

❖ THROMBOINCODE

Test personnalisé de l'évaluation des
risques de **THROMBOSE**



THROMBOSE

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Thrombose :

Altération de l'hémostase qui aboutit à la formation d'un caillot pouvant obstruer complètement un vaisseau sanguin .

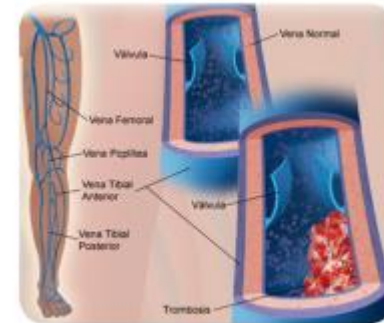
La **thrombose** affecte :

- les artères
- les veines : maladie thromboembolique veineuse (TEV)

➔ *Embolie pulmonaire (EP)*



➔ *Thrombose veineuse profonde (TVP)*



Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

EPIDEMIOLOGIE

Maladie thromboembolique veineuse

0,3% de la population Américaine et Européenne développe chaque année une maladie thromboembolique veineuse

	POPULATION	CAS/AN	INCIDENCE	MORTALITÉ	COMPLICATIONS	IMPACT ÉCONOMIQUE/AN
USA	310 MM	0,91 MM	0,3%	32%	37%	1,500 MM USD
EU	501 MM	1,5 MM	0,3%	36%	Nc	3,000 MM €

EP : 434 000
MTV : 684 000

543 000 morts

1. Cohen AT et al. Thromb Haemost 2007; 98:756-764
2. Oger E et al. Thromb Haemost 2000; 84(6):1125

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

CAUSES

Maladie thromboembolique veineuse

- Thrombophilie
- Cancer
- Grossesse
- Syndrome de l'intestin irritable
- Sepsis
- Médicaments
- Traumatisme ou chirurgie
- Syndrome néphrotique

HYPERCOAGULABILITÉ

- Immobilité ou paralysie
- Obstruction veineuse (tumeur, obésité, grossesse)
- Insuffisance veineuse

STASE DU FLUX SANGUIN

- Traumatisme ou chirurgie
- Médicaments
- Cathéters
- Valvulopathie cardiaque

LÉSION DE L'ENDOTHÉLIUM

THROMBOPHILIE

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

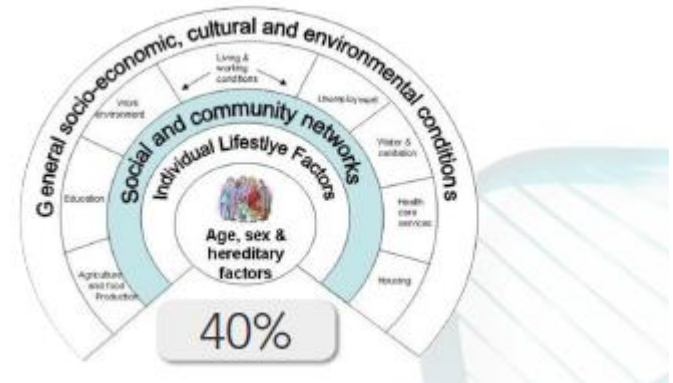
Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

- La thrombophilie héréditaire est une cause **génétique** de la maladie thromboembolique veineuse. Elle est basée sur des mutations génétiques et des polymorphismes.
- Selon une étude du GAIT-3, les facteurs génétiques pourraient expliquer **60%** de l'éthiologie de la thrombose.



- Un tiers des patients ayant une thrombophilie congénitale ont leur premier épisode de maladie thromboembolique veineuse avec un facteur de risque acquis.
- Avec de la prévention, nous pourrions éviter beaucoup de cas.

THROMBOPHILIE

Description pathologie

Description produit

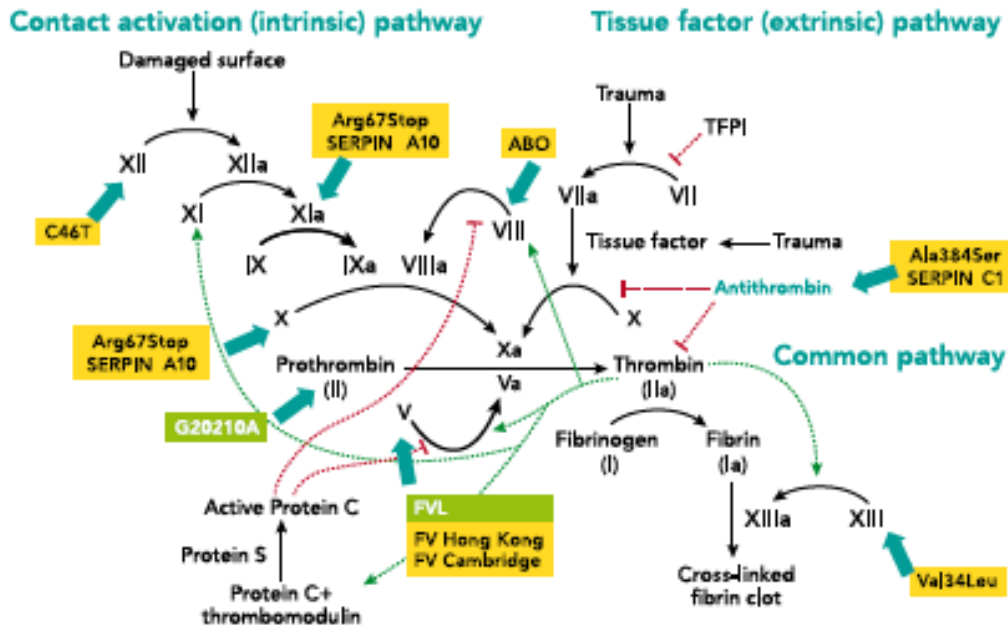
Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie



Thrombophilia panel

Plasma: AT, Prot C, Prot S, APS, FVIII, APS panel, Hcy

Genetic: G20210, FV Leiden

INTRODUCTION

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

- Prévalence de la maladie thromboembolique (MTE) dans les pays occidentaux est d'environ 0,3% ¹
- Le risque de rechute après 10 ans est de 30% ²
- La part de la génétique dans tout événement thromboembolique est de 60% ³
- Identifier les patients à risque pourrait réduire l'incidence et les complications de maladie thromboembolique veineuse (MTV)

1. Naess IA et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(4):692-9.

2. Heit JA et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001; 86(1):452-63

3. Souto JC et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factor: The GAIT study. *Am J. Hum. Genet* 2000; 67:1452-1459.

INTRODUCTION

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

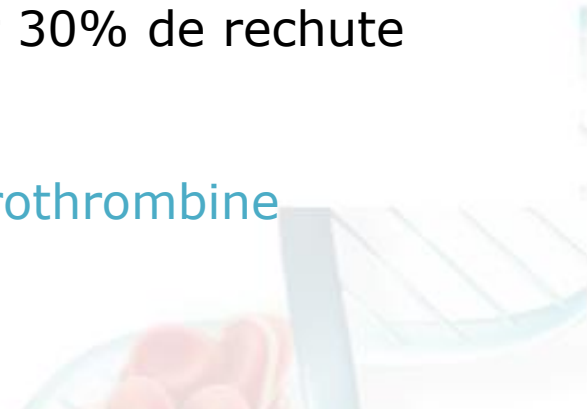
Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Cherchez vous une cause génétique après un événement thromboembolique?

