

BILAN DE THROMBOPHILIE DE PREMIERE INTENTION – révisions 2021

Facteurs biologiques de risque héréditaires						MTEV grave et chez un jeune
DEFICITS GENETIQUES EN INHIBITEURS DE LA COAGULATION			POLYMORPHISMES GENETIQUES			
	AT = Antithrombine	Protéine C	Protéine S	Facteur V Leiden	Facteur II G20210A	HOMOCYSTEINE
Type de thromboses	Veineuses	Veineuses	Veineuses (+/- artérielles)	Veineuses (+/- artérielles)	Veineuses	Artérielles (+/-veineuses)
PRELEVEMENT	tube citraté	tube citraté	tube citraté	1 tube EDTA	1 tube EDTA	1 tube hépariné + 4°C
SYNONYMES ET VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES	<p align="center">↓</p> <p>- Grossesse</p> <p>- Naissance : → 1 an</p> <p>- sujet âgé</p>	<p>↓ Naissance (taux normal après 15 ans)</p> <p>↑ +/- Grossesse</p>	<p>↓ Naissance</p> <p>↓↓ Grossesse</p> <p>↓ post partum</p> <p>↑ Ménopause</p>	<p>= Facteur V LEIDEN (Résistance Protéine C activée), mutation R506Q, FVL</p>	<p>Facteur II LEIDEN (polymorphisme 20210 G/A du gène de la prothrombine)</p>	<p>♀ ↓↓ Grossesse</p> <p>♀ Taux homme > femme</p> <p>♀ ↑ Ménopause</p>
VARIATIONS PATHOLOGIQUES	<p align="center">↓</p> <p>- dans l'insuffisance hépatique (IHC), syndrome néphrotique, CIVD, alcoolisme sévère, CEC</p> <p>↑ dans syndrome inflammatoire</p>	<p>↓ IHC, inflammation, facteur V Leiden (FVL), néoplasies, CIVD, hypovitaminose K, thromboses étendues, auto AC anti PC</p> <p>↑ diabète, syndrome néphrotique</p>	<p>↓ si inflammation, FVL*</p> <p>↓ IHC, déficit fact, HIV, hypovitaminose K, TVP aigue, auto AC anti PS syndrome néphrotique, ACC LA</p>	<p align="center">AUCUNE</p> <p>depuis arrêt de la technique chronométrique (remplacée par biologie moléculaire)</p>	<p align="center">AUCUNE</p>	<p>↑ Carence B6, B12, Folates</p> <p>Variations avec DNID, IRC, IHC, Hypothyroïdie, Psoriasis, Leucémies, Néo, alcool, Tabac....</p>
Variations Thérapeutiques	<p align="center">↓</p> <p>♀ Sous HNF, HBPM</p> <p>♀ Sous OPS</p> <p>♀ Tamoxifène</p> <p>♀ L asparaginase</p> <p align="center">↑</p> <p>♀ XARELTO*, ELIQUIS*</p> <p>♀ Edoxaban (Lixiana*)</p> <p>Arrêt min. 1 semaine avant dosage</p>	<p>↓↓ sous AVK (doser après min 2 semaines arrêt AVK)</p> <p>↓ L asparaginase Interprétation difficile si surdosage HNF ou HBPM</p> <p align="center">↑</p> <p>/ OPS</p> <p>/ PRADAXA*</p> <p>/ XARELTO*</p> <p>/ ELIQUIS*</p> <p>/ Edoxaban</p>	<p align="center">↓↓</p> <p>sous AVK (doser après 3 semaines arrêt AVK)</p> <p>sous OPS, THS (arrêt 2 mois et doser)</p> <p>- L asparaginase - Interprétation difficile si surdosage HNF ou HBPM</p> <p align="center">↑</p> <p>/ PRADAXA*</p> <p>/ XARELTO*</p> <p>/ ELIQUIS*</p> <p>/ Edoxaban</p>	<p align="center">AUCUNE</p> <p>depuis arrêt de la technique chronométrique (remplacée par biologie moléculaire)</p>	<p align="center">AUCUNE</p>	<p>Variations taux avec MTX, antiépileptiques, INH, cyclosérine, protoxyde d'azote....</p>
Techniques dosage	amidolytique	Chronométrique	Chronométrique	Biologie moléculaire ▲	Biologie moléculaire ▲	EIA ↓ Si positif ▲
VALEURS DE REFERENCE	80 à 120 %	70 à 140 %	femme jeune : 50 – 140 % ménopausée : 55 - 140 % homme : 60 – 140 %			< 15 µmol/l

▲ Consentement éclairé du patient obligatoire.

