

Facteurs génétiques prédisposant à la thrombophilie

1. Introduction

La thrombose veineuse est une pathologie fréquente dont l'incidence se situe en moyenne autour de 1 p. 1 000 par an tous âges confondus. Près de la moitié des patients atteints de maladie thromboembolique (MTE) ont un ou plusieurs facteurs de risque génétiques. Les facteurs de risque acquis jouent également un rôle important, qu'ils soient circonstanciels - immobilisation prolongée, chirurgie, grossesse -, iatrogènes - contraceptifs oraux ou hormonothérapie substitutive - ou liés à une pathologie cancéreuse ou à un accident cardio-vasculaire.

Le caractère familial de la MTE est connu depuis longtemps, mais ce n'est qu'en 1965 que Egeberg (1) décrit le premier cas de déficit héréditaire en **antithrombine** : un déficit partiel de la concentration circulante d'une protéine qui neutralise la thrombine, enzyme clef du système de l'hémostase. L'antithrombine est un inhibiteur appartenant à la famille des serpins (pour serine-protease inhibitors) qui forme des complexes inactifs avec la thrombine et les autres sérine protéases du système de la coagulation, notamment le facteur X activé (a) et le facteur IXa.

La **protéine C**, un autre anticoagulant naturel, est activée par la thrombine fixée sur un récepteur endothélial, la thrombomoduline. La protéine C activée (PCa), en présence de son cofacteur, la **protéine S**, inactive par protéolyse limitée le facteur Va et le facteur VIIIa, deux cofacteurs indispensables à la génération de thrombine. Les déficits héréditaires en protéine C et en protéine S sont également impliqués dans la thrombophilie familiale. L'ensemble des déficits en antithrombine, protéine C et protéine S affectent 5 à 10 % des patients atteints de MTE.

La plus fréquente des anomalies génétiques associées à la MTE est la résistance à la PCa découverte en 1993 par Dahlbäck et al (2). En présence de PCa purifiée, le temps de coagulation du plasma de patients thrombophiliques ne s'allonge pas suffisamment, d'où le terme de résistance à la PCa. L'anomalie est due, dans la très grande majorité des cas, à une mutation du facteur V, la mutation Leiden, caractérisée en 1994 par Bertina (3) qui affecte l'un des sites de clivage du facteur Va par la PCa, ●●●

Fiche de synthèse des données scientifiques
utiles au Conseil Génétique



Commission « Pratique de la Génétique »

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale
Comités d'interface

• • • expliquant le phénotype biologique observé. Entre 20 et 30 % des patients souffrant d'une MTE présentent une résistance à la PCa et sont porteurs de la **mutation Leiden du facteur V**.

Plus récemment (4), le groupe de Bertina a identifié dans le gène de la prothrombine (facteur II) une mutation associée à une augmentation de la concentration circulante de la protéine. La **mutation Leiden du facteur II** est observée chez 8 à 10 % des sujets atteints de MTE.

Le variant thermolabile de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) dû à la mutation C677T est fréquent dans la population générale. Ce polymorphisme est une cause majeure d'hyperhomocystéinémie lorsqu'il est présent à l'état homozygote (10 à 15 % des sujets d'origine européenne) et associé à une carence en folates. Mais si l'hyperhomocystéinémie (> 16 µM) est un facteur de risque de thrombose veineuse profonde reconnu, le variant thermolabile de la MTHFR *per se* n'est pas associé à la MTE (5, 6). Sa recherche s'effectue dans le cadre d'un bilan associant le dosage de l'homocystéine et le dosage des folates et ne présente pas de réel intérêt dans l'évaluation des facteurs de risque de thrombose veineuse.

Tableau I
Évaluation du risque en fonction des différents génotypes observés

	Odds ratio*	Génotype
Aucune anomalie	1 (par définition)	
Mutation Leiden du facteur II	3 - 5	Hétérozygote
Mutation Leiden du facteur V	5 - 10	Hétérozygote
Déficit en protéine C ou en protéine S	5 - 10	Hétérozygote
Déficit en antithrombine	10 - 40	Hétérozygote
Association de la mutation Leiden du facteur V à l'une des autres anomalies	10 - 40	Double hétérozygote
Mutation Leiden du facteur V	50 - 80	Homozygote
Déficit en protéine C ou en protéine S	> 100	Homozygote ou hétérozygote composite
Déficit en antithrombine	Léthal**	Homozygote

* Valeurs approximatives résumant les données de la littérature.

