

# Le bilan de thrombophilie en 2026

---

DR MICHAEL IAROSSO

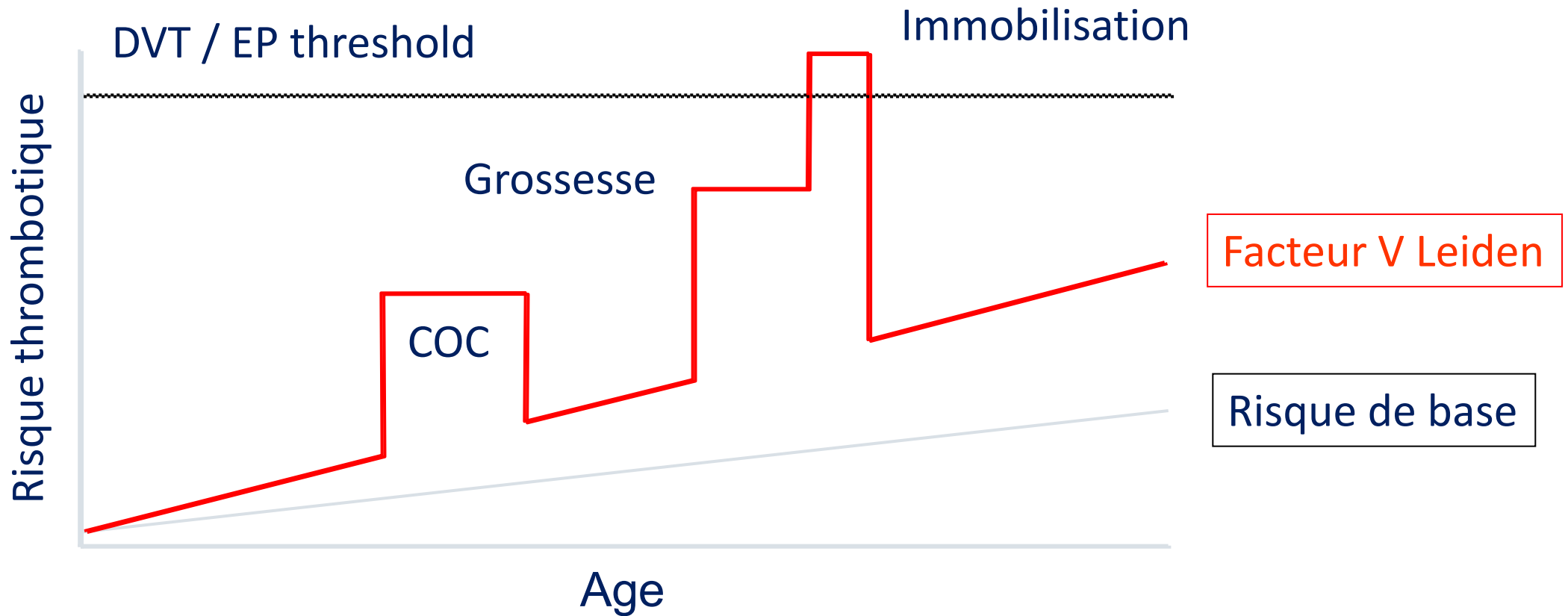
HUG 05/03/2026

# Introduction

---

- Facile à prescrire
- Déterminer quand le prescrire et comment utiliser le résultat **ne l'est pas**
- Le résultat doit s'intégrer dans un contexte clinique
- Jamais prendre de décision basée sur un résultat isolé

