

BILAN DE THROMBOPHILIE DE PREMIERE INTENTION – révisions 2023

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	↓ - Grossesse - Naissance : → 1 an - sujet âgé	↓ Naissance (taux normal après 15 ans) ↑ +/- Grossesse	↓ Naissance ↓↓ Grossesse ↓ post partum ↑ Ménopause	= Facteur V LEIDEN (Résistance Protéine C activée), mutation R506Q, FVL	Facteur II LEIDEN (polymorphisme 20210 G/A du gène de la prothrombine)	↔ ↓↓ Grossesse ↔ Taux homme > femme ↔ ↑ Ménopause
VARIATIONS PATHOLOGIQUES	↓ - dans l'insuffisance hépatique (IHC), syndrome néphrotique, CIVD, alcoolisme sévère, CEC, chylothorax, Crohn ↑ dans syndrome inflammatoire	↓ lors IHC, inflammation, facteur V Leiden (FVL), néoplasies, CIVD, hypovitaminose K, alcoolisme, CEC , auto AC anti PC ↑ diabète, syndrome néphrotique	↓ si inflammation, FVL* ↓ IHC, déficit fact, HIV, hypovitaminose K, alcoolisme , auto AC anti PS, syndrome néphrotique, ACC LA, drépanocytose homozygote	AUCUNE depuis arrêt de la technique chronométrique (remplacée par biologie moléculaire)	AUCUNE	↑ Carence B6, B12, Folates Variations avec DNID, IRC, IHC, Hypothyroïdie, Psoriasis, Leucémies, Néo, alcool, Tabac....
Variations Thérapeutiques	↓ ↔ Sous HNF, HBPM ↔ Sous OPS ↔ Tamoxifène ↔ L asparaginase ↑ ↔ XARELTO* , ↔ ELIQUIS* ↔ Edoxaban (Lixiana*) Arret min. 1 semaine avant dosage	↓↓ sous AVK (doser après min 2 semaines arrêt AVK) ↓ L asparaginase Interprétation difficile si surdosage HNF ou HBPM ↑ / OPS / PRADAXA* / XARELTO* / ELIQUIS* / Edoxaban	↓ ↓ sous AVK (doser après 3 semaines arrêt AVK) sous OPS, THS (arrêt 2 mois et doser) - L asparaginase - Interprétation difficile si surdosage HNF ou HBPM ↑ / PRADAXA* / XARELTO* / ELIQUIS* / Edoxaban	AUCUNE depuis arrêt de la technique chronométrique (remplacée par biologie moléculaire)	AUCUNE	Variations taux avec MTX, antiépileptiques, INH, cyclosérine, protoxyde d'azote....
Techniques dosage	amidolytique	Chronométrique	Chronométrique	Biologie moléculaire ▲	Biologie moléculaire ▲	EIA
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.

Facteurs biologiques de risque acquis

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 + / - nécrose cutanée ou pathologie vasculaire placentaire			pertes fœtales ?	Veineuses (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) SAPL 	<ul style="list-style-type: none"> anti $\beta 2$ Glycoprotéine 1 SAPL 	<ul style="list-style-type: none"> Anti phospholipides AC anticardioliipines ou AC anti cardioliipide (ACL) SAPL 	<ol style="list-style-type: none"> Phosphatidyl éthanol amine Phosphatidyl inositol Phosphatidyl sérine 	Janus kinase 2, mutation V617F CALR	Hémoglobinurie 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^{ème} intention	Vaquez, TE, MFI	Associé cytopénies et hémoglobinurie 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 **Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte** 2019, Sanchez et al, Revue des maladies respiratoires
Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : proposition du GFHT 2022 Revue francophone d'hémostase et thrombose Vol 4 N°2 avril juin 2022

Bilan indiqué

- **NFS, TP, TCA, Fibrinogène**, groupe sanguin
- Dosage activité inhibiteurs de la coagulation (**Protéines C, S et antithrombine**)
- Recherche des variants **FV Leiden et FII c.*97G>A**
- anticoagulant de type lupique (**LA**) + IgG/IgM anti-**cardiolipine et anti-β2GPI**
- Homocystéine*
- Mutation JAK2, CALR**
- Clone HPN***

Bilan **dès la phase aiguë** avant instauration du traitement

Tout résultat pathologique doit être **contrôlé à distance**,

+ envisager une **enquête familiale** si déficit d'origine génétique à partir de la **puberté**

Systématiquement uniquement chez les patients de **moins de 50 ans** après un ETE veineux **proximal** et **spontané** ou provoqué par un facteur déclenchant **mineur** (ou chez la femme dans un contexte **hormonal**)

Chez la femme en âge de **procréer** si **TVP distale non provoquée** ou associée à un contexte **hormonal** (impact sur PEC grossesse)

Qq soit sexe, si âge < **50 ans**, si **récidive** de TVP **distale non provoquée** par un facteur déclenchant majeur

Femme et contexte de **grossesse** avec **atcd familial** documenté mais non exploré et si apparenté direct symptomatique non accessible

Femme et contexte de **THS** Si **atcd familial** documenté mais non exploré et si apparenté direct symptomatique non accessible

Femme et contexte traitement adjuvant **cancer du sein** si antcd personnel ou familial

Nouveau né et enfant avec **Purpura fulminans néonatal** ou associé à une infection **virale**

Nouveau né et enfant avec Thromboses sévères et / ou étendues en l'absence de situation clinique favorisante