** Sauf dans le cas d'une mutation affectant le site de fixation à l'héparine (type II HBS).

La thrombophilie héréditaire se manifeste de façon plus ou moins sévère et précoce en fonction du génotype qui peut être hétérozygote (un seul allèle affecté), homozygote ou hétérozygote composite (deux allèles affectés) ou associer plusieurs facteurs de risque génétiques différents. La maladie se manifeste, dans la grande majorité des cas, à l'âge adulte par des thromboses veineuses profondes, souvent récidivantes. À 45 ans, plus de 50 % des sujets hété-

rozygotes sont asymptomatiques (7, 8). L'incidence de la MTE augmente avec l'âge et dépend de l'exposition à des facteurs de risque circonstanciels (contraceptifs oraux, chirurgie, grossesse), bien qu'elle puisse apparaître en l'absence de facteur de risque identifié. L'association à des thromboses artérielles est rare et l'imputabilité est très discutée. Chez les sujets homozygotes pour la mutation Leiden du facteur V, le risque de MTE est majeur, avec un risque relatif de l'ordre de 50 à 100 (9, 10), mais la maladie n'apparaît pas avant la puberté.

Il existe des formes beaucoup plus sévères de thrombophilie, dont la plus grave est associée à l'absence totale de protéine C ou de protéine S circulante. L'apparition chez des enfants homozygotes pour le déficit en protéine C (ou en protéine S) d'un processus thrombotique dès la naissance entraîne des nécroses cutanées et un tableau de purpura fulminans nécessitant un traitement par des concentrés de protéine C purifiée (11) et le maintien sous anticoagulant à vie. Les séquelles sont graves et invalidantes.

Plusieurs études récentes montrent que la présence simultanée de deux facteurs de risque génétiques (la combinaison la plus fréquente serait celle des mutations Leiden du facteur V et de la prothrombine) majore le risque de thrombose (12-17). Le tableau I présente une évaluation du risque en fonction des différents génotypes observés classés par ordre de gravité croissante.

2. Diagnostic phénotypique

2.1. Diagnostic clinique et paraclinique

Le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et celui de l'embolie pulmonaire doivent être confirmés par un examen objectif (imagerie nécessaire).

2.2. Diagnostic biologique

Lorsqu'une thrombophilie héréditaire est suspectée, le bilan comprend le dosage de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S. En général, on associe une méthode fonctionnelle à une méthode immunologique, 10 % environ des cas étant liés à une anomalie fonctionnelle ne modifiant pas la concentration circulante.

La résistance à la PCa est le phénotype biologique de la mutation Leiden du facteur V. C'est un bon test de criblage qui doit toujours être contrôlé par la recherche de la mutation au niveau du gène.

Le retentissement de la mutation Leiden de la prothrombine est trop variable pour que le dosage de la protéine circulante soit un élément diagnostique fiable. Seule l'analyse du génome permet le diagnostic.

3. Génétique

3.1 Mode de transmission

Bien que la transmission de l'anomalie biologique soit autosomique dominante, l'expression clinique chez les apparentés est variable. La conjonction de différents facteurs de risque étant assez fréquente, le mode de transmission de la maladie est complexe, faisant intervenir plusieurs déterminants génétiques. Pour un facteur donné, la pénétrance, bien que plus élevée chez les homozygotes que chez les hétérozygotes, n'est pratiquement jamais complète.

3.2. Locus et 3.3. Gènes

Ils sont regroupés dans le tableau II.

