires agréés et les praticiens autorisés peuvent exécuter ces analyses de biologie médicale.*

Des règles spécifiques s'appliquent aux mineurs et aux personnes asymptomatiques. »

Note 1 : le Pr Boneu, rapporteur pour la commission de la NABM pour le sous-chapitre « Hémostase », a été contacté lors de la rédaction de ce dossier d'évaluation en juillet-août 2005. Il a relu le dossier dans sa version intermédiaire.

Il a notamment précisé que :

- les deux techniques les plus utilisées en France parmi les tests fonctionnels recherchant une RPCa sont : le test modifié de Dahlbäck (avec une dilution préalable du plasma du patient dans un plasma déficient en facteur V) et l'activation du facteur X par du venin de serpent (test STA Staclot APC-R) ;
- par rapport à l'acte de biologie moléculaire permettant d'identifier la mutation FV Leiden, la recherche de RPCa n'est pas limitée à quelques laboratoires autorisés. Par conséquent cet acte peut être réalisé par tout laboratoire, en particulier par tout laboratoire d'analyse en ville. Ceci rend le dépistage d'une mutation FV Leiden facilement accessible aux médecins libéraux et à leurs patients. Certains laboratoires disposant des techniques d'analyse génétique réalisent en première

intention la recherche génétique de la mutation sans recherche préalable de la RPCa.

En pratique, les gynécologues-obstétriciens et les médecins vasculaires, qui sont les deux catégories de spécialistes les plus concernées, adressent leurs patients à l'hématologiste pour poser l'indication de la réalisation d'un bilan étiologique de thrombose avec recherche génétique des mutations FV Leiden et FII 20210G>A.

Note 2 : le Dr Alhenc Gelas, contactée en octobre 2005 puis en mai 2006, a précisé que les patients chez lesquels on recherche une thrombophilie héréditaire, dans la mesure où cette pathologie est multifactorielle, devraient être adressés à des centres spécialisés pour un bilan étiologique complet et une prise en charge thérapeutique adéquate. Ces centres disposent le plus souvent d'une autorisation leur permettant de rechercher les mutations thrombogènes par test génétique. La recherche de RPCa, par le test « modifié » tout au moins, serait dans ce cas obsolète. En effet les tests plasmatiques de RPCa peuvent être soumis à des interférences. Les tests génétiques de recherche du FV Leiden apportent un diagnostic de certitude concernant l'absence ou la présence de la mutation et donnent le statut génétique du patient (hétérozygote, homozygote). Le test de RPCa « modifié » ne présente donc un intérêt que dans le cas d'un dépistage réalisé par des laboratoires de ville qui n'ont pas l'autorisation de réaliser l'examen génétique. Enfin, à ce jour la place des tests de RPCa « globaux » qui peuvent dépister d'éventuelles RPCa FV Leiden indépendantes n'est pas assez bien établie pour que leur utilisation systématique dans le cadre du bilan de thrombose puisse être préconisée.

Note 3 : les articles du décret cité par la commission de la NABM apparaissent maintenant dans le Code de la santé publique avec les articles R. 1131-1 à R. 1131-13.

CONCLUSION

I. INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE

Ces actes présentent un intérêt **pour le diagnostic des facteurs de risque de récurrence de thrombose.**

Il s'agit d'un besoin diagnostique non couvert.

Le test de RPCa permet de dépister une mutation FV Leiden. Il peut être réalisé par les laboratoires de ville. En cas de résultat positif, la recherche biomoléculaire de la mutation du FV Leiden est systématique. Mais les laboratoires autorisés à réaliser des actes de biologie moléculaire préfèrent réaliser d'emblée la recherche biomoléculaire de la mutation FV Leiden en raison du risque de faux négatif avec le test de RPCa.

La recherche biomoléculaire de **la mutation FV Leiden** et celle de **la mutation FII 20210G>A** permettent d'identifier les mutations et de préciser leur type (homozygote ou hétérozygote). Ces examens ne peuvent être réalisés que par les laboratoires autorisés.

Les indications et la place dans la stratégie thérapeutique de ces trois actes de biologie sont définies par 7 recommandations qui reposent sur l'avis d'experts.

Ces actes sont efficaces et ne posent pas de problème de sécurité.

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L. 1131-1 à L.1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R. 1131-1 à R. 1131-21).

II. INTÉRÊT POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A lors d'un bilan d'hémostase permet d'adapter la prise en charge préventive et curative (traitement anticoagulant) dans certaines situations.