# Modélisation du risque thrombotique veineux



# THROMBOSES VEINEUSES: LOCALISATIONS

## Extrémités

- Profonde
  - Supérieur
  - Inferieur
- Superficielle

## Viscérale

- Splanchnique
- Sus-hépatique
- Mésentérique
- Pelvienne

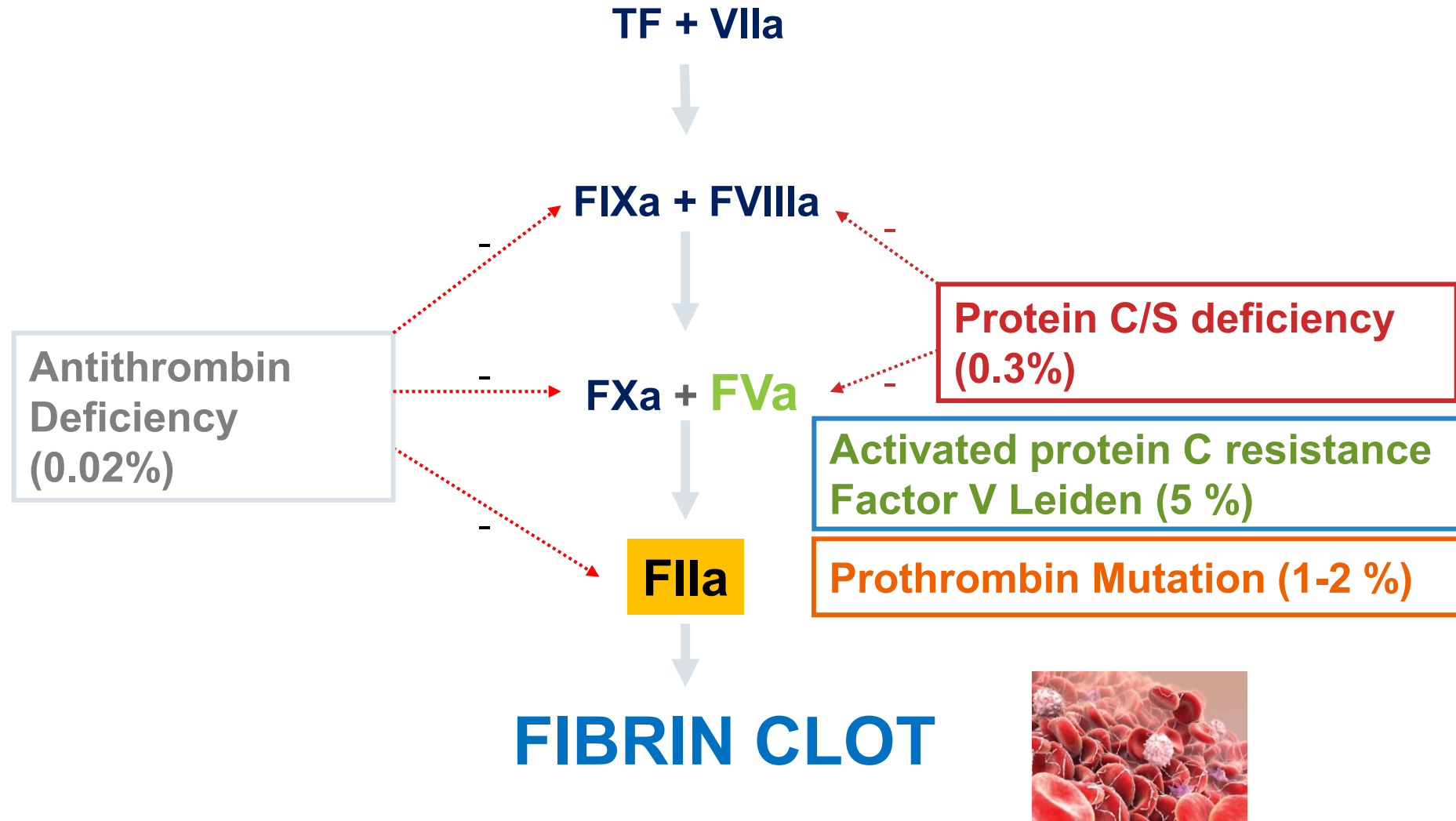
## Cérébrale

- Veines
- Sinus

## Oculaire

- Veine centrale
- Branches de la veine centrale

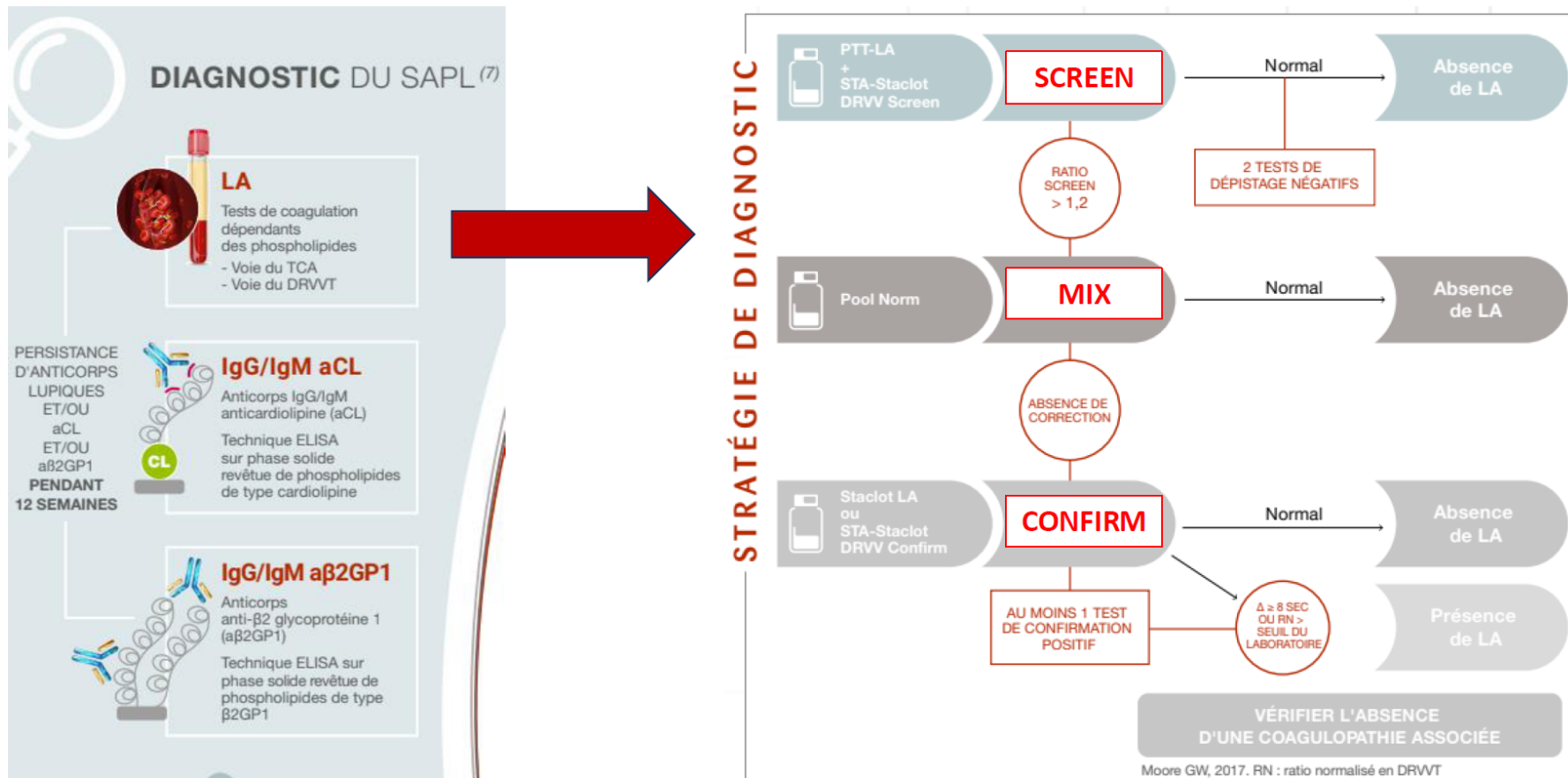
# THROMBOPHILIE HÉRÉDITAIRE



# Thrombophilie acquise - SaPL

Clinical domains and criteria	Weight	Weight	
<b>D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])</b>		<b>D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])</b>	
VTE with a high-risk VTE profile <sup>(c)</sup>	1	AT with a high-risk CVD profile <sup>(c)</sup>	2
VTE without a high-risk VTE profile <sup>(c)</sup>	3	AT without a high-risk CVD profile <sup>(c)</sup>	4
<b>D3. Microvascular</b>		<b>D4. Obstetric</b>	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>or</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>and</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one of more of the following)	5		
Livedoid vasculopathy (pathology <sup>(d)</sup> )			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology <sup>(d)</sup> )			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology <sup>(d)</sup> )			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
<b>D5. Cardiac Valve</b>		<b>D6. Hematology</b>	
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 <sup>9</sup> /L)	2
Vegetation	4		
Laboratory (aPL) domains and criteria <sup>(e)</sup>	Weight		
<b>D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])</b>		<b>D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein-I antibody [aβ<sub>2</sub>GPI] ELISA [persistent])</b>	
Positive LAC (single – one time)	1	Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or aβ <sub>2</sub> GPI)	1
Positive LAC (persistent)	5	Moderate positive (IgG) (aCL and/or aβ <sub>2</sub> GPI)	4
		High positive (IgG) (aCL <u>or</u> aβ <sub>2</sub> GPI)	5
		High positive (IgG) (aCL <u>and</u> aβ <sub>2</sub> GPI)	7

# SaPL – Aspect biologique



# SaPL – Aspect biologique (Limites)

---

➤ Des faux positifs et des faux négatifs peuvent survenir lors d'un événement thrombotique aigu et pendant la grossesse.

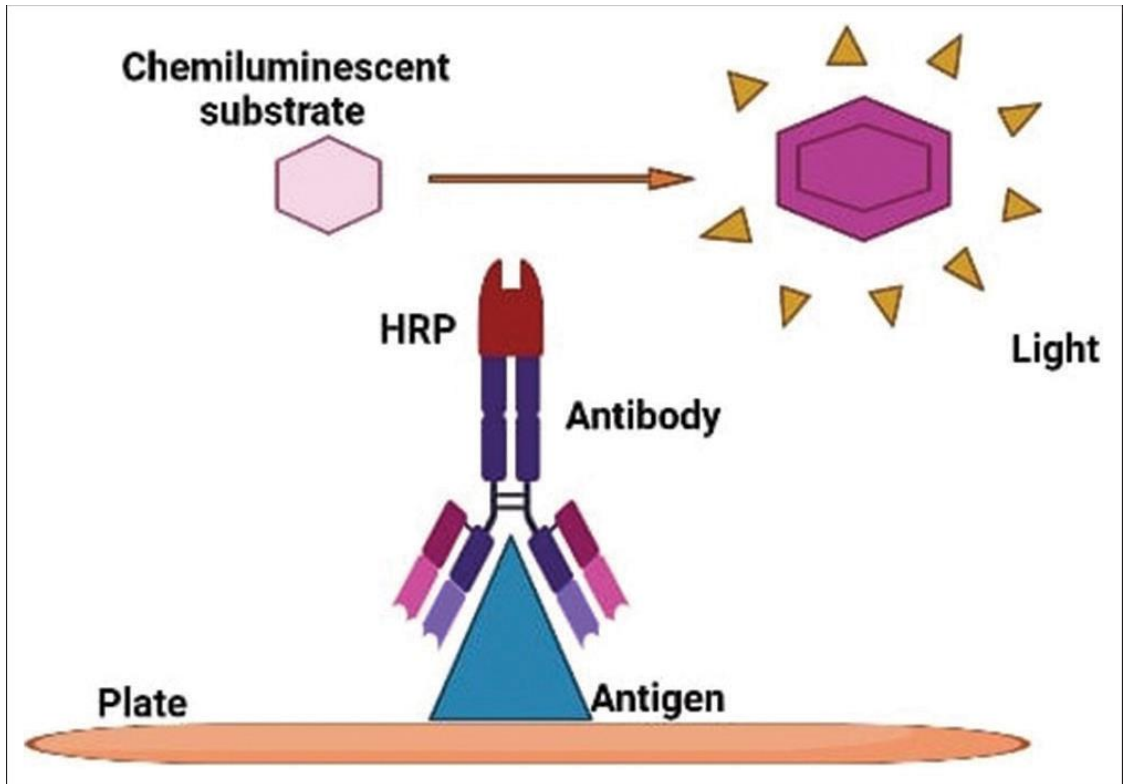
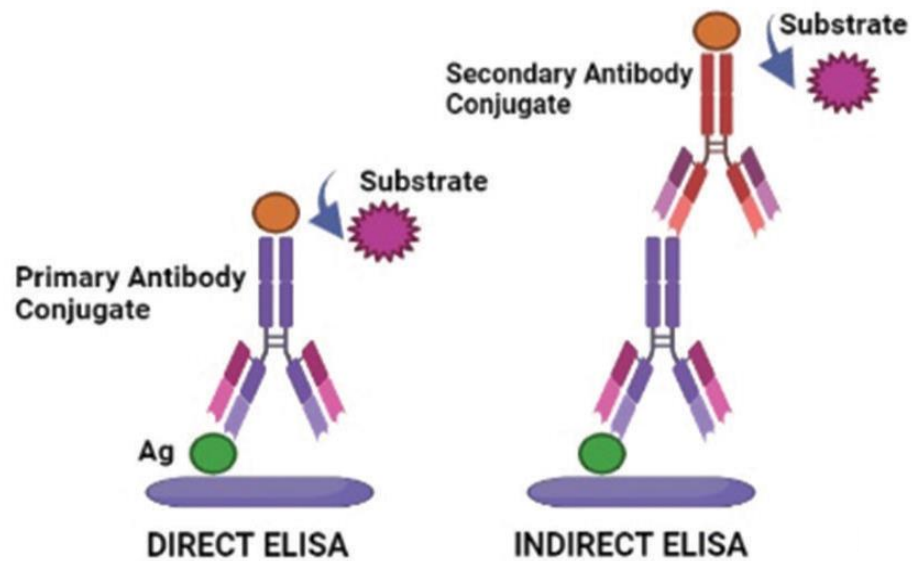
- Pendant la phase aiguë :  
Des taux élevés de FVIII raccourcissent le TCA (APTT) et la protéine C-réactive (CRP) peut interférer avec les phospholipides (PL) présents dans le réactif, prolongeant ainsi les tests de coagulation dépendants des phospholipides.
- L'intégration des informations sur le statut anticoagulant du patient dans la demande d'analyse est obligatoire.