Tableau II
Locus et gènes

	Localisation du chromosome	Longueur du gène (kb)	Nombre d'exons	Longueur de l'ARNm (kb)	Tissus d'expression	Rôle de la protéine
Facteur V	1q21-25	>80	25	7	Foie Mégacaryocyte	Cofacteur du F Xa
Facteur II	11p11q12	21	14	2	Foie	Précurseur de la thrombine
Antithrombine	1q23-25	7	7		Foie	Inhibiteur de type serpine*
Protéine C	2q14-21	11	9	1,7	Foie	Précurseur de la PCa**
Protéine S	3	>80	15	3,5	Foie Mégacaryocyte Cellules endothéliales	Cofacteur de la PCa

* Inhibe le facteur V et le facteur VIII par protéolyse limitée.

** Forme avec la thrombine, le facteur Xa et le facteur IXa des complexes inactifs.

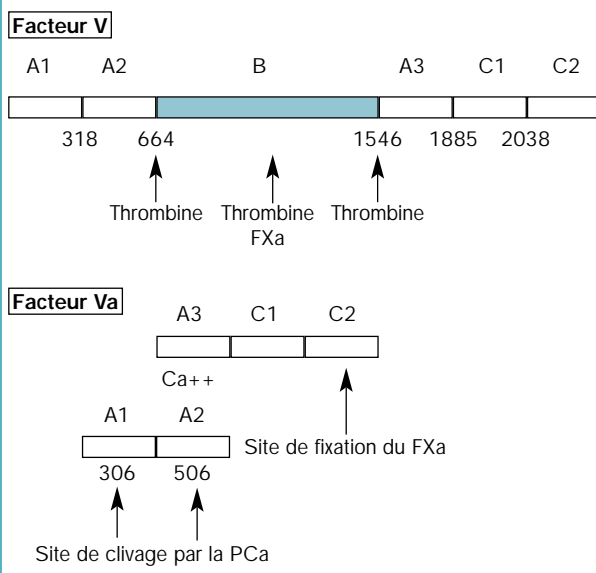
3.4. Mutations

Les mutations des gènes de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S sont très nombreuses et regroupées dans des bases de données (18-21). La plupart sont des mutations ponctuelles affectant un petit nombre de nucléotides. Dans le cas du gène de l'antithrombine, elles sont le plus souvent dues à des insertions ou des délétions qui conduisent à des décalages du cadre de lecture. En revanche, les mutations faux-sens, dont le caractère délétère n'est pas toujours démontré, affectent le plus souvent le gène de la protéine C et celui de la protéine S. À noter l'existence de cas sporadiques avec des mutations *de novo* (22, 23), ce qui expliquerait la diversité des anomalies de ces gènes.

En revanche, la résistance à la PCa est due à une mutation unique de l'exon 10 du gène du facteur V G1691A (transition) qui transforme le codon CGA (Arg) en CAA (Gln) en position 506 de la chaîne protéique. Le facteur V est formé de plusieurs domaines A1 A2 B A3 C1 C3 (Figure 1). Le domaine B est éliminé après clivage du facteur V par la thrombine et le facteur Xa ainsi formé est un cofacteur du facteur Xa qui active la

prothrombine en thrombine. Il est inactivé par protéolyse limitée par la PCa qui clive les liaisons Arg 306 et Arg 506. Ainsi, la mutation Arg 506 Gln détruit l'un des sites du clivage du facteur Va par la PCa et retarde son inactivation (Figure). Le gène du facteur V est polymorphique avec deux allèles fréquents : HR1 et HR2. La mutation Leiden affecte toujours l'allèle HR1. Des données récentes suggèrent que l'allèle HR2 code pour un facteur V moins sensible à l'action de la PCa et que l'association de l'allèle HR1 portant la mutation Arg 506 Gln avec l'allèle HR2 renforce le phénotype de résistance à la PCa (24).

Figure 1
Sites d'activation et de clivage du facteur V



La mutation G20210A du gène du facteur II est située dans la région 3' non traduite. Elle est associée avec une augmentation de la prothrombine circulante dont le mécanisme moléculaire n'est pas élucidé (4).

4. Épidémiologie

4.1. Influence de la population d'origine
Les déficits en antithrombine, protéine C et protéine S sont observés dans toutes les populations.