- Non
 - Cependant, cause pouvant expliquer 30% de rechute
- Oui, Facteur V Leiden et Facteur II Prothrombine
 - Le dosage est disponible
 - Le dosage est en place
 - Le dosage est remboursé



INTRODUCTION

Exemple : Espagne

Incidence des accidents TE : 110 000 cas par an



70 000 tests par an (Facteur V Leiden/Facteur II)



Beaucoup de place restante pour des tests de thrombophilie

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Qu'est ce que THROMBOINCODE ?

Thrombo inCode intègre automatiquement dans un seul outil :

- Un **panel** de 12 variants génétiques de prédisposition à un événement thrombotique
- Un **algorithme** qui calcule un score de risque de thrombose basé sur des données cliniques et génétiques
- Une **synthèse** des recommandations individualisées

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Quel est l'apport du THROMBOINCODE ?

Patient avec/à risque d'événement thromboembolique (TE)

Cause génétique
d'événement
thromboembolique?



12 variants (7 gènes)

Score de risque (en %)
de souffrir d'un autre
événement TE ?



Algorithme

Comment gérer le
risque ?
Enquête familiale ?



Recommandations

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

PANEL GENETIQUE

1

VARIANT	GENE/PROTEIN	PREVALENCE IN VT PATIENTS	RELATIVE RISK ^(*) OF VT
Arg506Gln (FV Leiden)	Factor V (FV)	15-25%	5
G20210A	Factor II	6-16%	2-3
46C>T	Factor XII	6% ^(#)	5
rs8176719	ABO group (A1 carriers)	nd	2-4 (+ FV Leiden: 4-23)
rs7853989			
rs8176743			
rs8176750			
Arg67Stop	Serpin A10	4.4%	3.3
Ala384Ser (Cambridge II)	Serpin C1	1.7%	10
Arg306Thr (FV Cambridge)	Factor V (FV)	nd	nd
Arg306Gly (FV Hong Kong)		nd	nd
Val34Leu	Factor XIII	2% ^(#)	1.7

^(#) Homozygotic value

^(#) Data obtained from literature and diverse meta-analyses

VT: Venous Thromboembolism

Sélection des variants génétiques basés sur des valeurs publiées de méta-analyse de risque thromboembolique (TE). La valeur du risque pour chaque variant est reliée à plus de 95% dans de nombreuses études

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

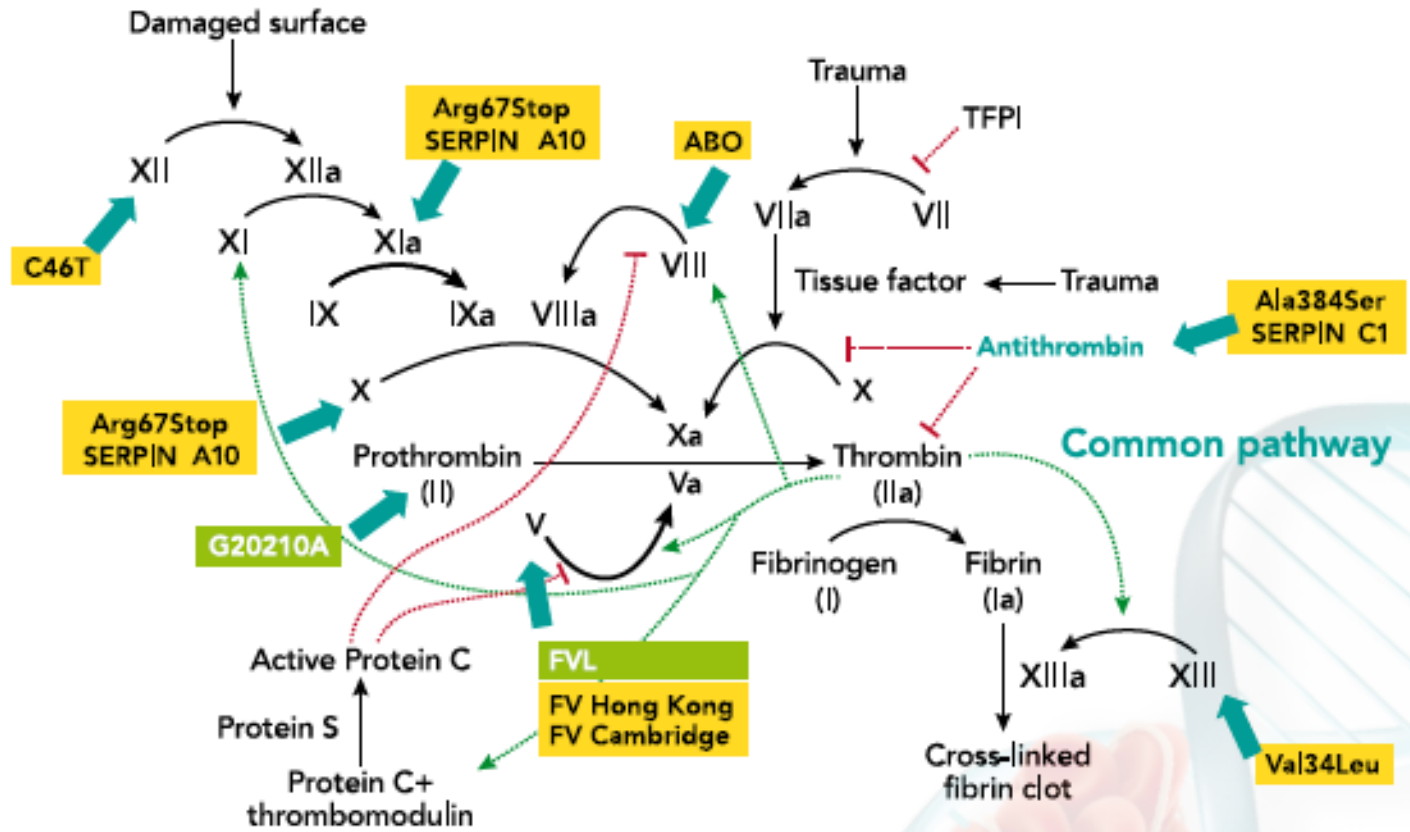
Bibliographie

PANEL GENETIQUE

1

Contact activation (intrinsic) pathway

Tissue factor (extrinsic) pathway



Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

PANEL GENETIQUE

1

Thrombo inCode identifie au moins un des variants génétiques du risque thrombotique chez 87,3% des patients avec thrombose (contre 19,7% avec le seul Facteur V Leiden)

	FV Leiden	Factor II	ABO (A1)	FXII	Serpin C1	Serpin A10	FV Cambridge	FV Hong Kong	FXIII
OR	7.2	2.8	2.62	3.1	4.1	2.5	7.2	7.2	1.7
Carriers	19.7% ^(*)		87.3% ^(*) THROMBOINCODE						

Study conducted on the Spanish population including 249 cases and 248 controls
 * % of patients with VTD in whom at least one genetic risk factor for thrombosis is detected

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Algorithme : le score de risque

2

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

	VALUES	INDIVIDUAL	
Clinical Data	Gender	M=1 F=2	2
	Age	Years	35
	Smoker		0
	Type II Diabetes		0
	Family history	Yes=1	1
	Pregnancy	No=0	0
	Oral contraceptives		1
	BMI	Kg/m ²	25
Genetic Data	FV Leiden		0
	Prothrombin		0
	Serpin A10		0
	FXII	No=0	0
	FXIII	Hetero=1	0
	Serpin C1	Homo=2	1
	A1 Carrier		1
	FV Cambridge		0
	FV Hong Kong		0

Clinical-genetic risk of thrombosis^(*): 16.8%

* Clinical-genetic risk of thrombosis: 16.8 % means that 17 out of every 100 patients with the same clinical-genetic conditions will suffer VT within 10 years.