Cas particuliers des thromboses graves et récidivantes de **l'adulte jeune** *

Thrombose veineuse non provoquée dans des **sites atypiques**, (splanchnique, membres supérieurs, cérébrale)

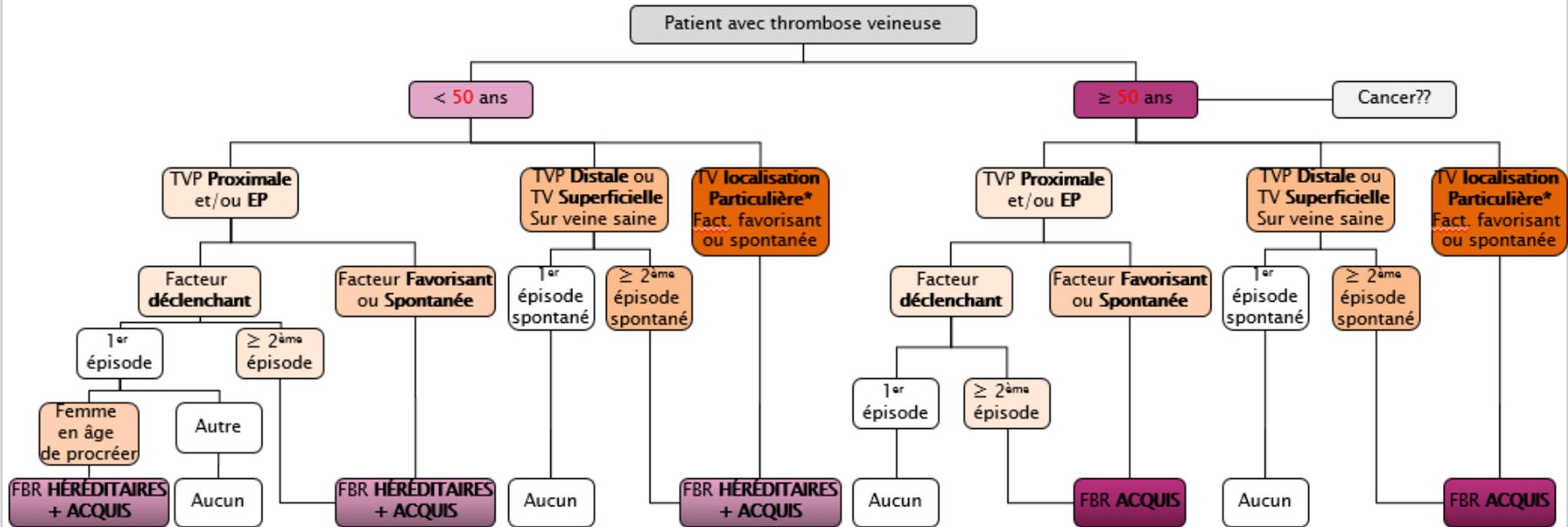
Syndrome de Budd Chiari et de thrombose de la **veine porte** non cirrhotique**

+ si contexte **hémolyse et cytopénies*****

Bilan non indiqué :

- Après un **1^{er} épisode** de MTEV de TVP **proximale** ou EP après **50 ans** provoqué ou non
- Dans les suites d'un 1^{er} épisode de TVP **distale** provoquée ou non chez **l'homme** en l'absence d'atcd familial

Recherche de facteurs biologiques de risque de maladie thrombo-embolique veineuse et d'ACC lupique



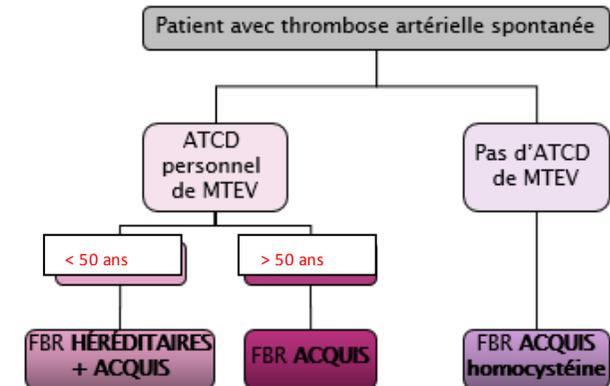
*Localisation particulière: Thrombose veineuse profonde membre supérieur
Splanchnique (recherche de la mutation V617F de JAK2 et clone HPN)
Cérébrale

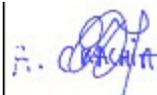
Facteurs de risque majeurs :

- Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois
- fracture d'un membre inférieur dans les 3 derniers mois
- Chirurgie sous anesthésie générale ≥ 30 minutes dans les 3 derniers mois
- Contraception OP, grossesse, post-partum traitement hormonal de la ménopause
- Cancer actif

Facteurs de risque mineurs :

- Chirurgie sous anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois
- Traumatisme d'un membre inf. non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours
- Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois
- Voyage > 6h
- M.I.C. digestives ou articulaires (Crohn, RCH)



Rédaction : CHACHIA Anissa 20/12/2022	Validation : CHACHIA Anissa 17/01/2023 	Approbation : RAQ BERNARD Frédéric 17/01/2023 
Destinataires : BIOLOGISTES, CATALOGUE EXAMENS		

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS :

Version	Nature de la modification	Date			Affichage
		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	
V6	Mise à jour GFHT 2022	17/01/2023	17/01/2023	17/01/2023	Catalogue du laboratoire