En revanche, la mutation Leiden du facteur V affecte essentiellement les populations d'origine caucasienne en Europe et en Amérique du Nord (25). La mutation est plus fréquente en Suède, en Alsace et en Grèce. L'existence d'un déséquilibre de liaison avec l'allèle commun HR1 suggère un effet fondateur.

La mutation Leiden de la prothrombine semble avoir le même type de distribution géographique, avec, là aussi, un effet fondateur probable. La fréquence est plus élevée dans le sud de l'Europe (26).

4.2. Âge de début

Il est très variable. Chez les hétérozygotes, les premières complications thrombotiques surviennent toujours après la puberté, entre 20 et 40 ans, ou plus tardivement.

Chez les homozygotes pour un déficit en protéine C ou en protéine S (concentrations circulantes inférieures à 1 %), la maladie survient dès la naissance et affecte non seulement le système veineux mais également les artères et les capillaires.

Le facteur V Leiden à l'état homozygote et les associations de mutations chez les doubles hétérozygotes entraînent une forte incidence de MTE chez l'adulte, avec un début plus précoce.

La MTE est exceptionnelle chez l'enfant, elle est souvent provoquée par un facteur de risque acquis (cathéter, immobilisation prolongée) et dans ce cas l'association à une mutation thrombophilique n'est pas rare (27).

4.3. Sexe

Il n'existe pas de différence majeure d'expression de la maladie en fonction du sexe.

4.4. Prévalence dans la population générale

Tableau III

Anomalie	Prévalence (%)
Déficit en antithrombine	0,3
Déficit en protéine C	0,3
Déficit en protéine S	0,7 - 2,3
Facteur V Leiden	2 - 10 (selon les régions)
Facteur II Leiden	2 - 4 (gradient nord-sud)

4.5. Association à d'autres maladies et 4.6. Environnement

Les facteurs circonstanciels ou acquis de risque de thrombose sont souvent associés à une anomalie génétique lors d'un événement thrombotique. L'exemple des contraceptifs oraux est, à ce titre, très démonstratif (28). Le tableau IV résume l'incidence des thromboses veineuses chez les jeunes femmes en fonction de la prise de contraceptif oral et de l'existence d'une anomalie génétique. Ainsi, le traitement œstroprogestatif augmente le risque de la MTE chez la femme en âge de procréer, notamment du fait de la fréquence de la mutation Leiden du facteur V.

Tableau IV
Incidence de la MTE chez les femmes jeunes (d'après Speroff (28))

Contraception orale	Facteur V Leiden	Risque relatif	Nombre de cas/an /10 000
-	-	1	4 - 5
+	-	3 - 4	12 - 20
-	+	6 - 8	24 - 40
+	+	30	120 - 150

4.7. Grossesse

Les femmes atteintes de thrombophilie héréditaire ont un risque élevé de thrombose, surtout en cas d'homozygotie du facteur V Leiden et de déficit en antithrombine. Chez les patientes symptomatiques, un traitement par une héparine est prescrit selon les cas à partir du 2^e ou du 3^e trimestre et pendant le post-partum (en général un mois). Chez les patientes asymptomatiques, une surveillance médicale est indiquée.

5. Tests génétiques

5.1. Diagnostic positif

L'exploration comporte la recherche de cinq anomalies génétiques : déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutation Leiden du facteur V et mutation Leiden du facteur II.

Pour les déficits en antithrombine, protéine C et protéine S, le diagnostic repose sur le dosage de la concentration plasmatique. Il faut utiliser les méthodologies permettant de déceler tous les types de déficits (quantitatifs et qualitatifs), l'évaluation de la fonctionnalité de la protéine étant systématiquement pratiquée et associée ou non à un dosage immunologique de la protéine.

Seules les familles ayant un risque de déficit homozygote en protéine C ou en protéine S relèvent d'un diagnostic génétique. Il est alors nécessaire d'analyser la totalité des zones codantes et du promoteur pour identifier la mutation qui permettra un diagnostic prénatal.

Pour rechercher la mutation Leiden du facteur V, on peut évaluer la résistance à la PCa dans le plasma. Le test génétique est utilisé pour confirmer le diagnostic et pour distinguer les homozygotes des hétérozygotes.