# SaPL – Aspect biologique (Limites)

---

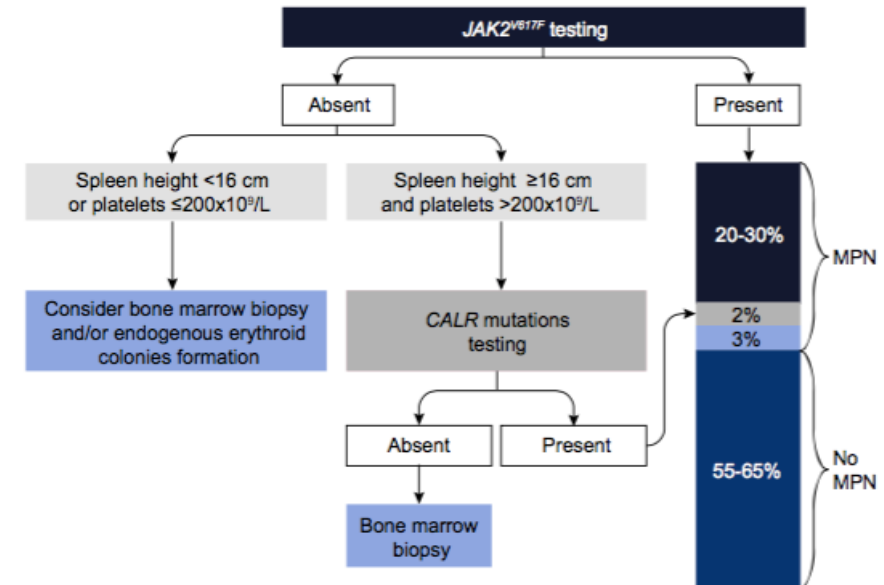
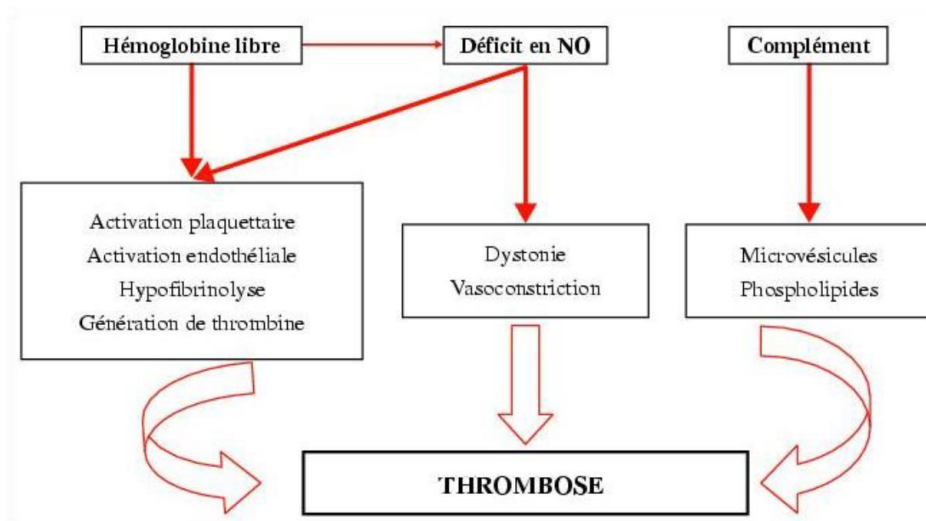
- Deux tests de screening nécessaires pour le LA → risque de sous-diagnostic jusqu'à 55 %
- Gestion de l'anticoagulation :
  - Élimination des DOACs (ou charbon) pour éviter les interférences
  - Faible sensibilité aux interférences de l'héparine (jusqu'à 1 anti-Xa IU/mL). DRVVT contiennent des neutralisants de l'héparine, neutralisant les héparines jusqu'à 1 UI anti-Xa/mL.
  - AVK (VKA) : 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'AVK. Si INR > 3, une dilution 1:1 du plasma du patient avec un plasma normal poolé peut être envisagée.
- Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt du "LA strength" dans la stratification du risque

# SaPL – Aspect biologique



# Thrombophilie acquise

- Il est suggéré de rechercher une PNH et un SMP en cas de thrombose dans un site inhabituel (cérébral ou digestif) non provoquée, **OU** en présence d'une numération sanguine anormale.



# Facteurs de risque d'une thrombose veineuse

	Thrombophilie majeure	Prévalence/ VTE	RR de thrombose	RR de récidence
Contraception	Déficit en AT	0,02% / 1%	15-50	2
	FVL homozygote	0,02% / <2%	10-25	1,2
Grossesse Post-Partum	Double			
	hétérozygote (FVL et FIIG20210A)	0,1% / <2%	10-30	1,0
Inflammation chronique	Déficit en protéine C	0,3% / 3%	6-15	1,6
	Déficit en protéine S	0,2% / 1%	5-10	1,2
	Thrombophilie mineure			
Thrombophilie héréditaire ou acquise	FVL hétérozygote	3-7% / 20%	3-5	1,3
	FIIG20210A	2-4% / 6%	2-3	1

# Risque relatif d'une thrombose veineuse

Risk facteur de risque	Risque relatif
<b>ATCD de thrombose</b>	<b>16-35 x</b>
Chirurgie	6-22 x
Cancer	6 x
Grossesse - post-partum	4-14 x
Immobilisation	13 x
Thrombophilie	2-50 x
<b>COC</b>	<b>3-4 x</b>
Traitement hormonal de substitution	3-4 x
Obésité, long vol, varices	2-4 x

# BILAN DE THROMBOPHILIE EN 2026

- Hemogramme – Groupe sanguin
- aPTT, INR, PT
- Fibrinogène
- Antithrombine
- Protéine C/S
- APC resistance, then genetic analysis
- Mutation prothrombin G20210A
- aPL

- Bilan à ne pas répéter
- Pas de bilan en aigu
- Attention au bilan sous anticoagulation
- DOAC stop pour le LA
- **Ne pas surestimer les implications!**

# Timing du screening

---

- Pas durant l'évènement aigu
- A la fin du traitement aigu
- Pas sous traitement:
  - AVK stoppé pendant 2-4 semaines
  - HNF stoppé depuis 24h
  - Sous HBPM, si pas de surdosage (anti-Xa <1 UI/ml)
  - Sous AOD : AT (en fonction du réactif), PC et PS activités surestimés (interférence). Faire PS libre et PC chromogénique, risque possible de passer à côté de certains déficits rares.

# Timing du screening

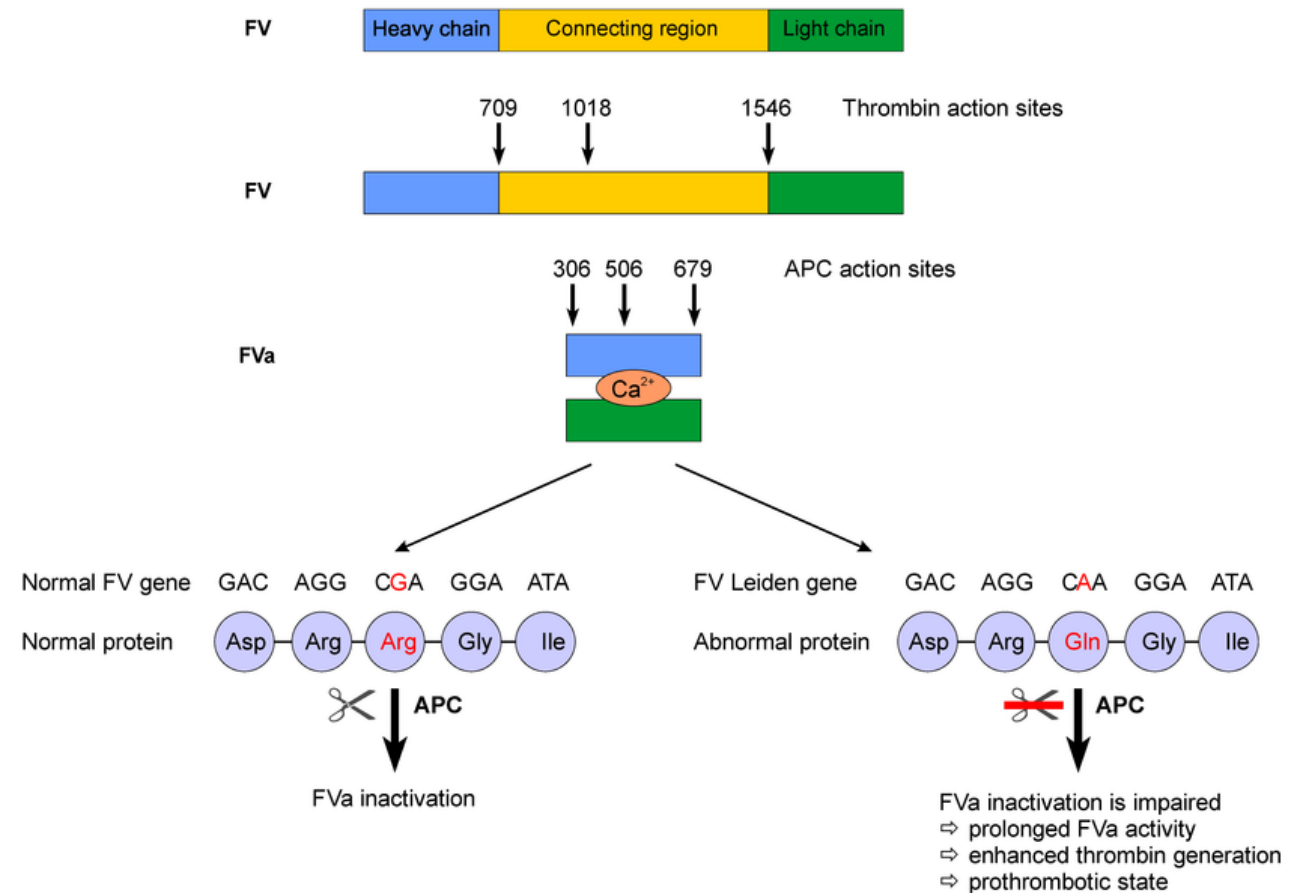
Tests d'hémostase	Dabigatran éxétilate	Rivaroxaban	Apixaban
TQ/TP	↗ * / ↗ *	↗ * / ↗ *	N ou ↗ *
TCA	↗ *	↗ *	↗ *
Fibrinogène	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗
Temps de thrombine	↗	N	N
Facteurs de la coagulation	↗	↗	↗
D-dimères	N**	N**	N**
PDF	N	N	N
AT	N si dosage basé sur activité anti-Xa ↗ si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa
dRVVT	↗	↗	↗
PCa (activité anticoagulante)	↗	↗	↗
PCa (activité amidolytique)	N	N	N
PS	↗	↗	↗
PS libre	N	N	N
RPCA	↗	↗	↗
Mutation FV Q506	N	N	N
Mutation IIa 20210A	N	N	N
Anticorps anticardiolipine	N	N	N
Anticorps anti-bêta2GPI	N	N	N