Selon une étude de cohorte européenne effectuée chez des patients ayant des antécédents familiaux de thrombophilie, ces actes ont un impact positif sur la morbidité et la mortalité. L'incidence de la récurrence d'événement thrombo-embolique veineux était plus élevée chez les patients non traités par rapport au groupe traité. Il n'existe pas d'autres publications permettant de documenter l'impact de ces actes sur la morbidité et la mortalité.

Un recueil de données complémentaires est nécessaire pour montrer l'impact de ces tests sur la morbidité des patients (bénéfices et risques).

L'impact sur le système de soins et sur les programmes de santé publique n'a pas été évalué dans la littérature en France.

III. SERVICE ATTENDU

Le service attendu du test de RPCa est jugé insuffisant. Ce test n'a pas de place comme examen de dépistage. La recherche de la mutation du facteur V Leiden par biologie moléculaire s'y substitue.

Le service attendu de la recherche des mutations FV Leiden et FII 20210G>A par biologie moléculaire est jugé suffisant.

IV. AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

L'amélioration du service attendu est jugée non connue car :

- la thrombophilie est une maladie multifactorielle ;
- les modalités thérapeutiques ne sont pas spécifiques de la présence de ces mutations ;
- il n'existe pas de mesure d'impact sur la morbidité et la mortalité pour l'ensemble des indications de ces actes ;
- il s'agit d'actes portant sur des caractéristiques génétiques.

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

La méthode proposée par la HAS pour émettre un avis sur les actes est fondée sur :

1. les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité et la sécurité des actes,
2. l'avis rendu par la commission de la NABM.

1. Les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité et/ou la sécurité des actes

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, la recherche bibliographique automatisée est complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres de la commission ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par la HAS.

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

Les documents sont analysés à l'aide de grilles de lecture, destinées à apprécier leur qualité méthodologique et leur niveau de preuve scientifique. Ils sont retenus ou non en fonction de ces critères.

2. L'avis rendu par la commission de la NABM

Le fonctionnement de la commission de la NABM était similaire à celui de la commission de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) :

- un rapporteur (extérieur aux membres de la commission) présentait un dossier écrit à la commission ; ce dossier comprenait les éléments scientifiques justifiant l'inscription et les éléments permettant la cotation de l'acte, ainsi qu'une proposition de libellé et de cotation ;
- les membres de la commission (président, caisses d'assurance maladie, État, syndicats représentatifs) se prononçaient sur l'inscription de l'acte en précisant les indications et la cotation.

La commission soumettait ensuite ses propositions d'inscription au Ministre de la Santé à qui appartenait la décision finale d'inscription (publiée au *Journal officiel*).

II. EXPERTS DE LA COMMISSION DE LA NABM

Pour la révision du chapitre 5-02 : « Hémostase et coagulation » de la NABM, la commission de la NABM a nommé six experts en hématologie biologique :

- Pr Bernard Boneu, PU-PH, laboratoire d'hématologie, Hôpitaux de Toulouse, Toulouse - rapporteur
- Pr Anne-Marie Fischer, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris
- Pr Jenny Goudemand, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital C.-HURIEZ, Lille
- Pr Irène Juhan-Vague, PU-PH, laboratoire d'hématologie, CHU Timone, Marseille
- Mme Françoise Moreau, LABM Maublanc, Paris
- Pr Jean-François Schved, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital Saint-Éloi, Montpellier