Algorithme : le score

2

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

	PATIENT A	PATIENT A
Gender Men=1 Women=0	0	0
Age	35	35
FV Leiden 0=no; 1-Hetero; 2-Homo; 3-Carrier	0	0
Prothrombin alone	0	0
Protein Z inh (SerpinA10)	0	
FXII	0	
FXIII	0	
AT Cambridge (SerpinC1)	1	
ABO: A1 carrier	1	
OC alone	1	1
Diabetes type 2	0	0
Smoking	0	0
Family history	1	1
Pregnacy	0	0
BMI	26	26
Calculated risk	16.8%	2.5%

L'ajout d'information augmente le score de risque TE à 16,8%

Si le patient stoppe la prise de contraceptifs oraux le score TE passe à 6,1%

De plus, si l'IMC (BMI) décroît à 24, le score passe à 4,1%

Algorithme : le score de risque

2

Score de risque de **17%**:

17% des patients avec les mêmes conditions cliniques et génétiques souffriront d'un événement thromboembolique d'ici 10 ans

	PATIENT A	PATIENT A
Gender Men=1 Women=0	0	0
Age	35	35
FV Leiden 0=no; 1-Hetero; 2-Homo; 3-Carrier	0	0
Prothrombin alone	0	0
Protein Z inh (Serpin A10)	0	
FXII	0	
FXIII	0	
AT Cambridge (Serpin C1)	1	
ABO: A1 carrier	1	
OC alone	1	1
Diabetes type 2	0	0
Smoking	0	0
Family history	1	1
Pregnacy	0	0
BMI	26	26
Calculated risk	16.8%	2.5%

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

La synthèse

3

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

30001155; 2013-01-28
Results report, Page 2 of 2

Variant	Genotype	Interpretation
F12, 46C>T	C/C	Two normal alleles
ABO Blood group, rs8176719	delG/G	The patient carries one A1 allele at ABO locus
ABO Blood group, rs7853989	C/C	
ABO Blood group, rs8176743	G/G	
ABO Blood group, rs8176750	C/C	
SerpinA10, Arg67Stop	C/C	Two normal alleles (Arg67)
SerpinC1, Ala384Ser (Cambridge II)	G/G	Two normal alleles (Ala384)
F5, Arg506Gln (F5 Leiden)	G/G	Two normal alleles (Arg506)
F5, Arg306Thr (F5 Cambridge)	G/G	Two normal alleles
F5, Arg306Gly (F5 Hong Kong)	A/A	Two normal alleles
F13, Val34Leu	G/G	Two risk alleles (Val34)
Prothrombin, G20210A	G/G	Two normal alleles



Résultat génétique

	PATIENT A
Gender Men=1 Women=0	0
Age	35
FV Leiden 0=no; 1=Hetero; 2=Homo; 3=Carrier	0
Prothrombin alone	0
Protein Z inh (SerpinA10)	0
FXII	0
FXIII	0
AT Cambridge (SerpinC1)	1
ABO: A1 carrier	1
OC alone	1
Diabetes type 2	0
Smoking	0
Family history	1
Pregnacy	0
BMI	26

Calculated risk 16.8%



Score du risque de TE

THROMBOINCODE Informe individualizado de recomendaciones y consejo genético

El grupo ABO se asocia al riesgo de tromboembolismo venoso, muy probablemente a través de su influencia en el metabolismo y los niveles plasmáticos del factor VIII y del factor von Willebrand. Concretamente, los grupos no-O (especialmente el grupo A1) tienen mayor riesgo de trombosis que el grupo O. La intensidad del riesgo es aproximadamente 2 veces mayor (7,26,29).

Los portadores heterocigotos de la mutación Arg506Gln (FV Leiden) en el gen de factor V y cuyo grupo ABO es no-OO (especialmente grupo A1) tienen un riesgo de tromboembolia venosa 2-5 veces mayor que los del grupo OO (31, 32).

En función de los datos clínicos aportados y el resultado del perfil genético, se establecen las siguientes recomendaciones y consideraciones:

Recomendaciones / consideraciones globales:

Valorar tratamiento antiagregante (cardiopatía isquémica / Ictus)

Profilaxis antitrombótica ante situaciones de riesgo tromboembólico

Evitar el uso de anticonceptivos orales

Estado familiar (padres de primer grado: padres, hijos o hermanos)

Ponder peso (MC alto)

Dejar de fumar

Comentarios:

Esta paciente presenta un riesgo alto de enfermedad tromboembólica (arterial y venosa) debido a factores genéticos de riesgo conocidos y su interacción con Anticonceptivos Orales, obesidad y tabaquismo. Con los datos actuales y teniendo en cuenta su perfil genético, el riesgo de trombosis de esta paciente se reduce de 7,5 a 1,4 comparado su peso, dejando los Anticonceptivos Orales y el tabaco.

Es importante destacar que el riesgo de trombosis que incluye este informe se basa en factores genéticos de riesgo conocidos. Con los datos actuales no podemos descartar que esta paciente tenga un riesgo de trombosis incluso superior al estimado debido a factores genéticos desconocidos (revisado en cuenta que tiene antecedentes familiares previos).

En Barcelona, 20 de 01 de 2013

Dr. José Manuel Soria Fernández
Responsable del Equipo de Diagnóstico Genético

El estudio genético analiza 12 variantes en 7 genes asociados con el riesgo de trombosis. Este servicio utiliza un microarray con marcado CE y análisis está certificado conforme con la norma UNE-EN ISO 15189:2010

Av. Diagonal 545, P.ª 4ª, 08025 - Barcelona - España
Tel: +34 93 500 50 00. Fax: +34 93 400 70 78
www.ferrerincode.com

Pág. 46



Recommandations

- Gestion du risque
- Conseil sur une enquête familiale

Thrombo inCode : résumé

3

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Identifie des variants génétiques de risque thromboembolique chez 87,3% des patients