\*Sensibilité dépendante du réactif \*\*La mesure immunologique des D-dimères n'est pas perturbée mais elle peut être diminuée par la prise d'ADN comme

# Mutation Leiden du facteur Leiden

## ➤ Prévalence :

- White 5.3%
- Hispanic 2.2%
- Native 1.2%
- African 1.2%
- Asian 0.45%



# APC resistance

---

- Test basé sur le TCA (PTT) avec et sans APC
  - En cas de résistance à l'APC, il n'y a pas d'allongement du TCA en présence d'APC.
  - Limites : non spécifique du facteur V Leiden (déficit en protéine S, augmentation du facteur VIII, cancer), non interprétable chez les patients sous anticoagulants, sous contraception orale ou pendant la grossesse.
- Analyse moléculaire – RT-PCR
  - Ne détecte pas d'autres mutations pouvant entraîner une résistance à l'APC
  - Facteur V Cambridge/Facteur V Hong-Kong

# Mutation de la prothrombine G20210A

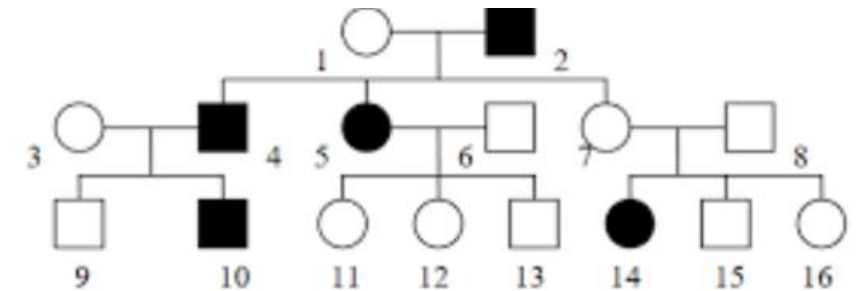
---

- Prévalence : 2 %
- Mutation ponctuelle avec gain de fonction
  - Augmentation de l'activité de la prothrombine
  - Augmentation de l'antigène de la prothrombine
- Diagnostic : Test génétique

# Vignette clinique 1

---

- Homme 35 ans
- Aucun antécédent médical, pas de traitement
- Pas de facteur favorisant retrouvé
- Aux urgences :
  - Douleur thoracique basithoracique droite
  - Dyspnée d'apparition brutale
- Examen clinique :
  - FR 26/min – FC 110/min – SpO<sub>2</sub> 92 % AA – TA 120/75 mmHg
- Examens complémentaires :
  - D-dimères positifs
  - Angio-scanner thoracique : EP segmentaire bilatérale



# Faut il faire un bilan ?

➤ GFTH 2022: Il est proposé après un ETE veineux proximal et spontané ou provoqué par un facteur déclenchant mineur (ou chez la femme dans un contexte hormonal), de ne prescrire systématiquement un bilan de thrombophilie constitutionnelle que chez les patients âgés de moins de 50 ans

➤ ASH 2023

Table 1. Synopsis of the recommendations

Recommendation (R) no.	Population	Recommendation
Patients with symptomatic VTE		
R1	Unprovoked VTE	Do not test for thrombophilia

Bilan	Résultats
ATIII (antigène)	> 80%
Protéine C (activité)	> 70%
Protéine S (libre/tot)	> 70%
FVL	négatif
Mutation 20210G>A	négatif
aPL	Triple négatif

# Antithrombine

---

- Inhibiteur de sérine protéase : serpine
- Synthétisé par le foie
- Inhibiteur de la coagulation : **FXa+++**, **FIIa**, FIXa, FXIa et FXIIa
- > 350 mutations de **SERPINC1**
- Autosomique dominant - Pénétrance élevée
- 1<sup>er</sup> METV vers 30-45 ans
- Prévalence : 0,02 à 0,2%, mais +/- 1% des patients avec TVP

# Antithrombine

---

- Corrélation entre le taux de l'ATIII et le risque thrombotique
- Deux études cas-témoins de 1 401 patients et 952 patients ayant présenté un 1er épisode de MTEV
- OR comparativement à des sujets avec un taux d'AT > 100 % était:
  - 2,00 (IC 95 % : 1,44- 2,78) pour des taux d'AT compris entre 76 et 85 %
  - 4,77 (IC 95 % : 1,93-11,83) pour des taux entre 61 et 75 %
  - 7,74 (IC 95 % : 1,59-37,7) pour des taux entre 45 et 60 %.