◆ Si Hyperhomocystéinémie envisager une recherche génétique sur tube EDTA (mutation du gène codant pour l'enzyme avec pour conséquence un déficit en **MTHFR**, ou plus rare déficit en **cystathionine β synthétase**). Joindre Consentement éclairé du patient.

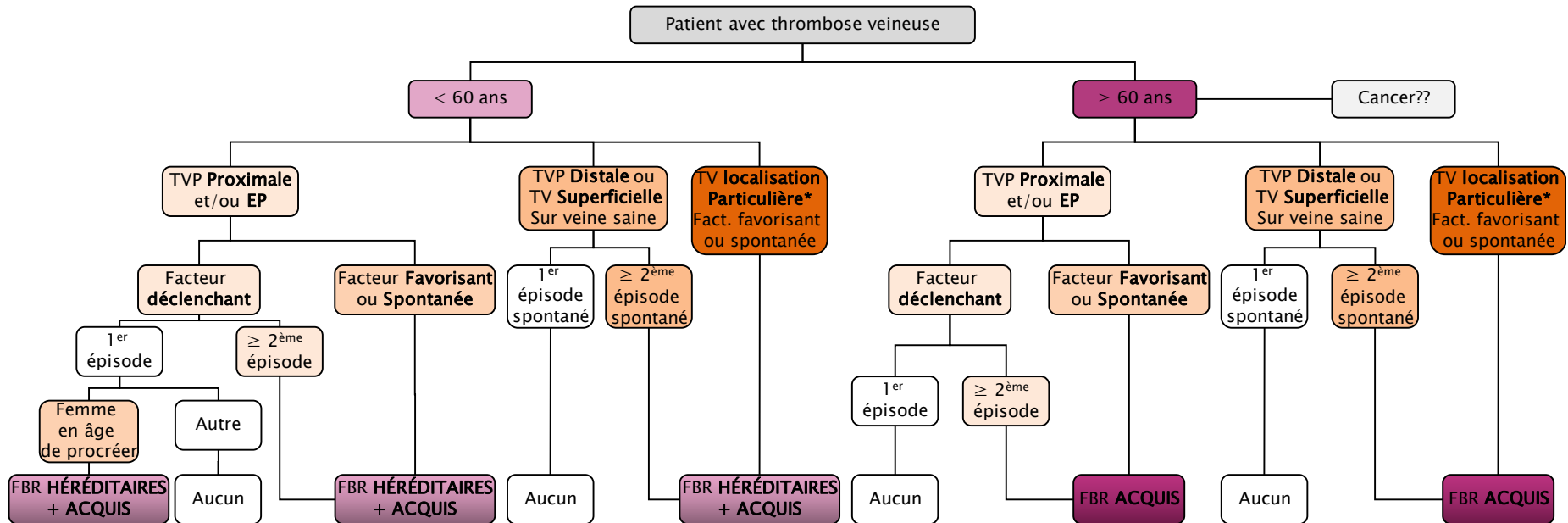
Facteurs biologiques de risque acquis

ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL)

ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL)					SMP	Cytopénie
	ANTICOAGULANTS CIRCULANTS LUPIQUES	AC anti $\beta 2$ GPI	ANTICARDIOLIPINES	Autres APL	JAK 2 CALRETICULINE	Clone HPN
Type de thromboses	Veineuses et Artérielles	Veineuses et Artérielles	Veineuses et Artérielles	pertes fœtales ?	Veineuses (territoires particuliers : splanchnique)	thrombose cérébrale, rénale, sus hépatique, mésentérique
PRELEVEMENT	2 tubes citratés	1 tube sec	1 tube sec	1 tube sec	1 tube EDTA	
SYNONYMES ET VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • ACC • Antiprothrombinases • Lupus anticoagulant (LA) 	<ul style="list-style-type: none"> • anti $\beta 2$ Glycoprotéine 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti phospholipides • AC anticardiolipines ou AC anti cardiolipide (ACL) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Phosphatidyl éthanol amine 2. Phosphatidyl inositol 3. Phosphatidyl sérine 	Janus kinase 2, mutation V617F CALR	Hémoglobulinurie Nocturne Paroxystique (maladie de Marchiafava – Micheli)
VARIATIONS PATHOLOGIQUES	recherche ininterprétable en cas de syndrome inflammatoire ++ , (hyperfibrinogénémie, élévation du facteur VIII)		- SAPL ou des antiphospholipides - diverses pathologies	Marqueurs de 2 ^{ième} intention	Vaquez, TE, MFI	Associé cytopénies et hémoglobulinurie nocturne
Variations Thérapeutiques	- Eviter sous AVK (<i>Faux +</i> , Annulation si INR > 3) - Eviter si Héparine ou HBPM, - Annulation si AOD / XARELTO* PRADAXA*, ELIQUIS*	Pas de modification sous anticoagulants	Pas de modification sous anticoagulants		Pas de modification sous anticoagulants	
Techniques dosage	Chronométrique * 2 Tests de sensibilisation (céphaline sensibilisée, drVVT screen) * Test de mélange (Rosner) * Test de confirmation concentré en Phospholipides (drVVT confirm)	ELISA	ELISA 2 isotypes : IgG et M.	ELISA isotypes : IgG et M.	Biologie moléculaire	Cytométrie de flux
RESULTATS	<u>Tests de sensibilisation et de mélange</u> * Indice de Rosner sur PTTLA : + si > 15 *drVVTscreen : + si > 1,2 <u>Test neutralisation:</u> Ratio screen/confirm: + si \geq 1.2	Positif > 20 U/ ml prévoir alors un contrôle à 12 semaines	Positif si > 20 U prévoir alors un contrôle à 12 semaines		Si négatif et forte suspicion rechercher Mutation JAK2 exon 12 ou MPL	au moins 2 molécules à ancre GPI sur les GR et PNN (CD55 et CD 59, CD16, CD24, CD55, CD66b)
Interprétation	En faveur d'un SAPL si retrouvé positif à 2 reprises à plus de 3 mois d'intervalle	En faveur d'un SAPL si IgG et / ou IgM retrouvé positif à 2 reprises à plus de 3 mois d'intervalle	En faveur d'un SAPL si IgG et / ou IgM retrouvé positif à 2 reprises à plus de 3 mois d'intervalle		A envisager même s'il existe un autre FDR de thrombose et même si la NFS est normale	

Référence bibliographique : Propositions GFHT 2020 RFHT Vol2 N°3 Juillet – septembre 2020

Démarche diagnostique pour la recherche de facteurs biologiques de risque de thromboses



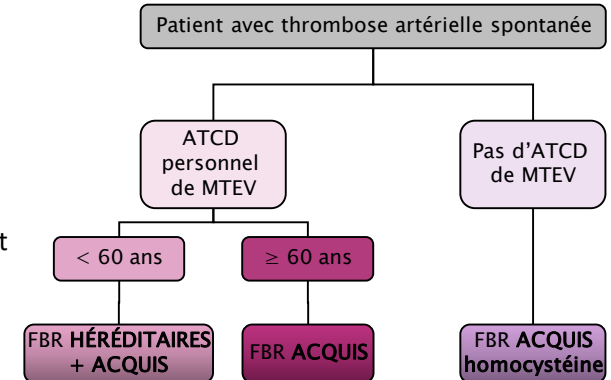
***Localisation particulière: Thrombose veineuse profonde membre supérieur**
Splanchnique (recherche de la mutation V617F de JAK2 et clone HPN)
Cérébrale

Facteurs déclenchant : Immobilisation plâtrée, fracture d'un membre inférieur, chirurgie sous anesthésie générale ≥ 30 minutes, alitement > 3 jours dans les 3 mois précédents, cancer actif dans les deux ans précédents

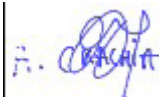

Facteurs favorisants : Grossesse ou post-partum, contraception œstroprogestative ou traitement hormonal substitutif de la ménopause dans l'année précédant la MTEV, voyage ≥ 6h

FBR héréditaires: AT, PC, PS, FV Leiden, FII G20210A

FBR acquis: ACC lupique, Ac anticardiolipides, Ac anti β2GP1



Tout résultat pathologique doit être contrôlé à distance, et envisager une enquête familiale si déficit d'origine génétique

Rédaction : CHACHIA Anissa 22/06/2021	Validation : CHACHIA Anissa 07/07/2021 	Approbation : RAQ BERNARD Frédéric 02/08/2021 
Destinataires : BIOLOGISTES, CATALOGUE EXAMENS		

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS :

Version	Nature de la modification	Date		
		Validation	Approbation	mise en Application
V1	Document existant non référencé dans le répertoire et intégration dans BD 15189	08/11/2010	08/11/2010	15/11/2010
V2	Mise à jour recommandations GEHT et NACO	15/02/2013	18/02/2012	18/02/2013
V3	Mise à jour des nouvelles recommandations (NACO, RPCA, NACO)	28/01/2015	03/02/2015	03/02/2015
V4	Mise à jour Edoxaban	11/05/2017	12/05/2017	12/05/2017
V5	Mise à jour GFHT 2020	07/07/2021	02/08/2021	02/08/2021