Définie un score de risque thromboembolique



Utile pour gérer les situations avec risque thromboembolique

Thrombo inCode : résumé

3

Description pathologie

Description produit

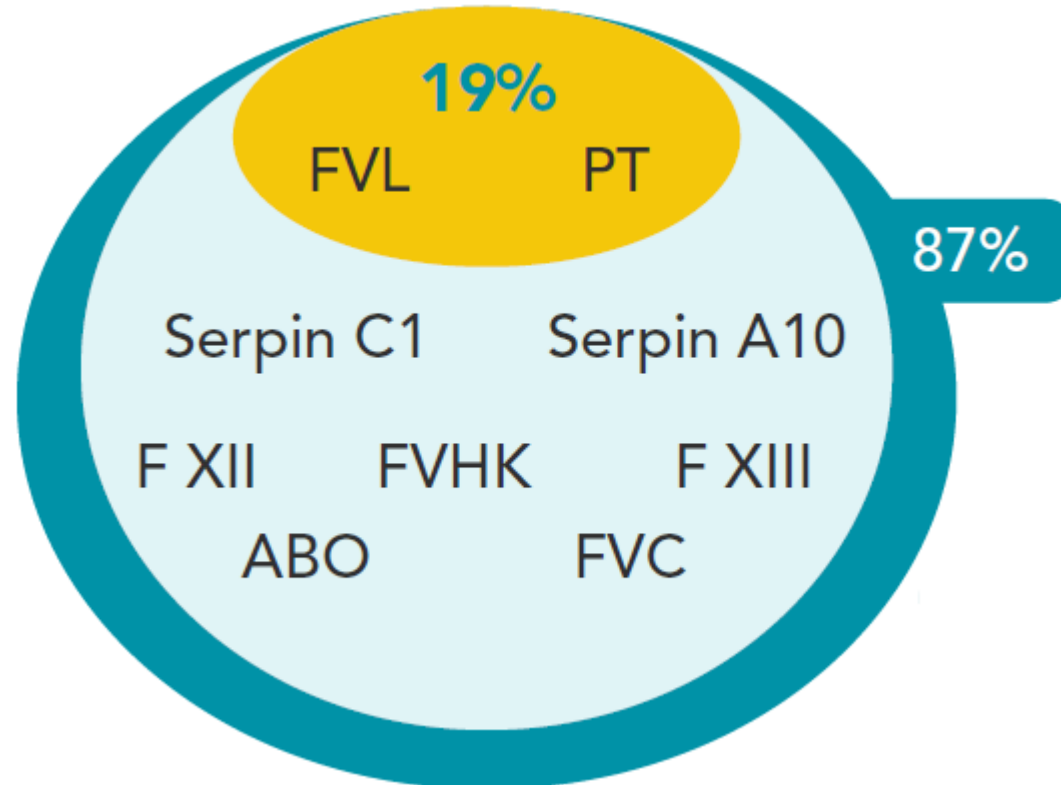
Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie



Meilleure évaluation du risque thromboembolique
Meilleure gestion du risque thromboembolique

Thrombo inCode : patients ciblés

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

- Thromboprophylaxie chez les patients avec un **antécédent personnel** d'événement thromboembolique
- Thromboprophylaxie chez les patients avec un **antécédent familial** d'événement thromboembolique et :
 - grossesse
 - situations prothrombotiques
- Recommandation/Contre indication chez les femmes qui débutent une **contraception orale** avec une histoire familiale de thromboembolie
- Prophylaxie de **microthromboses** chez les femmes avec un antécédent de :
 - fausse couche
 - échec d'implantation
 - préclampsie

Thrombo inCode : patients ciblés

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Antécédent personnel

Antécédent familial de maladie thromboembolique



Situation prothrombotique

Grossesse

Contraceptifs oraux



Thromboprophylaxie

Recommandation/
Contre indication

Risque prothrombotique

Mesures spécifiques à prendre chez les patients à risque :

- Chirurgie
- Cathéter veineux
- Traumatisme
- Immobilité ou paralysie
- Cancer
- Problème cardiaque
- Syndrome néphrotique
- Syndrome de l'intestin irritable
- Syndrome des anticorps antiphospholipides

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

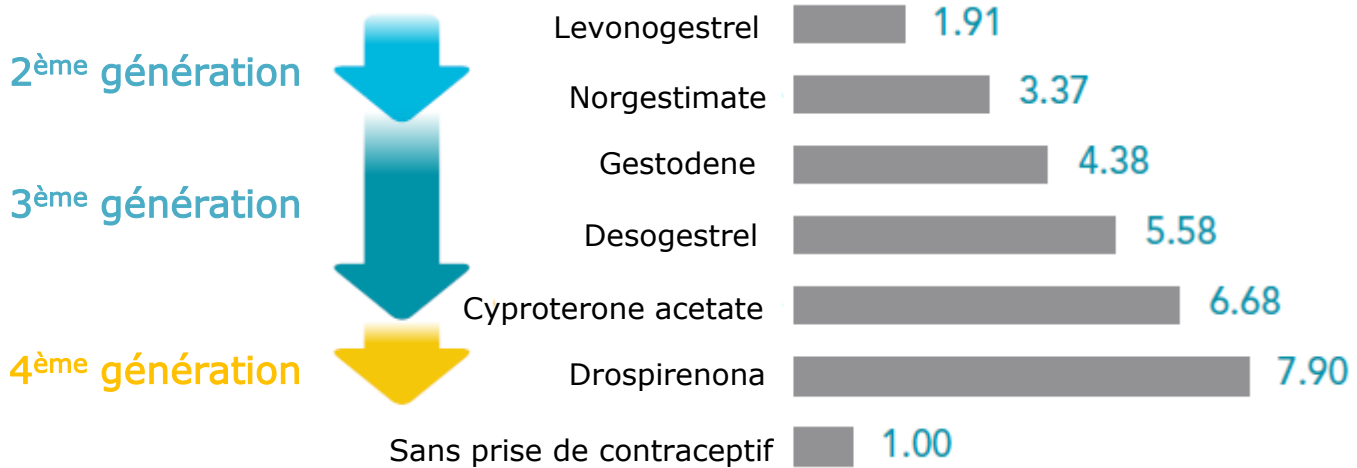
Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Le test Thrombo inCode serait recommandé en priorité pour les contraceptifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération ¹



Risque de maladie thromboembolique après un an de prise de contraceptifs oraux

1. Lidegaard Ø et al. BMJ 2009 Aug. 13;339:b2890.

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Obstétrique

- Hypercoagulabilité durant la grossesse peut aboutir à :
 - microthromboses dans les petits vaisseaux du placenta: fausses couches
 - microthromboses dans la zone d'implantation (FIV: fécondation in vitro))
- Risque élevé de pré-éclampsie pouvant être à l'origine de risques placentaires du fait d'hypertension artérielle,

Les études génétiques de thrombophilie doivent être effectuées chez les femmes sujettes à des **fausses couches**, des **échecs de FIV** et des **préclampsies** pour confirmer une condition « thrombophilique »

Echec d'implantation

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Facteurs maternels

Traitement

Facteurs embryonnaires

Traitement

Facteur anatomique

- Septotomie
- Myomectomie
- Polypectomie
- Adhésiolyse
- Excision de sactosalpinx

Facteur immunologique

- Dose élevé d'Ig IV

Cause génétique (caryotype)

- Diagnostic génétique de pré implantation

Fonction endométrique

- Aspirine ?
- Sildénafil ?
- Stimulation mécanique
- Dose élevé d'œstrogène
- LIF
- G-CSF

Déficiences du développement de l'embryon in utero

- Eclosion assistée
- Culture de blastocytes
- Transfert
- ZIFT
- Co-culture

Thrombophilie et maladie du tissu conjonctif

- HBPM
- Aspirine
- Corticostéroïdes

Contribution facteur paternels

- IMSI

Principaux gènes liés à une susceptibilité de préclampsie

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Systeme	Mécanismes physiopathologique	Gènes	Allèle	Numéro de référence
Systeme régulateur de la coagulation	<ul style="list-style-type: none"> - Tendance à la thrombose - Hypofibrinolyse - Infarctus placentaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Prothrombine - Facteur V Leiden - GPIIIa - PAI-1 	<p>A20210 FVL+</p> <p>T98 (33Pro) 675 4G/4G 844 A/A</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 60-62 - 63-65 - 66,67 - 66, 68-70