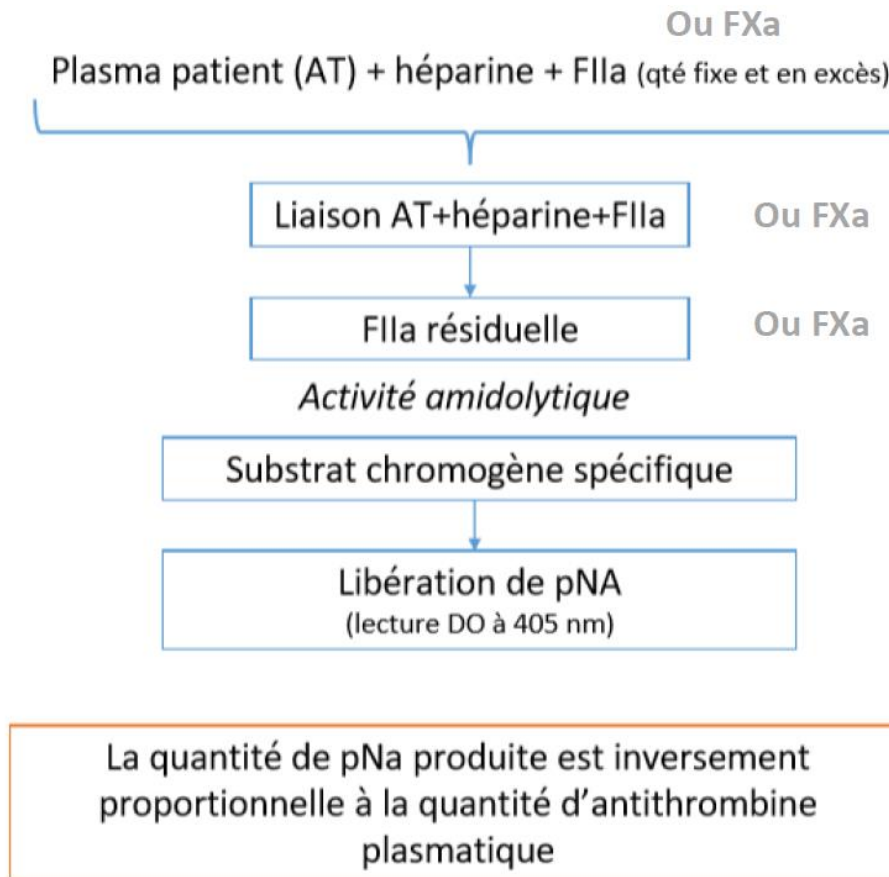
# Antithrombine - classification

---

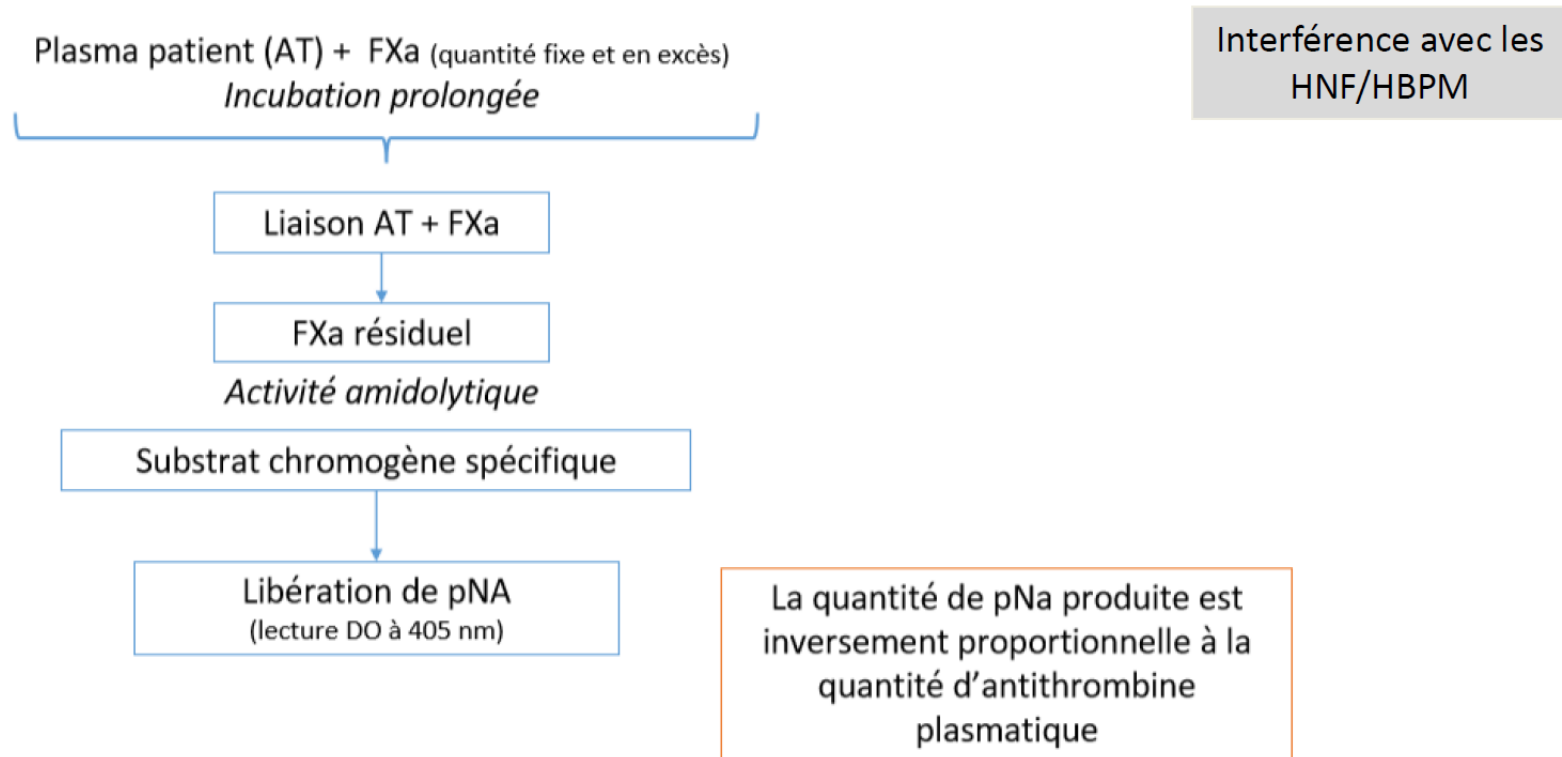
**Tableau I. Les différents types de déficits en inhibiteurs de la coagulation**

Déficits en antithrombine	Type I	Type IIRS	Type IIHBS	Type IIPE
Activité cofacteur de l'héparine	↓	↓	↓	« limite »
Activité progressive	↓	↓	N	« limite »
Antigène	↓	N	N	« limite »

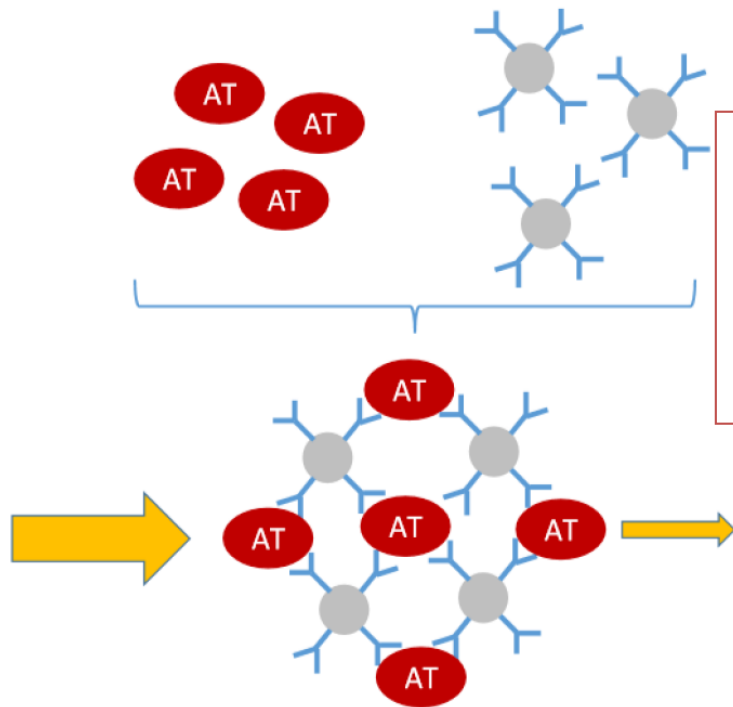
# Antithrombine : activité cofacteur de l'héparine



# Antithrombine : activité progressive de l'ATIII



# Antithrombine – Test immunologique



- Technique immunologique (immunoturbidimétrique)
- ↑ turbidimétrie d'une suspension de microparticules de latex en relation avec la fixation de l'AT du plasma à tester sur des microsphères de latex porteuses d'Ac spécifiques

# Antithrombine - Intérêt du génotypage ?

---

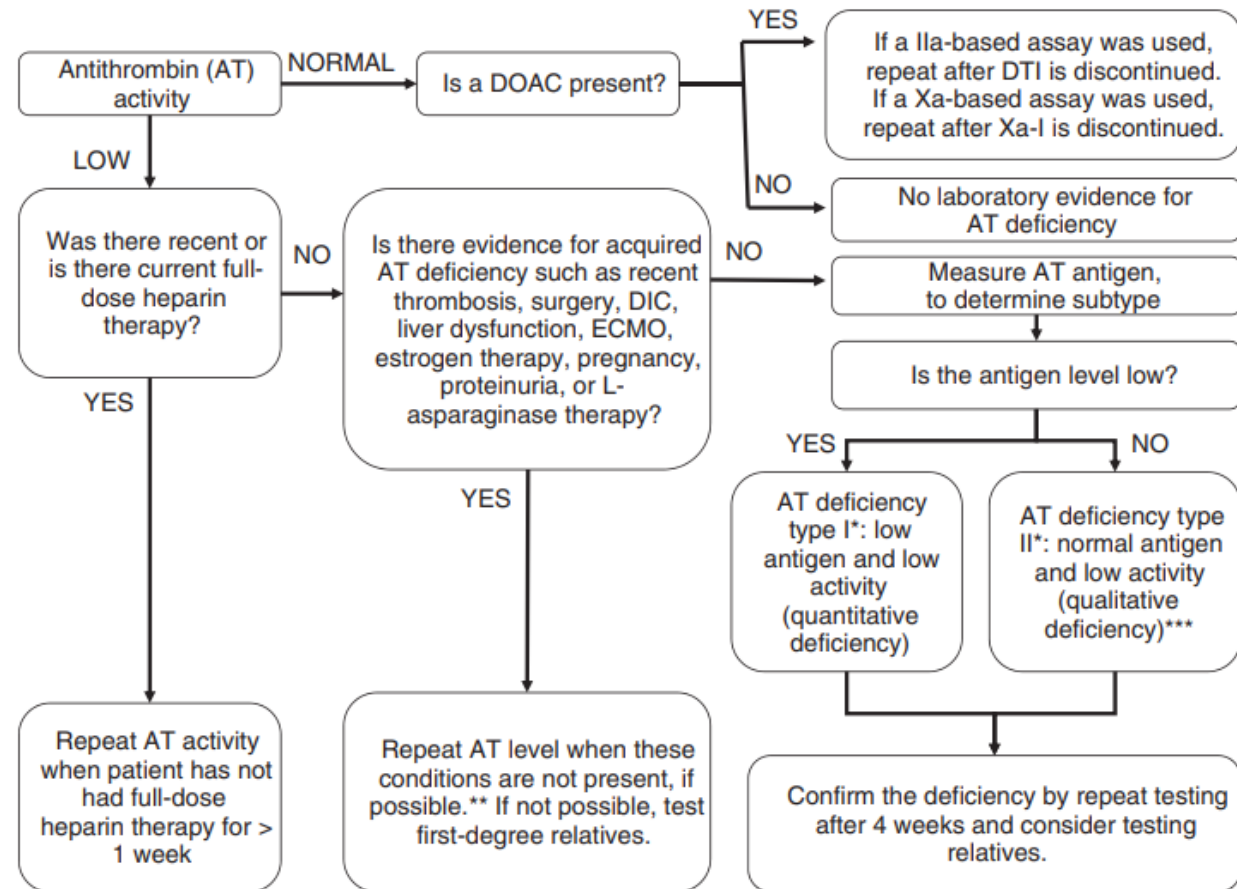
- Grande hétérogénéité dans les dosages
- Type II présente une grande hétérogénéité
  - Phénotypes cliniques parfois plus sévères que les types I par effet dominant négatif
  - Certaines mutations ont un effet modéré sur le plan fonctionnel et qui sont des facteurs de risque moins sévères de thrombose comme variant Cambridge II.
- Moins de risque lié au type 2 HBS – Mais attention à l'hétérogénéité (variant Budapest)