Pour la mutation Leiden du facteur II, seul le test génétique permet un diagnostic biologique fiable.

La connaissance du statut génétique permet d'évaluer les risques de récurrence (voir tableau I), bien que les corrélations génotype/phénotype ne soient pas établies avec une grande précision.

5.2. Diagnostic pré-symptomatique

On ne connaît pas précisément la valeur prédictive de ces tests chez les apparentés asymptomatiques porteurs de l'anomalie. Il n'existe donc pour l'instant, a fortiori, aucun argument pour le diagnostic pré-symptomatique dans la population générale. En revanche, il pourrait se justifier avant la prescription de contraceptifs oraux chez les apparentés au premier degré de patients symptomatiques.

5.3. Intérêt pour le pronostic

Dans la thrombophilie héréditaire, les anomalies génétiques observées sont des facteurs de prédisposition. La corrélation s'exprime en risque relatif (voir les odds ratios dans le tableau I).

Recommandations

Recommandations générales (Société Française de Génétique Humaine)

- L'examen des caractéristiques génétiques pose des problèmes spécifiques soulignés par le Comité Consultatif National d'Éthique Français dans ses avis du 24 Juin 1991 (n° 25) et du 30 Octobre 1995 (n° 46). Il touche l'individu dans sa nature intime et dans ses liens avec sa famille. Le résultat, quel qu'il soit, peut avoir des répercussions sur la vie personnelle et familiale ; il peut être ressenti comme une anomalie, voire une discrimination.
- La pratique des tests génétiques implique donc le respect d'un certain nombre de règles qui sont précisées par décret (JO. 2000-570 du 23 juin 2000) et résumées ci-dessous.
- L'analyse des caractéristiques génétiques ne peut pas être réalisée comme un examen de routine.
- Avant le test, le sujet doit avoir compris la nature de l'examen, la signification des résultats, et les conséquences éventuelles en termes de suivi ou de traitement.
- L'information doit être donnée par un médecin qui a des compétences en génétique médicale. Elle doit être directe et orale pour permettre un dialogue, puis consignée sur un document écrit.
- Le sujet doit avoir donné spécifiquement son consentement écrit avant la réalisation du test. Une fois testé, il peut refuser de connaître ses résultats et son droit de ne pas savoir doit toujours être respecté
- L'annonce des résultats doit être faite directement au sujet par un médecin qui, par sa compétence, peut expliquer la signification des résultats.
- Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille. Ces derniers ne doivent pas être sollicités directement par le médecin. Si un sujet refuse de faire connaître à sa famille le risque révélé par le test génétique qu'il a subi, le médecin est dans l'impossibilité de contacter les apparentés. Il doit informer le sujet testé de sa responsabilité et tout faire pour le convaincre d'informer ses proches.
- Sauf cas particuliers, celui d'un bénéfice médical individuel direct, les enfants mineurs ne doivent pas être testés.

Recommandations spécifiques

Conditions techniques des dosages

Les diagnostics basés sur la mesure de la concentration plasmatique (antithrombine, protéine C, protéine S) sont pratiqués à distance de l'épisode clinique, après trois à six mois. Il est très difficile d'interpréter un dosage de protéine C ou de protéine S chez un malade traité par les anti-vitamines K. Aussi est-il recommandé d'attendre un mois après l'arrêt du traitement par les anticoagulants oraux pour pratiquer les dosages.

Recommandations

L'exploration d'un patient atteint de MTE ne peut se limiter à la recherche de la mutation Leiden du facteur V, même si cette anomalie est la plus fréquemment observée. Le bilan biologique d'une thrombose comprend actuellement la recherche de cinq anomalies génétiques : déficit en antithrombine, en protéine C, en protéine S, mutation Leiden du facteur V et mutation Leiden du facteur II. Ce bilan génétique de la thrombose 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. Plusieurs circonstances sont à considérer.