RÉFÉRENCES

Littérature analysée

1. Schved JF. Définition de la thrombophilie. *Ann Méd Interne* 2003;154(5-6):279-82.
2. Bénard E, Lafuma A, Ravaut P. Épidémiologie de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Presse Méd* 2005;34(6):415-9.
3. Bosson JL. Épidémiologie de la thrombose maternelle. *Ann Méd Interne* 2003;154(5-6):283-5.
4. Couturaud F. Facteur V Leiden. *Lettre Pneumol* 2004;7(5):182-6.
5. Chitolie A, Lawrie AS, Mackie IJ, Harrison P, Machin SJ. The impact of oral anticoagulant therapy, factor VIII level and quality of factor V-deficient plasma on three commercial methods for activated protein C resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(4):179-86.
6. Imbert B. Quelles sont les patientes à risque de pathologies vasculaires gravidiques en fonction de leur statut biologique ? *Ann Méd Interne* 2003;154(5-6):414-21.
7. Ehrenforth S, Nemes L, Mannhalter C, Rosendaal FR, Koder S, Zoghiami-Rintelen C, *et al.* Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V:G1691A. *J Thromb Haemost* 2004;2 (3):430-6.
8. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164(5):558-63.
9. Tripodi A. Laboratory diagnosis of thrombophilic states: where do we stand? *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32(5-6):245-8.
10. Samama MM, Rached RA, Horellou MH, Aquilanti S, Mathieux VG, Plu-Bureau, *et al.* Pregnancy-associated venous thromboembolism (VTE) in combined heterozygous factor V Leiden (FVL) and prothrombin (FII) 20210 A mutation and in heterozygous FII single gene mutation alone. *Br J Haematol* 2003;123(2):327-34.
11. Trossaërt M, Conard J, Horellou MH, Samama MM, Ireland H, Bayston TA, *et al.* Modified APC resistance assay for patients on oral anticoagulants. *Lancet* 1994;344(8938):1709.
12. Wilmer M, Stocker C, Bühler B, Conell B, Calatzis A. Improved distinction of factor V wild-type and factor V Leiden using a novel prothrombin-based activated protein C resistance assay. *Am J Clin Pathol* 2004;122(6):836-42.
13. Favaloro EJ, Bonar R, Sioufi J, Wheeler M, Low J, Aboud M, *et al.* Multilaboratory testing of thrombophilia: current and past practice in Australasia as assessed through the Royal College of Pathologists of Australasia Quality Assurance Program for Hematology. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(1):49-58.
14. Schwarz T, Siegert G, Mikulin U, Gehrisch S, Runge E, Berg LP, *et al.* Patients with persistent APC-resistance without factor V Leiden mutation. *Vasa* 2001;30(1):24-7.
15. Quehenberger P, Handler S, Mannhalter C, Pabinger-Fasching I, Speiser W. Evaluation of a highly specific functional test for the detection of factor V Leiden. *Int J Clin Lab Res* 2000;30(3):113-7.
16. Quincampoix JC, Legarff M, Rittling C, Andiva S, Toulon P. Modification of the ProC® Global assay using dilution of patient plasma in factor V-depleted plasma as a screening assay for factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(7):569-76.
17. Société française de génétique humaine, Aiach M, Alhenc-Gelas M, Léger P, Levesque H. Facteurs génétiques prédisposant à la thrombophilie. *Cah Diagnost Génét* 2001;Déc.
18. British Society for Haematology, Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. Guideline. *Br J Haematol* 2001;114 (3):512-28.
19. Samama MM, Emile C, Conard J, Horellou MH, Elalamy I, Gouin-Thibault I, *et al.* Recherche d'une anomalie prédisposant aux thromboses. *Cah Form Bioform* 2000;(20):119-60.

20. Tripodi A, Negri B, Bertina RM, Mannucci PM. Screening for the FV:Q⁵⁰⁶ mutation: evaluation of thirteen plasma-based methods for their diagnostic efficacy in comparison with DNA analysis. *Thromb Haemost* 1997;77(3):436-9.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin n°19. Washington (DC): ACOG; 2000.
22. American College of Medical Genetics, Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001; 3(2):139-48.
23. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(3Suppl):627S-44S.
24. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401S-28S.
25. Club de périfœtologie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. Conférence de consensus, vendredi 14 mars 2003, Paris . Paris: Anaes; 2003.
26. Svensson PJ, Zöller B, Dahlbäck B. Evaluation of original and modified APC-resistance tests in unselected outpatients with clinically suspected thrombosis and in healthy controls. *Thromb Haemost* 1997;77(2):332-5.
27. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, *et al.* Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(9):1992-7.
28. Schünemann HJ, Munger H, Brower S, O'Donnell M, Crowther M, Cook D, *et al.* Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(3 Suppl):174S-8S.
29. Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, Jaeschke R, Pauker S. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(3 Suppl):179S-87S.
30. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schünemann HJ. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(3 Suppl):172S-3S.
31. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les conférences de consensus, base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris: Anaes; 1999.
32. Gouault-Heilmann M, Ajzenberg N, Alhenc-Gelas M, Conard J, Dreyfus M, Verdy E. Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. *Sang Tromb Vaiss* 2006;18(1):29-42.
33. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal officiel* 1999;11 décembre:18441-52.
34. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, *et al.* Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10(11).

Nomenclatures française et étrangère

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2004 (CPT 2004). Chicago (IL): AMA; 2004.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare benefits schedule book. Canberra: Commonwealth of Australia; 2003.

Caisse nationale de l'assurance maladie. Table nationale de biologie. Version 20 du 17/01/2005 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 01-06-2005].

Institut national d'assurance maladie-invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Bruxelles: INAMI; 2005.