# Antithrombin - Causes acquires

**TABLE 1** A, Acquired causes of low antithrombin. B, Interfering anticoagulants. C, Additional Pre-analytical variables

Condition	Comment
<b>A</b>	
Liver dysfunction	Decreased hepatic synthesis of coagulation proteins. Protein C has a shorter half-life, and therefore protein C is usually also decreased. Ultimately, protein S also becomes decreased.
Consumption	Antithrombin, protein C, and protein S are consumed during clotting. In that case, usually protein C and protein S are also low. Examples: surgery, thrombosis, DIC, acute myeloid leukemia, pre-eclampsia, clotting of sample during collection or transport.
L-asparaginase	Decreases antithrombin, protein C, and protein S probably by decreasing hepatic synthesis. <sup>32</sup>
Proteinuria	Antithrombin is lost in protein-losing conditions such as nephrotic syndrome.
Estrogen therapy, Pregnancy	More often decreases protein S, but occasionally, antithrombin can also be decreased. <sup>33</sup>
Heparin	Full-dose heparin <sup>34</sup> or low-molecular weight heparin can cause mild decreases in antithrombin (up to 30%) within a few days, due to clearance. Usually antithrombin levels < 70 IU/dL are not due to heparin alone.
Active Crohn's, ulcerative colitis	Decreased antithrombin, protein C, and protein S was common in patients with active Crohn's or ulcerative colitis compared to healthy controls or those in remission. <sup>35</sup>
Poor nutrition	Due to decreased availability of protein for hepatic synthesis of (coagulation) proteins.
Dilutional effects	Haemodialysis, plasmapheresis, cardiopulmonary bypass.
Chylothorax	Loss of antithrombin in chylothorax after pediatric cardiac surgery. <sup>36</sup>
<b>B</b>	
Direct thrombin inhibitor: Argatroban <sup>37</sup> Bivalirudin Dabigatran <sup>38</sup>	Falsely elevates Ila-based but not Xa-based results. A thrombin time can detect direct thrombin inhibitors, if needed.
Xa Inhibitor: Edoxaban <sup>39</sup> Rivaroxaban <sup>39</sup> Apixaban <sup>39</sup>	Falsely elevates Xa-based but not Ila-based results. Betrixaban did not affect either method. <sup>40</sup> An anti-Xa assay can detect direct Xa inhibitors, if needed.
<b>C</b>	
Serum or clotted specimens must not be tested because activity will be low (antigen levels are normal). <sup>41</sup> Falsely low levels have been observed in samples stored in self-defrosting freezers even if for a short time. Other types of impaired sample integrity (eg, partial thawing during transport) should also be avoided as for all coagulation specimens. <sup>41</sup> Follow manufacturer's instructions regarding hemolyzed, lipemic, and icteric specimens	

# Antithrombine



# Vignette clinique 2

- Femme, 17 ans
- Aucun antécédent personnel ni familial de maladie thromboembolique veineuse
- Sous pilule oestro-progestative depuis 2 ans
- Bonne tolérance, pas d'autre facteur de risque connu
  
- Contexte :
- Réalisation d'un bilan de thrombophilie dans le but de vérifier la possibilité de poursuivre la contraception hormonale en toute sécurité.

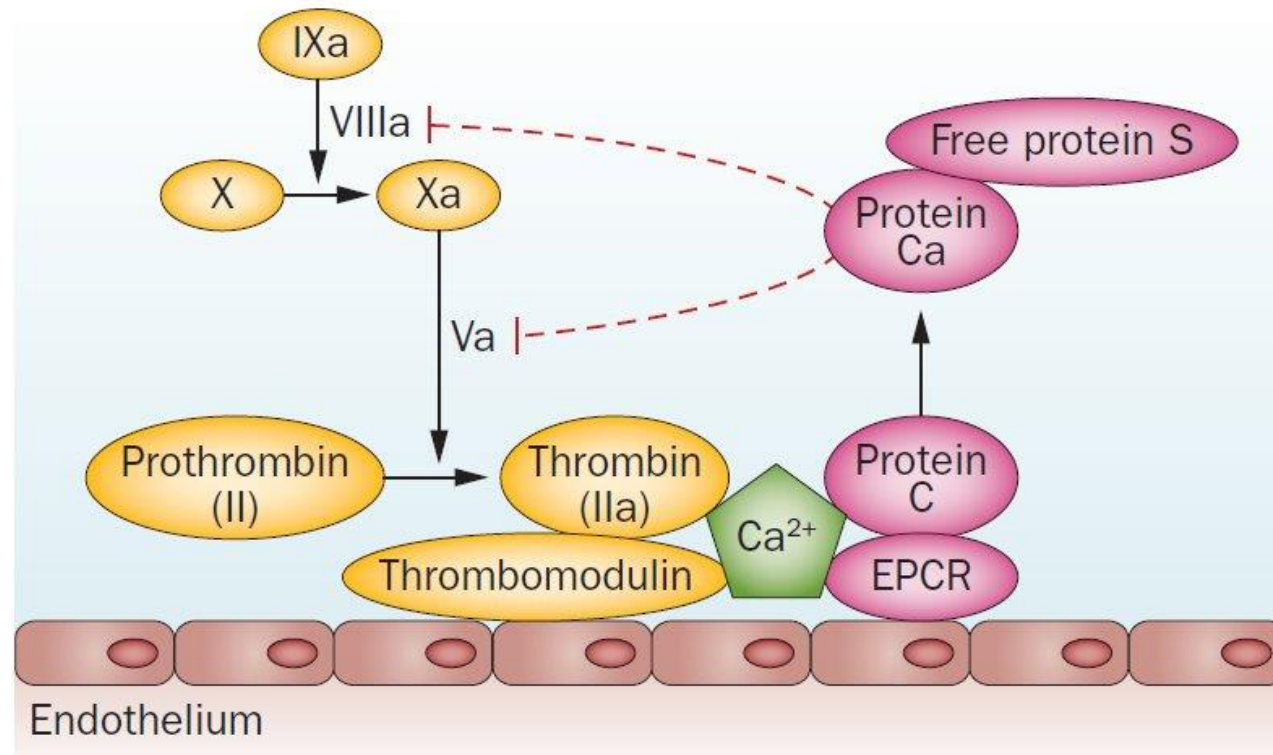
Bilan	Résultats
ATIII (activité)	> 80%
Protéine C (activité)	<b>55 %</b>
Protéine S (antigène)	<b>45 %</b>
FVL	négatif
Mutation 20210G>A	négatif
aPL	Triple négatif

# Protéine C

- Synthétisée par le foie, vitamine K dépendante
- Activée par la thrombine
- Protéine C activée/Protéine S inhibe Fva et FVIIIa.
- 200 mutations du gène PROC/ 2q13-q14

- Autosomique dominant
- Pénétrance faible
- Rare: 0,2% de la pop. Générale
- 3% des patients avec TVP
- Homozygote : purpura fulminans néonatal