1. Sujets symptomatiques

a) 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.

b) MTE récidivante. 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...).

c) Les thromboses multiviscérales et cutanées observées chez l'enfant de moins de 2 ans, et a fortiori chez le nouveau-né, doivent faire rechercher un déficit homozygote en protéine C (ou en protéine S). Dans le cas où la concentration circulante en protéine C ou en protéine S mesurée est inférieure à 10 %, un test génétique est indiqué pour confirmer le diagnostic. Il permettra de proposer un diagnostic prénatal aux familles qui le désirent.

2. Sujets asymptomatiques

a) 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.

b) Dans la population générale, il n'existe aucune indication à rechercher une anomalie génétique prédisposant à la thrombophilie.

Auteurs

Martine Aiach, Martine Alhenc-Gelas

Service d'Hématologie biologique A, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris et Unité INSERM 428, UFR de Pharmacie, Université Paris V. martine.aiach@egp.ap-hop-paris.fr

Philippe Léger

Service de Médecine interne et Angiologie (Pr H. Boccalon), Hôpital de Rangueil, Toulouse. LEGER.Ph@chu-toulouse.fr

Hervé Levesque

Service de Médecine Interne-Angéiologie, CHU de Rouen, Hôpital Boisguillaume, Rouen. herve.levesque@chu-rouen.fr

Membres de la commission ayant participé à l'élaboration de la fiche

Par ordre alphabétique : Françoise Clerget, François Cornelis, Josué Feingold, Didier Lacombe, Henri Plauchu, Stéphane Richard, Jacqueline Yaouanq.

Secrétariat de la commission

François Cornélis
Unité de génétique des maladies communes de l'adulte
Hôpital Lariboisière
2, rue Ambroise Paré
75010, Paris
francois.cornelis@lrp.ap-hop-paris.fr