Thrombo InCode

Description pathologie

Description produit

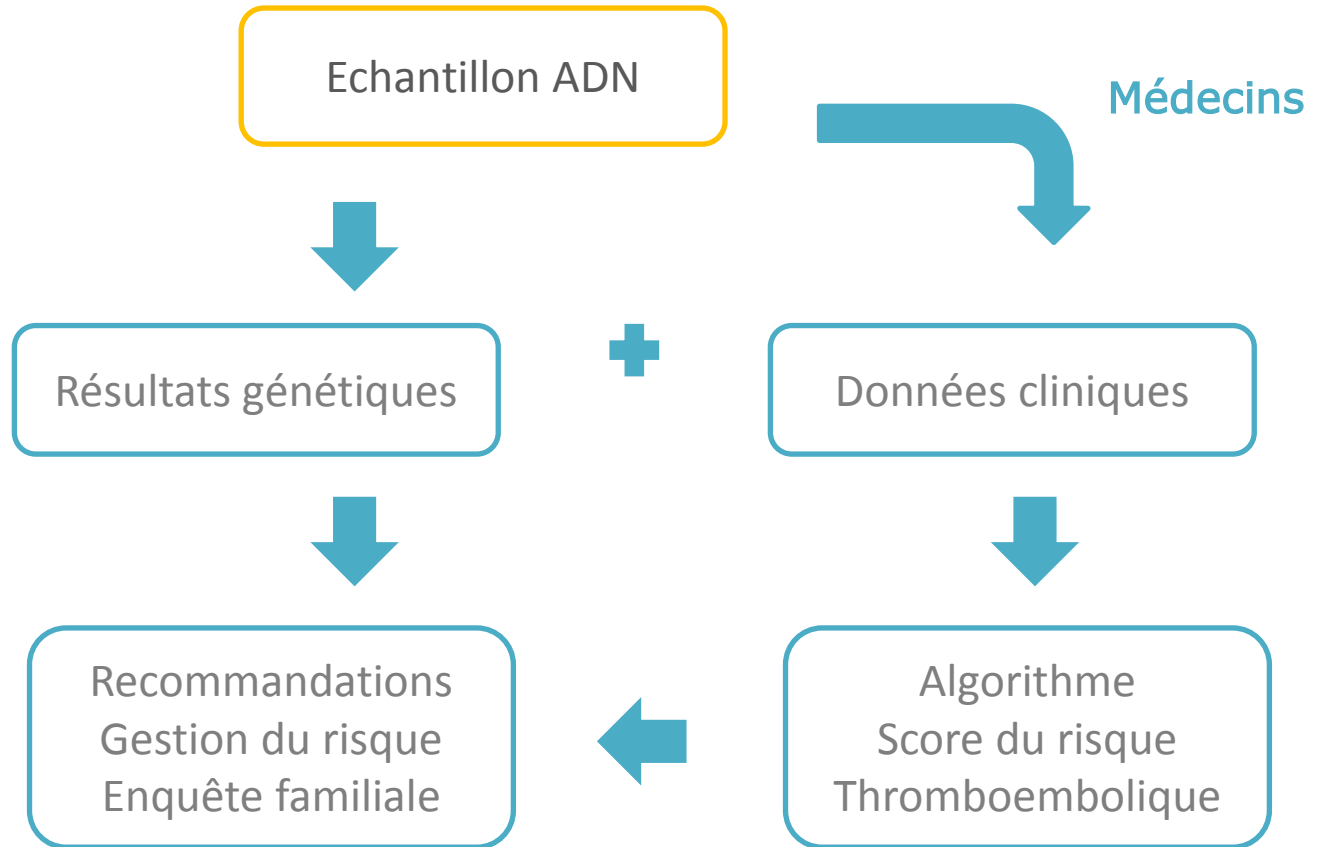
Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie



ThromboInCode (TiC)

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

- **Un service**

Les clients nous envoient l'échantillon
Nous fournissons : résultats, score de risque, synthèse
Secteurs : Gyn., Obs., Chirurgie Vasc., Card.

- **Un kit**

Un laboratoire local fournit les résultats
Aucune précautions requises
Possibilité d'obtenir le score via un site web pour les
médecins.

Publications

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

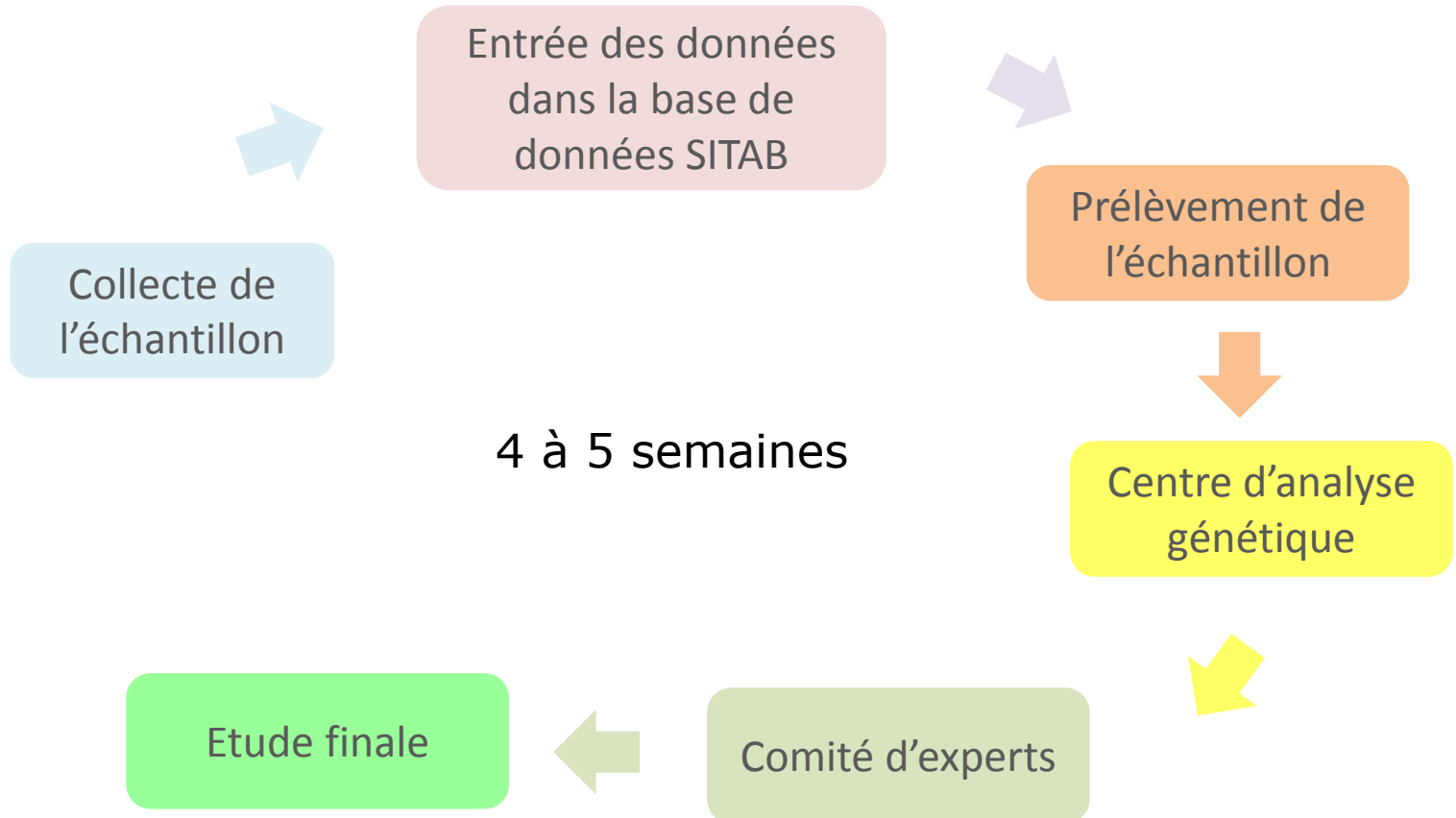
Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Publications	Conclusion	Remarques
Poster 2011 Lisboa SEC (Eurothrombosis)	ThromboInCode meilleur que les standards	19 à 71% des patients possèdent au moins 1 variant
Poster 2012 Berlin ISPOR	290€ ThromboInCode est plus rentable que les méthodes standards	1069 – 1284€ 30 000€/QALY
Poster 2013 Tromso 46th Nordic Congrès coagulation	Enquête familiale + panel génétique (TiC) améliore la capacité prédictive du risque thromboembolique veineux en améliorant la discrimination et la classification	C-statistic: 0,70 NRI: 29,4 IDI: 6,6
Poster 2013 Amsterdam Congrès ISTH	Le score génétique TiC est meilleur que les standards	Populations: Martha et St Pau Courbe Roc AUC, NRI, spécificité
Papier (en cours)	Score génétique + clinique	Populations: Martha et St Pau