# Protéine C- Mécanisme d'action

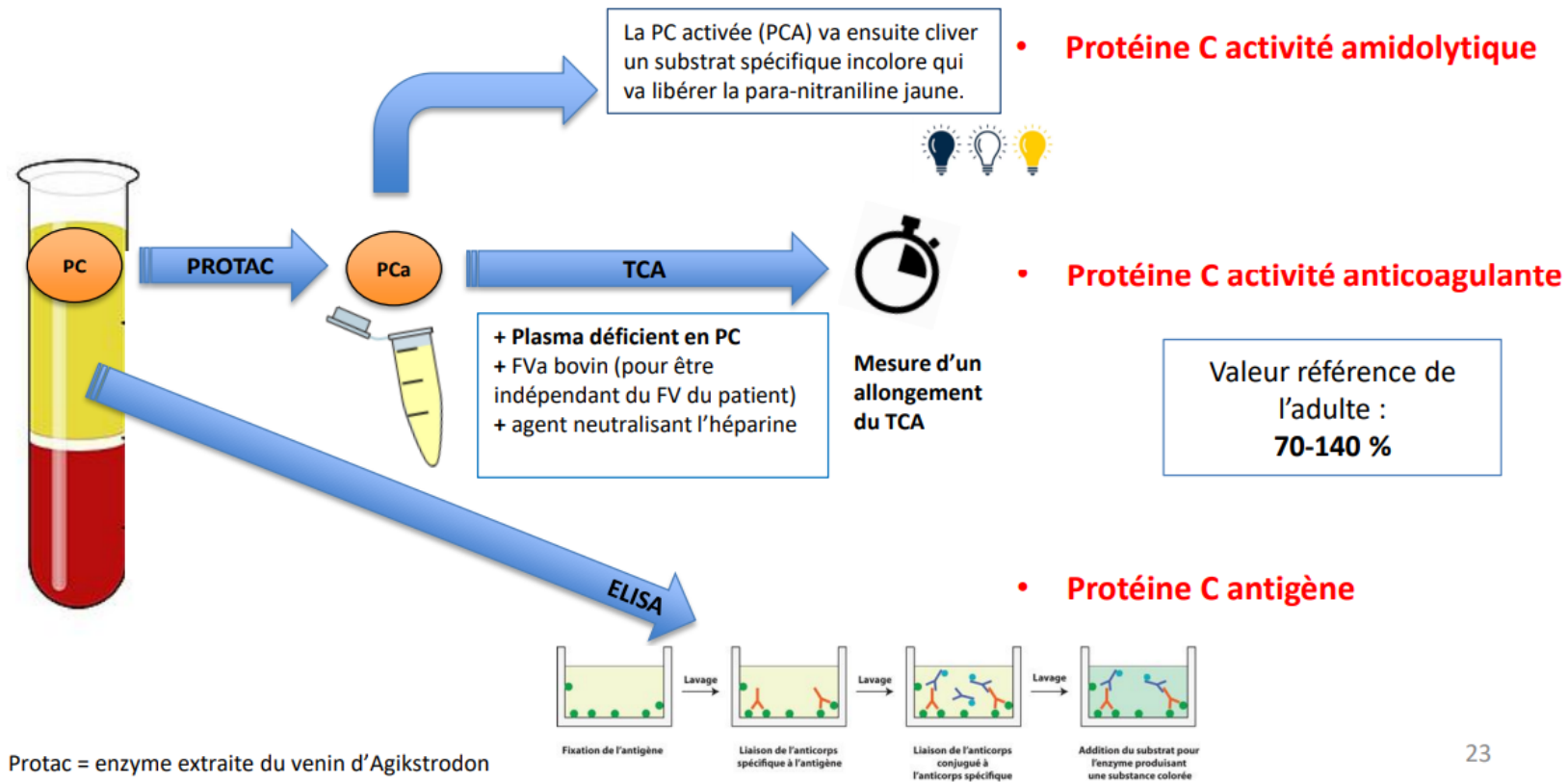


# Protéine C – Sous-types

---

	Type I	Type II	
		AC	AM
Antigène (%)	< 70	70-130	70-130
Activité amidolytique (%)	< 70	70-130	< 70
Activité anticoagulante (%)	< 70	< 70	< 70

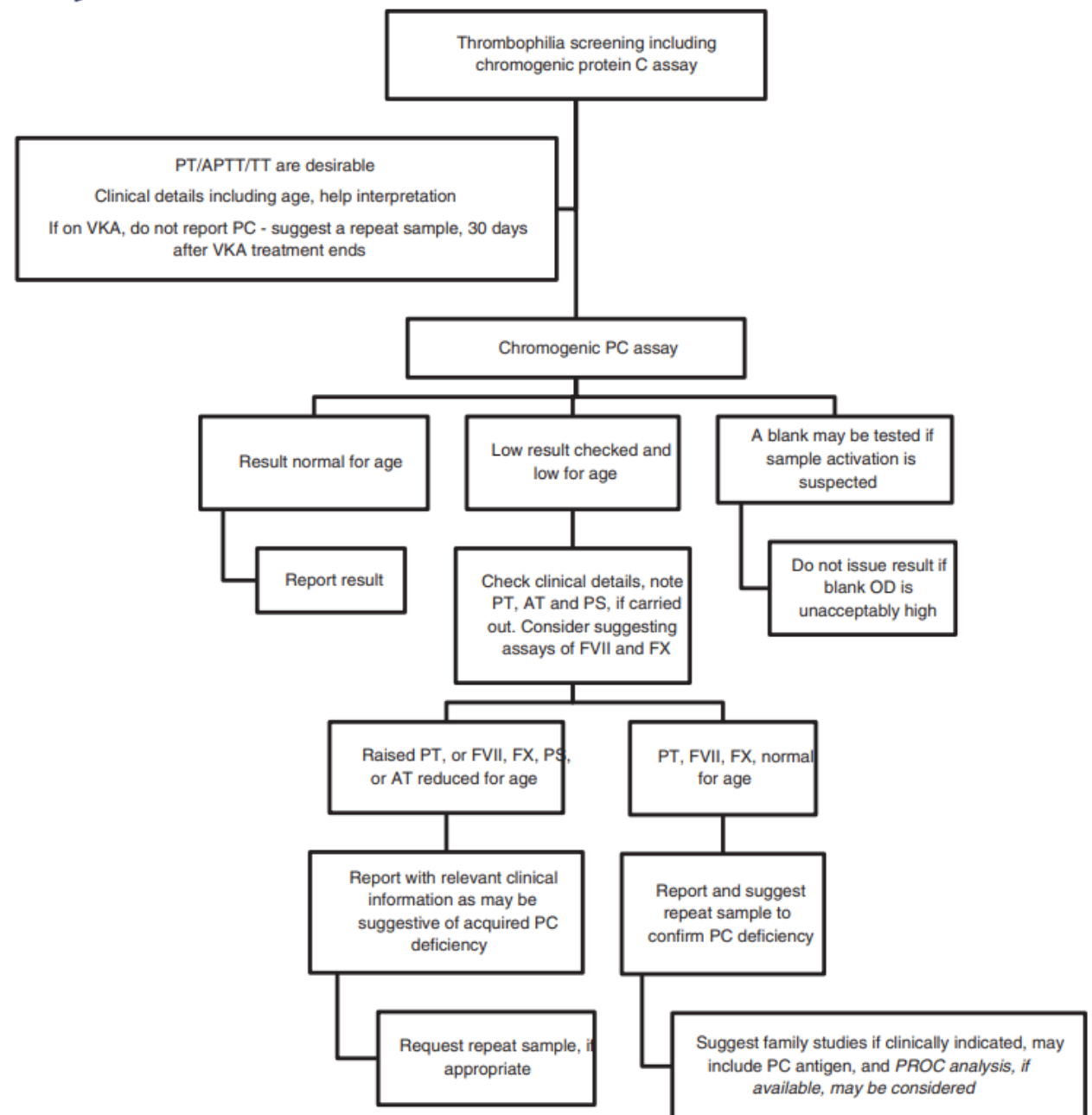
# Protéine C – Tests biologiques



# Protéine C - limites

Protein C assays and classification according to assay results					
Assay type and characteristics		Type 1 deficiency	Type 2 deficiency		Risk from interferences
			Subtype 2a	Subtype 2b	
Chromogenic Detects enzymatic cleavage of a small synthetic substrate	Venom	✓	✓	✗	Activated samples, HIL
Clotting-based Detects cleavage of FV and FVIII (Venom-APTT) or FV (Venom-RVV); both require co-factors, including PL, Ca <sup>2+</sup> , PS	Venom-APTT	✓	✓	✓	Activated samples, LA, high FVIII, APC-R, DOAC, high level of heparin/low molecular weight heparin, HIL
	Venom-RVV	✓	✓	✓	Activated samples, LA, APC-R, DOAC, high level of heparin/low molecular weight heparin, HIL
Antigen	RID/IE	✓	✗	✗	EDTA required in IE
Quantitative assay, does not detect PC function	ELISA ELFA	✓	✗	✗	Nonspecific binding, HIL

# Protéine C – Algorithme diagnostic



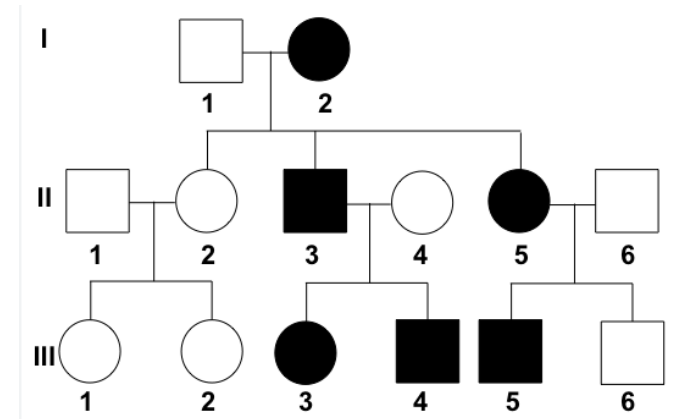
# Protéine C- Apport de la génétique

---

- Plus douteux
- Peut faciliter le diagnostic
- Pas de corrélation satisfaisante entre le phénotype thrombotique et le génotype PROC

# Vignette clinique 3

- Femme, 28 ans, surpoids
- Aucun antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse
- Contre-indication à la pilule oestro-progestative
- Antécédents familiaux au premier degré positifs (père, frère)
- Bilan de thrombophilie paternel : déficit en protéine S
- Motif : Évaluation avant une grossesse



Bilan	Résultats
Protéine S (forme libre)	65 %
Protéine S (totale)	75 %

# Protéine S

- Synthétisée par le foie +++
- Vitamine K dépendante
- Forme libre et liée à C4bP (40/60%)
- Cofacteur de la PC => inhibe FVa et FVIIIa
- > 200 mutations du PROS1/ 3q11.2