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Services de laboratoire en établissement. Mise à jour 41. Mars 2005.

http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuel/170/000_manuel_complet_sle_spec.pdf [consulté le 17-05-2005].

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Test de résistance à la protéine C activée

Classement NABM : sous chapitre 5-05 Hémostase *Code :* 1016

Date de l'avis : 20 septembre 2006

Le service attendu est considéré insuffisant. Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est défavorable**.

Les indications principales étudiées étaient les suivantes :

Dans le cas général (hors grossesse), bilan étiologique, en particulier chez le sujet de moins de 50 ans :

- d'une thrombose veineuse profonde inexpliquée ou récidivante ;
- d'une embolie pulmonaire inexpliquée ou récidivante.

Chez la femme enceinte :

- devant la survenue d'une thrombose veineuse ;
- antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvée ;
- antécédents personnels de thrombose veineuse.

Dans ces indications, le test de résistance à la Protéine C activée (RPCa) comme examen de dépistage n'a pas de place. La recherche de la mutation du facteur V Leiden par examen de biologie moléculaire (voir fiche d'avis de cet acte) se substitue au test de RPCa.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Recherche de la mutation Facteur V Leiden

Classement NABM : sous chapitre 5-05 Hémostase *Code :* 1017

Date de l'avis : 20 septembre 2006

Le service attendu est considéré suffisant. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Dans le cas général (hors grossesse), bilan étiologique, en particulier chez le sujet de moins de 50 ans :

- d'une thrombose veineuse profonde inexplicée ou récidivante ;
- d'une embolie pulmonaire inexplicée ou récidivante.

Chez la femme enceinte :

- devant la survenue d'une thrombose veineuse ;
- antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvée ;
- antécédents personnels de thrombose veineuse.

2. Gravité de la pathologie

La présence de la mutation FV Leiden est associée à une augmentation du risque de thrombose qui se traduit par une augmentation de la morbidité, de la mortalité et une altération de la qualité de vie.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique à visée préventive.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

Il s'agit d'un besoin diagnostique non couvert. Cet acte s'inscrit dans le bilan initial de la thrombophilie, en particulier dans les indications listées ci-dessus.

5. Amélioration du service attendu : non connue.

6. Population cible : non déterminée.

7. Modalités de mise en œuvre

L'indication de cet acte chez un patient devrait être posée en collégialité (clinicien-hématologue par exemple).

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA). L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L.1131-1 à L.1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R.1131-1 à R.1131-21).

9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants

Un recueil de données complémentaires est nécessaire pour montrer l'impact de cet acte sur la morbidité des patients (bénéfices et risques de la modification de la prise en charge du patient).

10. Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Motif de proposition de modification de libellé : sans objet.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Recherche de la mutation 20210A/G de la prothrombine
Libellé proposé par la HAS : Recherche de la mutation g.20210G>A de la prothrombine
Classement NABM : sous chapitre 5-05 Hémostase *Code :* 1018
Date de l'avis : 20 septembre 2006

Le service attendu est considéré suffisant. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

Dans le cas général (hors grossesse), bilan étiologique, en particulier chez le sujet de moins de 50 ans :

- d'une thrombose veineuse profonde inexpliquée ou récidivante ;
- d'une embolie pulmonaire inexpliquée ou récidivante.

Chez la femme enceinte :

- devant la survenue d'une thrombose veineuse ;
- antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvée ;
- antécédents personnels de thrombose veineuse.

2. Gravité de la pathologie

La présence d'une mutation FII 20210G>A est associée à une augmentation du risque de thrombose qui se traduit par une augmentation de la morbidité, de la mortalité et une altération de la qualité de vie.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique à visée préventive.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

Il s'agit d'un besoin diagnostique non couvert. Cet acte s'inscrit dans le bilan initial de la thrombophilie, en particulier dans les indications listées ci-dessus.

5. Amélioration du service attendu : non connue.

6. Population cible : non déterminée.

7. Modalités de mise en œuvre : l'indication de cet acte chez un patient devrait être posée en collégialité (clinicien-hématologue par exemple).

8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA). L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales est réglementé par le Code de la santé publique : titre III de la nouvelle partie législative (articles L.1131-1 à L.1131-3) et titre III de la nouvelle partie réglementaire (articles R.1131-1 à R.1131-21).

9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants

Un recueil de données complémentaires est nécessaire pour montrer l'impact de cet acte sur la morbidité des patients (bénéfices et risques de la modification de la prise en charge du patient).

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2 : la HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Motif de proposition de modification de libellé : le libellé proposé par la HAS s'appuie sur les recommandations internationales pour la nomenclature des gènes humains.