Bibliographie

- 1• Egeberg, O. 1965. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 13:516-530.
- 2• Dahlbäck, B., M. Carlsson, P. Svensson. 1993. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:1004-1008.
- 3• Bertina, R.M., B.P.C. Koeleman, T. Koster, F.R. Rosendaal, R.J. Dirven, H. de Ronde, P.A. van der Velden, P.H. Reitsma. 1994. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369:64-67.
- 4• Poort, R.S., F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma, R.M. Bertina. 1996. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88:3698-3703.
- 5• Alhenc-Gelas, M., E. Arnaud, V. Nicaud, M.L. Aubry, J.N. Fiessinger, M. Aiach, J. Emmerich. 1999. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost*. 81:506-510.
- 6• Brattström, L., D.E.L. Wilcken, J. Öhrvik, L. Brudin. 1998. Common methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. The result of a meta-analysis. *Circulation* 98:2520-2526.
- 7• Martinelli, I., P.M. Mannucci, V. De Stefano, E. Taioli, V. Rossi, F. Crosti, K. Paciaroni, G. Leone, E.M. Faioni. 1998. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 92:2353-2358.
- 8• Bucciarelli, P., F.R. Rosendaal, A. Tripodi, P.M. Mannucci, V. De Stefano, G. Palareti, G. Finazzi, F. Baudo, R. Quintavalla. 1999. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein S deficiency, or activated protein C resistance. A multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1026-1033.
- 9• Zöller, B., P. J. Svensson, X. He, B. Dahlbäck. 1994. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 94:2521-2524.
- 10• Rosendaal, F.R., T. Koster, J.P. Vandenbroucke, P.H. Reitsma. 1995. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85:1504-1508.
- 11• Dreyfus, M., J. F. Magny, F. Bridey, H. P. Schwarz, C. Planché, M. Dehan, G. Tchernia. 1991. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med* 325:1565-1568.
- 12• Koeleman, B.P.C., P.H. Reitsma, C.F. Allaart, R.M. Bertina. 1994. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 84:1031-1035.
- 13• Zöller, B., A. Bernrötter, P. Garcia de Frutos, B. Dahlbäck. 1995. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 85:3518-3523.
- 14• Van Boven, H.H., P.H. Reitsma, F.R. Rosendaal, T.A. Bayston, V. Chowdhury, K.A. Bauer, I. Scharrer, J. Conard, D.A. Lane. 1996. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 75:417-421.
- 15• Gandrille, S., J. Greengard, M. Alhenc-Gelas, I. Juhan-Vague, J.F. Abgrall, B. Jude, J.H. Griffin, M. Aiach, and the French network on the behalf of INSERM «Molecular abnormalities responsible for protein C and protein S deficiencies. 1995. Incidence of activated protein C resistance due to the Arg 506 Gln mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C deficient patients. *Blood* 86:219-224.
- 16• Salomon, O., D.M. Steinberg, A. Zivelin, S. Gitel, R. Dardik, N. Rosenberg, S. Berliner, A. Inbal, A. Many, A. Lubetsky, D. Varon, U. Martinowitz, U. Seligsohn. 1999. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism. Prevalence and risk Assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19:511-518.
- 17• Borgel, D., J. Duchemin, M. Alhenc-Gelas, C. Matheron, M. Aiach, S. Gandrille. 1996. Molecular basis for protein S hereditary deficiency: genetic defects observed in 118 patients with type I and type IIa deficiencies. *J Lab Clin Med* 128:218-227.
- 18• Aiach, M., S. Gandrille, J. Emmerich. 1995. A review of mutations causing deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 74:81-89.
- 19• Lane, D.A., R.J. Olds, M. Boisclair, V. Chowdhury, S.L. Thein, D.N. Cooper, M. Blajchman, D. Perry, J. Emmerich, M. Aiach. 1993. Antithrombin III mutation database: First update. For the thrombin and its inhibitors subcommittee of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 70:361-369.
- 20• Reitsma, P.H., F. Bernardi, R.G. Doig, S. Gandrille, J.S. Greengard, H. Ireland, M. Krawczak, B. Lind, G.L. Long, S.R. Poort, H. Saito, N. Sala, I. Witt, D.N. Cooper. 1995. Protein C deficiency: A database of mutations, 1995 update. On behalf of the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the scientific and standardization committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 73:876-889.
- 21• Gandrille, S., D. Borgel, H. Ireland, D.A. Lane, R. Simmonds, P.H. Reitsma, C. Mannhalter, I. Pabinger, H. Saito, K. Suzuki, C. Formstone, D. N. Cooper, Y. Espinosa, N. Sala, F. Bernardi, M. Aiach. 1997. Protein S deficiency: a database of mutations for the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 77:1201-1214.
- 22• Gandrille, S., B. Jude, M. Alhenc-Gelas, J. Emmerich, M. Aiach. 1994. First de novo mutations in the protein C gene of two patients with type I deficiency: a missense mutation and a splice site deletion. *Blood* 84:2566-2570.
- 23• Borgel, D., B. Jude, M. Aiach, S. Gandrille. 1996. First case of sporadic protein S deficiency due to a novel candidate mutation, Ala 484 Pro, in the protein S active gene (PROS 1). *Thromb Haemost* 75:883-886.
- 24• Bernardi, F., E.M. Faioni, E. Castoldi, B. Lunghi, G. Castaman, E. Sacchi, P.M. Mannucci. 1997. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood* 90:1552-1557.
- 25• Rees, D.C., M. Cox, J.B. Clegg. 1995. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1133-1134.
- 26• Rosendaal, F.R., C.J.M. Doggen, A. Zivelin, V.R. Arruda, M. Aiach, D.S. Siscovick, A. Hillarp, H.H. Watzke, F. Bernardi, A.M. Cumming, F.E. Preston, P.H. Reitsma. 1998. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 79:706-708.
- 27• Junker, R., H.G. Koch, K. Auberger, N. Münchow, S. Ehrenforth, U. Nowak-Göttl, for the Childhood Thrombophilia Study Group. 1999. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19:2568-2572.
- 28• Speroff, L. 1998. Oral contraceptives and arterial and venous thrombosis: A clinician's formulation. *Am J Obstet Gynecol* 179:S25-S36.

Société Française de Génétique Humaine
Dr François Cornélis
Hôpital Lariboisière
75010 Paris
Tél. 01 49 95 86 43
Fax 01 49 95 24 62
francois-cornelis@brb.ap-hop-paris.fr

Inserm
Département de l'information scientifique et
de la communication
101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13
Tél. 01 44 23 60 82
Fax 01 44 23 60 69