Logistique



Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Produits Marketing

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Application

Dossier à
la
demande

Exemple

Description
pathologie

Description
produit


Produits
Marketing


Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie


INDIVIDUALIZED SERVICE REPORT 



INDIVIDUALIZED
RESULT REPORT

PATIENT No. 0000004

Barcelona, March 28th 2012



Exemple

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

2/4



THROMBOINCODE

Individualized Recommendation and Genetic Counselling Report

Sample code:	0000004	Sample type:	Saliva	Request:	22/03/2012
Lab Code.:	6784563	Requesting physician:	J. Smith	Delivery:	28/03/2012

Reason for consultation:

Patient with a history of venous Thromboembolism (VTE)

Person with a family history (especially first degree relatives) of VTE and who faces a situation of risk of venous thrombosis:

- medication: oral contraceptives

Comments: DVT episode after placing a portacath during chemotherapy for a multifocal infiltrating adenocarcinoma of the large intestine (no thrombophilia test performed).

Without other factors that counterindicate the use of oral contraception, we wish to know the patient's genetic risk of thrombosis to assess the use of oral contraceptives

Clinical Data:

Patient Data:

Current age: 25 years Gender: Female Weight: 59 kg Height: 172 cm

Blood pressure: 110 / 70 mmHg

Family history of venous thromboembolic disease (VTD):

Family history of VTD

Family history of artery thrombosis:

No family history of artery thrombosis

Personal cardiovascular risk factors:

No known history

Exemple

3/4



THROMBOINCODE

Individualized Recommendation and Genetic Counselling Report

Sample code:	0000004	Sample type:	Saliva	Request:	22/03/2012
Lab Code.:	0784563	Requesting physician:	J. Smith	Delivery:	28/03/2012

Dear Doctor:

We have used the Thrombo inCode platform to analyze the above mentioned sample and have tested for polymorphisms in variants associated with the risk of developing thrombosis.

Results of the genetic variant test:

Gene	Variant	Risk allele	Result	
			Genotype	Interpretation
ABO	rs8176719	na,**	n.a.	Carrier of an A1 allele at the ABO locus
ABO	rs7853989	na,**		
ABO	rs8176743	na,**		
ABO	rs8176750	na,**		
F12	46C>T	T	C/T	Carrier of heterozygous risk allele 46T
Serpin A10	Arg67Stop	T	C/C	No risk alleles have been identified
Serpin C1	Ala384Ser	T	G/G	No risk alleles have been identified
F5	Arg506Gln (F5 Leiden)	A	G/A	Heterozygous carrier of Leiden mutation (Gln506)
F5	Arg306Thr (F5 Cambridge)	C	G/G	No risk alleles have been identified
F5	Arg306Gly (F5 Hong Kong)	G	G/G	No risk alleles have been identified
F13	Val34Leu	T	T/T	No risk alleles have been identified
Protrombin	G20210A	A	G/G	No risk alleles have been identified

* Protecting allele

** na (not applicable). These alleles are assessed according to the ABO genotype.

Phenotype Interpretation:

Thrombo inCode estimates the overall risk of having a thrombotic event based on a validated algorithm that includes genetic and clinical data. According to this algorithm the risk for your patient of developing a thromboembolic event is 5,8%.

Heterozygous carriers of the Arg506Gln mutation (FV Leiden) in the factor V gene (F5) show an increase of a phenotype known as "Resistance to activated protein C, RPCA", and their risk of developing a venous thrombosis is 4-5 times greater than non-carriers.

Heterozygous carriers of the Arg506Gln mutation (FV Leiden) in the factor V gene (F5) and whose ABO group is non-OO (specially group A1) have 2-5 times more risk of developing a venous thrombosis than group OO.

General Recommendations / Observations:

According to the clinical data provided and the results of the genetic profile, the following should be considered for your patient:

- Anticoagulant prophylaxis in situations of thrombo-embolic risk.
- Avoid, if possible, the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy.
- Avoid, if possible, the development of other risk factors.
- Family study (first-degree kinship: parents, children, siblings)

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

Exemple

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

THROMBOINCODE

Individualized Recommendation and
Genetic Counselling Report

4/4



Sample code:	0000004	Sample type:	Saliva	Request:	22/03/2012
Lab Code.:	6784563	Requesting physician:	J. Smith	Delivery:	28/03/2012

Remark:

A person with the same characteristics but without a genotype associated with thrombosis would have a 0,2% risk for developing thrombosis. Thus, this patient currently has 29 times more risk of developing thrombosis than a person without the genetic background.

The use of oral contraception increases the risk for developing thromboembolic events. In this patient, oral contraception would increase the risk from 5,8 to 15,9%. She would have 34 times more predisposition than a person with her characteristics, but without the genotype associated to thrombosis.

The above-mentioned risks can significantly increase if the patient has other risk factors for thromboembolic events (smoking, hypertension, obesity, or diabetes mellitus). Therefore, we recommend controlling these other risk factors.

With regard to the reason for consultation, our recommendation is to avoid the use of oral contraception.

It is very likely that the thrombotic event that the patient's mother had is associated to a risk genotype.

Barcelona, March 28th 2012

Dr. José Manuel Soria
Head of Genetic Diagnosis Team

Literature:

1. Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaria A, Felices R, Borrell M, Fontcuberta J. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 4600 T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004;91:896-904.
2. Corral J, González-Conejero R, Soria JM, González-Porras JR, Pérez-Ceballos E, Lecumberri R, Roldán V, Souto JC, Miñano A, Hernández-Espinosa D, Alberca I, Fontcuberta J, Vicente V. A Nonsense Polymorphism in the Protein Z-dependent Protease Inhibitor Increases the Risk for Venous Thrombosis. *Blood* 2008;108:177-183.
3. Corral J, Hernández-Espinosa D, Soria JM, González-Conejero R, Ordoñez A, González-Porras JR, Pérez-Ceballos E, Lecumberri R, Sanchez I, Roldán V, Mateo J, Miñano A, González M, Alberca I, Fontcuberta J, Vicente V. Antithrombin Cambridge II (Ala384Ser): an underestimated but strong and frequent genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood* 2007;109:4258-4263.
4. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJM, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008;299:1306-1314.
5. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa* 2008;37:19-30.
6. Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, Doucette SP, Gagnon F. Factor XIII Val 34Leu variant is protective against venous thromboembolism: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;164:101-109.
7. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and the risk of vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6:62-69.
8. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood* 1998;91:1135-1139.
9. Williamson D, Brown K, Ludington R, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306→Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998;91:1140-1144.
10. Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daurès JP, Quéré I, Dauzat M, Marès P, Gris JC. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost* 2007;5:700-707.
11. Reuner KH, Jenetzky E, Aleu A, Litfin F, Mellado P, Kloss M, Jüttler E, Grau AJ, Rickmann H, Patschke H, Lichy C. Factor XII C46T gene polymorphism and the risk of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 2008;70:129-132.

The genetic study analyzes 12 variants in 7 genes associated with thrombotic risk. This service uses a microarray

Exemple

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

THROMBOINCODE PERSONALIZING RISK ASSESSMENT IN THROMBOSIS
APPLICATOR ASSESSM

Requesting Physician*:

Name*: Dr. (Surname) _____ (Name)	Specialty*:
Professional ID number*:	Contact phone number*:
e-mail address:	Country*:
Institution*:	

Patient identification*:

Patient Code:	Extraction date*: _____ (dd/mm/yyyy)
Report language <input type="radio"/> English <input type="radio"/> Spanish	Sample type: <input type="radio"/> Saliva <input type="radio"/> Blood <input type="radio"/> DNA <input type="radio"/> Other (specify) _____
Your reference: _____	

1-Reason for the consultation (more than one option can be selected)*:

Patient with a history of venous Thromboembolism (VTE). **Section 2 should be answered.**

Patient with history of arterial thrombosis (myocardial infarction, stroke or peripheral arterial disease). **Section 3 should be answered.**

Patients with history of: repeated abortions / implantation failures preeclampsia

Person with a family history (especially first degree relatives) of VTE and who faces a situation with risk of venous thrombosis:
 oral contraceptives other medication pregnancy surgical intervention other _____

Family of carriers of genetic variants that predispose to thrombosis _____

Other reasons. Please, specify _____

Comments: _____

2-Personal history of VTE*

No history

Deep venous Thrombosis (DVT)

Pulmonary embolism

Deep venous Thrombosis (DVT)

Single episode DVT recurrence

Location of the first episode:

Lower limb	Venous cerebral sinus	Retina
Upper limb	Visceral (Mesenteric, Splenoportal, Renal)	Recurrent superficial thrombophlebitis (STP)
Other		

Pulmonary embolism.

Isolated Secondary to DVT

Data of the first DVT episode

Spontaneous Secondary to:

Surgery	Traumatism
Immobilization	Oral contraceptives
Pregnancy /postpartum	Hormonal Replacement Therapy
Active Cancer	Other

Age at first episode _____ years

Number of different VTE episodes (PE+DVT+STP) _____

Exemple

Description pathologie

Description produit

Produits Marketing

Exemple

Conception produit

FAQ

Bibliographie

THROMBOINCODE PERSONALIZING RISK-ASSESSMENT IN THROMBOSIS

2/2 APPLICATION ASSESSM

3.-Personal history of arterial thrombosis*

<input type="checkbox"/> No history			
<input type="checkbox"/> Myocardial infarction	Age at 1st		
<input type="checkbox"/> Coronary angina	Age at 1st		
<input type="checkbox"/> Ischemic Ictus (as T.I.A.)	Age at 1st		<input type="checkbox"/> Cardioembolic
<input type="checkbox"/> Ischemic Ictus (cerebral infarction)	Age at 1st		<input type="checkbox"/> Cardioembolic
<input type="checkbox"/> Peripheral arterial disease	Age at 1st		<input type="checkbox"/> Cardioembolic
<input type="checkbox"/> Bypass or arterial stent Thrombosis			
<input type="checkbox"/> Absence of arterial risk factors (hyperliprotein, dyslipidemia, obesity, smoking, diabetes), arteriosclerosis or other obvious cause of vascular ischemia			

4.-Patient's characteristics and personal risk factors*

Age years Gender: Female Male
 Weight Kg lbs. Height cm ft. in.

Risk factors

<input type="checkbox"/> Family History of Thromboembolic Disease:	<input type="checkbox"/> Venous Thrombosis	<input type="checkbox"/> Arterial Thrombosis
<input type="checkbox"/> Hypertension	<input type="checkbox"/> Smoking habits	<input type="checkbox"/> Diabetes
<input type="checkbox"/> Dyslipemia	<input type="checkbox"/> Active cancer	<input type="checkbox"/> Chemotherapy
<input type="checkbox"/> Neurologic disease with limbs paralists	<input type="checkbox"/> Venous catheter or pacemaker carrier	<input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease
<input type="checkbox"/> Other autoimmune diseases: <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Prothrombotic drugs:	<input type="checkbox"/> Oral contraceptives	
	<input type="checkbox"/> Hormone replacement therapy	
	<input type="checkbox"/> Therapy with selective estrogen receptor modulator, SERM	
<input type="checkbox"/> Other: <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Pregnancy or puerperium		

5.-In women:

Number of pregnancies:

Spontaneous abortion / Implantation failures: 1st quarter 2nd quarter 3rd quarter

Obstetric complications Eclampsia Preeclampsia

Intrauterine growth retardation

I declare that the patient has signed an Informed Consent for the genetic test.

Signed:

Date location month day 201 year

Conception du produit

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Puce
ThromboInCode

Coffret
ThromboInCode

Thrombo inCode puce

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Description	La puce ThromboInCode est utilisée pour le génotypage in vitro de 12 variants ADN associés aux thromboses pour améliorer la stratégie préventive chez les patients à risque d'événements thromboemboliques.
Technologie	HairLoop™
Nombre de tests	Chaque kit suffit pour l'analyse de 11 échantillons et un contrôle négatif
Code n°	TIC-01
Temps du test	Temps total: 5.5h
Composants	<ul style="list-style-type: none"> 1 Thrombo inCode™ Chip puce 1 Thrombo inCode™ Chip « Primer Mix » flacon 1 Thrombo inCode™ Chip « Tampon H » 1 flacon 1 Thrombo inCode™ Chip « Tampon A » 1 tube 1 Thrombo inCode™ Chip « Tampon B » 1 tube 1 Thrombo inCode™ Chip manuel d'utilisation
Stockage	La puce doit être conservée à 2-8°C
Transport	La puce doit être transportée à 2-8°C
Durée de vie	12 mois
Spécificité	99,2%
Sensibilité	99,5%
Plateforme	La puce doit être lu sur Scanner Iannoscan 710A

Thrombo inCode kit

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Description	Le kit ThromboInCode est utilisée pour le génotypage in vitro de 12 variants ADN associés aux thromboses pour améliorer la stratégie préventive chez les patients à risque d'événements thromboemboliques.
Technologie	PCR en temps réel
Nombre de tests	Chaque kit suffit pour l'analyse de 32 échantillons (incluant les contrôles). Nous recommandons l'utilisation d'un contrôle négatif et d'un contrôle positif pour chaque run.
Temps du test	Temps total: 1.5h
Composants	32 Thrombo inCode™ Kit – 6 flacons 1 Thrombo inCode™ Kit – 1 flacon contrôle positif 1 Thrombo inCode™ Kit manuel d'utilisation
Stockage	Le kit doit être conservé à -20°C
Transport	Le kit doit être transporté à -20°C
Durée de vie	9 mois
Spécificité	99 %
Sensibilité	99 %
Plateforme	Le kit doit être traité sur thermocycleur BioRad CFX96

Foire aux questions

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

1. Quels sont les critères pour inclure ces 12 variants?

L'inclusion de tous les variants présents dans le Thrombo inCode est basée sur des données de meta-analyse publiées ou de données sur fichiers.

Les valeurs de chacun d'eux en terme de risque relatif de thromboembolisme veineux se sont montrées être similaires et cohérentes à toutes les publications (concordance > 95%).

Foire aux questions

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

2. Les déterminations génétiques du Thrombo InCode pourraient-elle remplacer les études sérologiques de thrombophilie?

Non. Les analyses génétiques et sérologiques ne s'excluent pas mais sont complémentaires. Cependant il y a quelques mutations qui ne sont détectables que par la génétique.

ex: la mutation Serpin C1 qui a la plus haute prévalence dans le déficit ATIII n'est détectable qu'avec un test génétique.

Foire aux questions

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

Conception
produit

FAQ

Bibliographie

3. Qu'est ce que signifie avoir un risque thrombotique de 17%?

Un risque de thrombose de 17% signifie que 17% des patients dans les mêmes conditions cliniques et génétiques souffriront d'un événement thrombotique veineux d'ici 10 ans.

Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

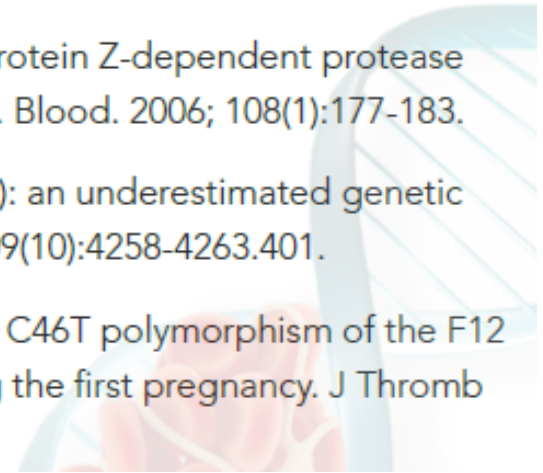
Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Bibliographie

- 1 Ariëns RA et al. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood*. 2000; 96(3):988-95.
- 2 Bates SM et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines*. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e691S-e736S
- 3 Corral J et al. A nonsense polymorphism in the protein Z-dependent protease inhibitor increases the risk for venous thrombosis. *Blood*. 2006; 108(1):177-183.
- 4 Corral J et al. Antithrombin Cambridge II (A384S): an underestimated genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood*. 2007; 109(10):4258-4263.401.
- 5 Cochery-Nouvellon E et al. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(4):700-7.



Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

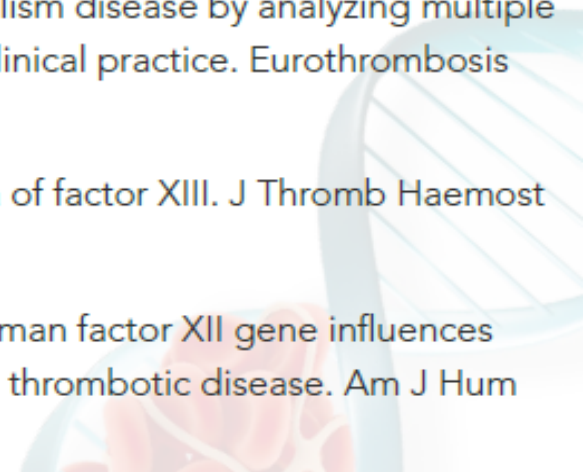
Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Bibliographie

- 6 Larsen TB, Johnsen SP, Gislum M, Møller CAI, Larsen H, Sørensen HT. ABO blood groups and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. A population-based, nested case-control study. *J Thromb Haemost* 2005;3:300-304.
- 7 Norstrem E et al. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. *Blood* 2002; 100: 524-530.
- 8 Salas E et al. Predicting the risk of thromboembolism disease by analyzing multiple genetic variants: incorporating risk profiles into clinical practice. Eurothrombosis Lisboa, 7th-8th October 2011. Poster.
- 9 Schroeder V et al. New developments in the area of factor XIII. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 234-44.
- 10 Soria JM et al. A quantitative-trait locus in the human factor XII gene influences both plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(3):567-574.



Description
pathologie

Description
produit

Produits
Marketing

Exemple

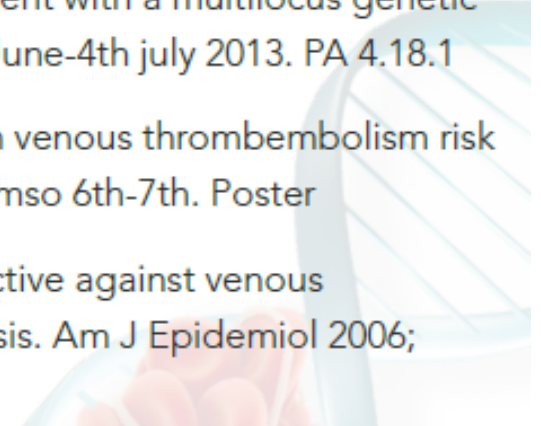
Conception
produit

FAQ

Bibliographie

Bibliographie

- 11 Soria JM et al. Economic evaluation of Thromboincode, a genetic platform for the assessment of venous thromboembolism (VTE) risk, in patients with a pattern of VTE or a condition that suggests a heredity component. ISPOR 15th Annual European Congress, Berlin 3th-7th November 2012 .
- 12 Souto JC et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factor: The GAIT study. Am J. Hum. Genet 2000; 67:1452-1459.
- 13 Vila J et al. Venous thromboembolism risk assessment with a multilocus genetic risk score. XX Congress of ITSH. Amsterdam 29th June-4th July 2013. PA 4.18.1
- 14 Vila J et al. Family history and genetic risk scores in venous thromboembolism risk assessment. 46th Nord Coagulation Congress. Tromso 6th-7th. Poster
- 15 Wells PS et al. Factor XIII Val34Leu Variant is protective against venous thromboembolism: A huge review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2006; 164: 101-109.



Pour nous contacter:

CRYOPEP

83 rue Yves Montand

34080 Montpellier

Tel: +33(0)4 67 10 71 20

Fax: +33(0)4 67 10 71 21

www.cryopep.fr