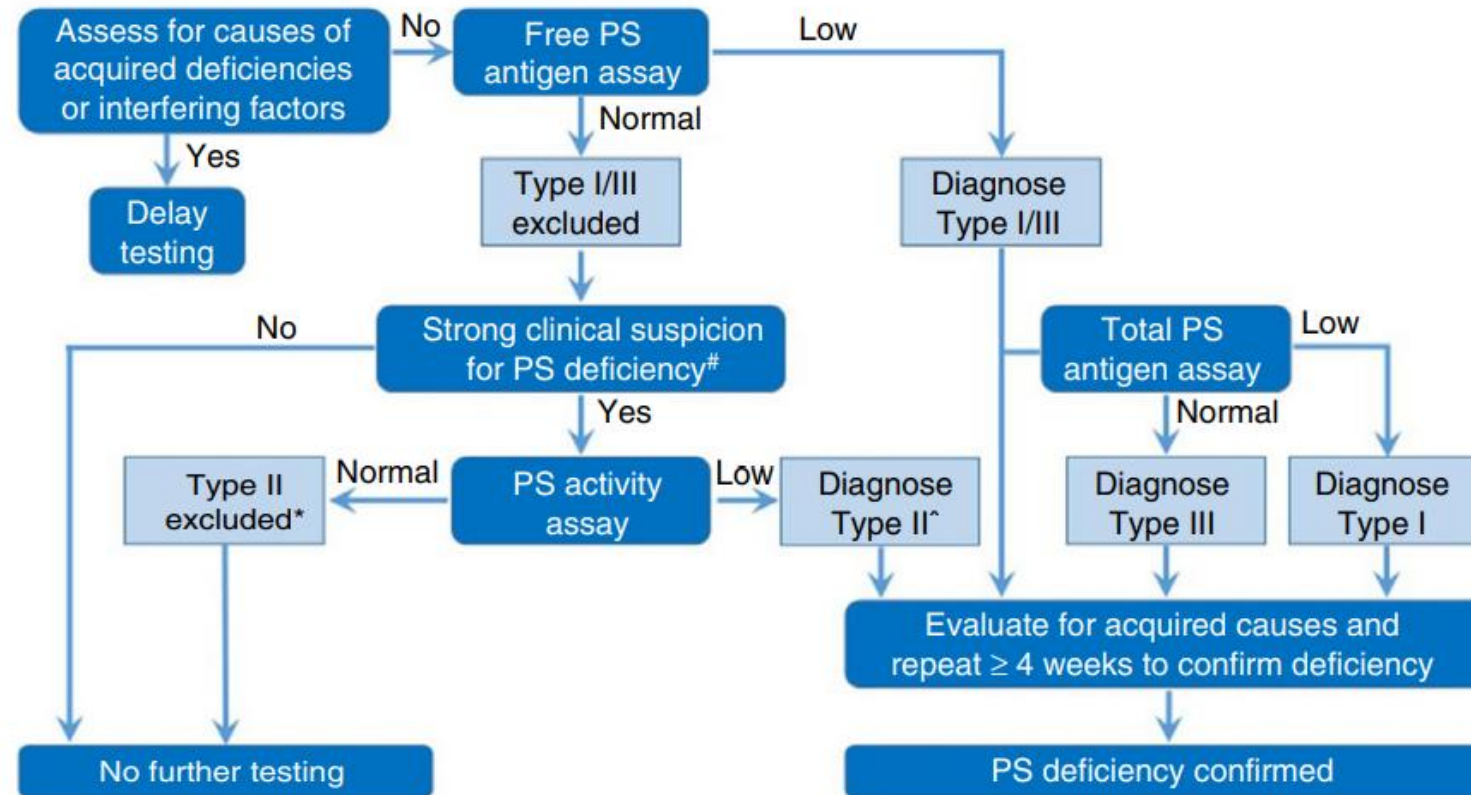
- Autosomique dominant
- Rare, 0,03 à 0,1% de la pop
- 2% des patients avec TVP
- Hétérozygote, RRx 5-10
- Homozygote : purpura fulminans néonatal

# Protéine S

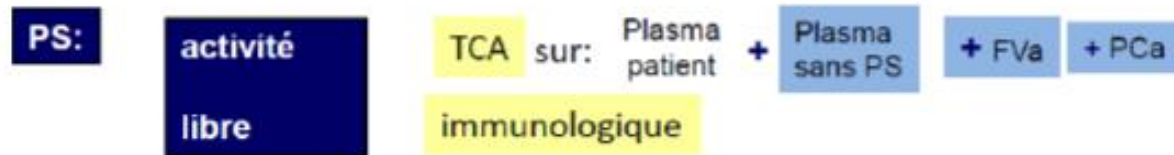
---

Plasma Phenotype	PS Antigen		PS Activity
	Total	Free	APC cofactor
Type I	↓	↓	↓
Type II	N	N	↓
Type III	N	↓	↓

# Protéine S



# Protéine S



Val référence adulte: H >60% F <50ans: >50% F>50 ans >55%

Possible Interferences	Activity Assays	Antigen Assays
Lupus anticoagulants	May falsely elevate results	Not influenced
Elevated Factor VIII	May falsely decrease results in APTT-based assays	Not influenced
Factor V Leiden	May falsely decrease results	Not influenced
Direct thrombin inhibitors	May falsely elevate results	Not influenced
Direct factor Xa inhibitors	May falsely elevate results	Not influenced
Heparin	May interfere; most assay kits contain heparin inhibitors (check effective level in specific kit)	Not influenced
Improper processing	May falsely decrease results	May falsely decrease results
Incorrect specimen	May falsely diagnose deficiency	May falsely diagnose deficiency
Protein C deficiency	May falsely decrease results (only in assays where endogenous PC is activated)	Not influenced

# Causes acquises – PS/PC

---



Atteinte hépatique

AVK ou hypovitaminose K

Phase aiguë la thrombose

CIVD

Syndrome néphrotique

Grossesse

Oestroprogestatifs

Auto-anticorps

Atteinte hépatique

AVK ou hypovitaminose K

Phase aiguë la thrombose

CIVD

Syndrome néphrotique

Auto-anticorps

# Quoi d'autre rechercher

---

## THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Partial *F8* gene duplication (factor VIII Padua) associated with high factor VIII levels and familial thrombophilia

- Homocystéine/MTHFR: 2 études ont permis d'infirmier l'impact
  - Une étude montre qu'après une vitaminothérapie et correction de l'hyperhomocystéine. Il n'y avait aucune influence sur le risque de récurrence.
  - Mega follow up study (2210 patients). Pas d'association avec le risque de récurrence

# Quoi d'autre rechercher

---

- TFPI: données contradictoires sur l'association entre un taux bas et la récurrence
- TAFI: données contradictoires
- Antithrombine Cambridge II: taux normal par dosage classique
- Protéine S Heerlen : taux normal par dosage classique
- Mutation facteurs V Hong Kong et Cambridge
- Polymorphisme C46T du facteur XII : association avec le risque de thrombose cérébrale
- Le polymorphisme Val34Leu du facteur XIII
- Ces polymorphismes situés dans la région promotrice du gène PAI-1

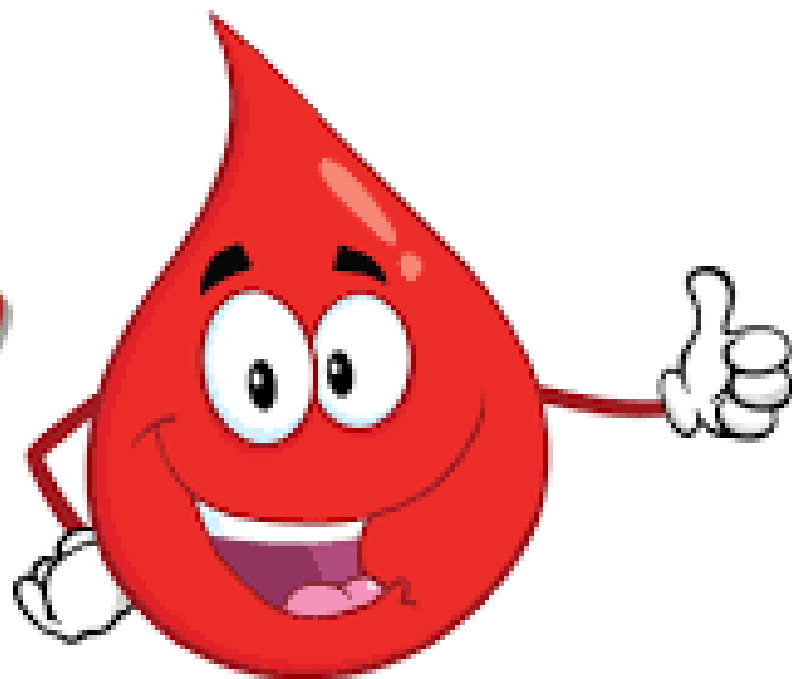
# Quoi d'autre rechercher

---

- TFPI: données contradictoires sur l'association entre un taux bas et la récurrence
- TAFI: données contradictoires
- Antithrombine Cambridge II: taux normal par dosage classique
- Protéine S Heerlen : taux normal par dosage classique
- Mutation facteurs V Hong Kong et Cambridge
- Polymorphisme C46T du facteur XII : association avec le risque de thrombose cérébrale
- Le polymorphisme Val34Leu du facteur XIII
- Ces polymorphismes situés dans la région promotrice du gène PAI-1

➔ Il est proposé en cas de thromboses familiales documentées (avec au moins 3 apparentés de 1er degré atteints) et si le bilan de thrombophilie initial est négatif, de discuter la recherche avec un centre expert d'autres facteurs génétiques de risque par des analyses génomiques spécialisées.

*Thank  
You!*



# Références

---

- Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH
- Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH
- Prescribing and performing a biological assessment for thrombophilia: GFHT 2022 proposals. Part I: clinical aspects and prescription in classic venous thromboembolic disease
- Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH