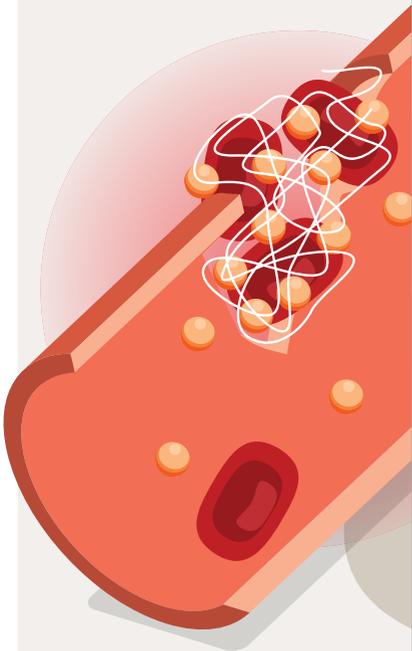




Diagnostics
is in our blood.



**Guide
pratique de
l'Hémostase**

st

Stago a le plaisir de mettre à votre disposition ce livret consacré à l'hémostase.

Spécialement conçu pour les professionnels de la santé, les étudiants ou les personnes souhaitant améliorer leur compréhension de l'hémostase, ce **Guide pratique de l'Hémostase** comprend des chapitres approfondis, des diagrammes et des tableaux pour faciliter la compréhension des mécanismes de l'hémostase.

Bonne lecture !

St

Résumé

Tests d'exploration de l'hémostase	6
Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques	14
Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire	32
Suivi des traitements anticoagulants	
Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)	44
Suivi des traitements anticoagulants	
Partie II : Suivi du traitement par l'héparine	50
Suivi des traitements anticoagulants	
Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)	58
Suivi des traitements anticoagulants	
Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants	64
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	70
Thrombophilie	76
Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)	84
Anticorps antiphospholipides (APL)	90

Pour plus d'informations, visitez notre site web à l'adresse suivante :

www.stago.fr

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Tests d'exploration de l'hémostase

✓ Interrogatoire du patient

- Antécédents personnels et familiaux
- Traitements
- Maladies
- Symptômes cliniques

✓ Examen clinique

✓ Prélèvement, traitement, stockage et préparation des échantillons

- **Erreurs préanalytiques** : représentent la majorité des erreurs dans les laboratoires d'hémostase. Elles doivent être bien comprises afin de minimiser les résultats erronés.
 - S'assurer que les tubes citrate sont correctement remplis (en particulier chez les patients présentant un taux d'hématocrite élevé). Les échantillons doivent être rejetés si
 - ▶ taux de remplissage < à 90 %.
 - Assurez-vous que les tubes sont correctement étiquetés.
 - Vérifier la présence de caillots, d'hémolyse, de lipémie ou d'ictère dans les échantillons.
 - ▶ L'ictère et la lipémie peuvent affecter les résultats en interférant avec l'absorbance optique ou en entravant la transmission de la lumière. Les tests en détection mécanique ne sont pas affectés.
 - ▶ Les échantillons présentant une hémolyse importante ne doivent pas être utilisés en raison des risques de coagulation, d'activation des facteurs et d'interférence dans le cas d'une mesure en point final. Il est recommandé d'évaluer l'impact de l'hémolyse dans les conditions locales et de définir des seuils de rejet.

- ▶ L'utilisation d'analyseurs équipés d'une détection spectrophotométrique automatisée de l'hémolyse, de l'ictère et de la lipémie (HIL) et d'une fonction de vérification du volume de remplissage peut améliorer la standardisation et le contrôle de la qualité, ainsi que prévenir le rejet excessif ou insuffisant d'échantillons hémolysés.

TABLEAU 1 : RECOMMANDATIONS POUR LE PRÉLÈVEMENT, LE TRAITEMENT ET LA CONSERVATION DU SANG

Prélèvement de sang

- Ponction veineuse propre avec stase minimale à l'aide d'une aiguille 21 gauge.
 - Des aiguilles 19 gauge peuvent être utilisées chez les adultes ayant de bonnes veines, tandis que des aiguilles 23 gauge peuvent être nécessaires pour les nourrissons. Si un papillon est utilisé et que le tube de coagulation est le premier tube prélevé, un tube de rejet doit être utilisé.
- 0,105-0,109 mol/L (3,2 %) de citrate tri-sodique (9 volumes de sang pour 1 volume d'anticoagulant).
 - Le volume de citrate peut être ajusté si l'hématocrite est supérieur à 0,55 en utilisant un algorithme publié.
- Utiliser des tubes en plastique ou en verre siliconé.
- Ordre de prélèvement correct : le tube de coagulation doit généralement être le premier tube prélevé.
- Veiller à remplir correctement les tubes de citrate conformément aux recommandations du fabricant et mélanger immédiatement par inversion douce de 3 à 6 fois. Ne jamais transférer le sang d'un tube à un autre.
- Étiqueter correctement les échantillons.

Traitement des échantillons

- Les échantillons de sang total doivent être transportés à température ambiante dans un délai d'une heure si possible.
- Avant la centrifugation, les échantillons doivent être examinés pour vérifier qu'ils sont bien remplis et qu'il n'y a pas de caillot.
- Centrifuger pendant 10 minutes à 1500-2000g à 18-25°C dans une centrifugeuse équipée d'un rotor à godet pivotant.
- Après centrifugation, les échantillons doivent être examinés pour détecter la présence de HIL.

Stockage et préparation

- Les tests doivent être effectués dans les 4 heures suivant le prélèvement de l'échantillon.
- Les échantillons de plasma congelés doivent être conservés dans des tubes en polypropylène à bouchon à vis à une température inférieure à -70°C . Ils peuvent également être stockés à une température inférieure à -24°C pendant de courtes périodes (jusqu'à 3 mois).
 - Les congélateurs à cycle de dégivrage automatique ne doivent pas être utilisés pour la conservation des échantillons d'hémostase.
- Le plasma congelé expédié à un autre laboratoire doit être envoyé sur glace carbonique.
- Avant l'analyse, décongeler dans un bain-Marie à 37°C pendant 5 minutes ou jusqu'à décongélation complète, et mélanger doucement et complètement par inversion avant de procéder à l'analyse. Les échantillons doivent être surveillés afin d'éviter une incubation inadéquate ou excessive à 37°C .
- Une fois décongelé, ne pas recongeler le plasma.

✓ Tests de dépistage de l'hémostase préopératoire

● Taux de prothrombine (TP) - Temps de Quick (TQ)

- Test de dépistage des voies extrinsèque et commune de la coagulation (facteurs II, V, VII, X). Sensibilité modérée au fibrinogène.
- Valeurs normales attendues : 12-13 secondes ; 70-130% (peut varier selon les réactifs, se référer à la notice du fabricant).

● Temps de céphaline activé (TCA)

- Test de dépistage des voies intrinsèque et commune de la coagulation (facteurs VIII, IX, XI, XII, V et II). Sensibilité modérée au fibrinogène.
- Peut être normal dans certaines formes de la maladie de Willebrand.
- Valeur normale attendue : rapport (patient/temps de référence) $\leq 1,2$.

● Temps de thrombine (TT)

- Exploration de la formation de fibrine.
- Valeur normale attendue : < 21 secondes (peut varier d'un réactif à l'autre, se référer à la notice du fabricant).

- Peut détecter certains anticoagulants (inhibiteurs directs de la thrombine ou HNF), mais des tests spécifiques peuvent également être nécessaires pour exclure toute contamination éventuelle.

TABLEAU 2 : INFLUENCE DES FACTEURS DE COAGULATION ET DES PROTÉINES SUR LES TESTS DE COAGULATION

Facteurs	Valeurs normales ¹	Niveau minimum pour un risque hémorragique faible	Influence sur les tests de coagulation ²		
			TQ ³	TCA ⁴	TT ⁵
XII	60-150%	Pas de risque de saignement	N	↑	N
XI	60-150%	20-30%	N	↑	N
VIII	60-150%	30-40%	N	↑	N
IX	60-150%	30-40%	N	↑	N
VII	55-170%	10-20%	N ou ↑ ⁷	N	N
X	70-120%	30-40%	↑	↑	N
V	70-120%	30-40%	↑	↑	N
II	70-120%	30-40%	↑	↑	N
Fibrinogène	2,0-4,0 g/L	0,5-1,0 g/L	N ou ↑	N ou ↑	↑
VWF	50-160%	40%	N	N ou ↑	N
Antithrombine	80-120%	Sans objet	N	N	N
Protéine C	70-130%	Sans objet	N	N	N
Protéine S	60-140% ⁶	Non applicable	N	N	N

1. Taux approximatif dans le cas d'un déficit en un seul facteur. Ces taux peuvent varier en fonction des différents contextes cliniques, par exemple, les patients hémophiles devant subir une intervention chirurgicale auront besoin de taux plus élevés de FVIII.
2. Les résultats varient en fonction de la sensibilité des réactifs et des taux de facteurs.
3. TQ (sec.): Temps de Quick
4. TCA (ratio) : temps de céphaline activée.
5. TT (sec.) : Temps de Thrombine.
6. En fonction du sexe et de l'âge
7. La sensibilité au déficit en facteur VII varie selon les réactifs

- **Taux de fibrinogène**

- Dosage quantitatif du fibrinogène.
- Le dosage de l'activité du fibrinogène de Clauss est la méthode de référence pour mesurer le taux de fibrinogène.
- Valeurs normales attendues : 2-4 g/L (200-400 mg/dL).
- Des taux élevés de fibrinogène sont observés dans les syndromes inflammatoires (aigus ou chroniques).

- **Numération plaquettaire**

- Nombre de plaquettes en circulation.
- Valeurs normales attendues : 150-400 x 10⁹/L.

✓ **Tests de dépistage de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)**

Les taux de TP, de TCA et de fibrinogène, ainsi que les taux de D-dimères, sont généralement anormaux en cas de CIVD aiguë, mais peuvent être normaux en cas de CIVD chronique et subaiguë. Ces tests de dépistage ont donc une spécificité et une sensibilité limitées pour le diagnostic de la CIVD (voir la section sur la CIVD).

✓ **Tests de dépistage de la thrombophilie**

- Des tests d'activité de première intention sont nécessaires pour le suivi des inhibiteurs (voir section Thrombophilie).
- Le test de génération de thrombine (TGT) peut apporter une valeur ajoutée à l'exploration globale de tous les facteurs de thrombophilie.

✓ **Dépistage des inhibiteurs des facteurs de coagulation procoagulants**

Les échantillons de plasma présentant un TP ou un TCA de dépistage anormal peuvent faire l'objet d'un examen plus approfondi afin de définir l'anomalie en effectuant des tests de mélange (mélanges à volume égal (50:50) de plasma normal et de plasma à tester). L'absence de correction dans les études de mélange suggère la présence d'un inhibiteur à action immédiate, le plus courant étant les anticoagulants lupiques (voir la section sur les anticoagulants lupiques et les troubles de la coagulation).

✓ Tests de dépistage des anticoagulants lupiques (LA)

Les tests de dépistage sont des tests fonctionnels dépendant des phospholipides. Au moins deux tests différents sont nécessaires pour la détection des LA (voir la section sur les anticoagulants lupiques).

BIBLIOGRAPHIE

- Baker P, Platton S, Gibson C, Gray E, Jennings I, Murphy P, *et al.* Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2020 Nov;191(3):347–62.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, *et al.* Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(3):304–26.
- Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Oct;23(7):703–10.

st

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Hémophilie A et B

- L'hémophilie est un trouble hémorragique héréditaire résultant d'une déficience ou d'un dysfonctionnement du facteur VIII (FVIII) ou du facteur IX (FIX), ce qui conduit à l'hémophilie A et B, respectivement. Les deux troubles héréditaires sont à caractère récessif liés au chromosome X.
- L'hémophilie n'a pas de prédilection ethnique ou géographique, elle touche le monde entier de manière égale avec une prévalence d'environ 1 cas pour 5 000 naissances masculines pour l'hémophilie A et 1 pour 20 000 naissances masculines pour l'hémophilie B.

TABLEAU 3 : RELATION ENTRE LA SÉVÉRITÉ DE L'HÉMORRAGIE ET LE TAUX DE FACTEUR DE COAGULATION

Sévérité	Taux de facteur de coagulation	Épisodes hémorragiques
Sévère	<1 UI/dL (<0,01 UI/mL) ou <1% de la normale	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles, principalement en l'absence d'un problème hémostatique identifiable
Modérée	1-5 UI/dL (0,01-0,05 UI/mL) ou 1-5% de la normale	Saignement spontané occasionnel ; saignement prolongé lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale
Légère	5-40 UI/dL (0,05-0,40 UI/mL) ou 5<40% de la normale	Hémorragie grave en cas de traumatisme majeur ou d'intervention chirurgicale ; hémorragie spontanée rare

● Tests diagnostiques pour l'hémophilie

- TCA : toujours le premier test de dépistage chez les patients suspectés d'être hémophiles.
- Les réactifs pour le TCA varient en fonction du type d'activateur de contact (par exemple, acide ellagique, silice, kaolin), ce qui

peut influencer la sensibilité du réactif à la déficience en FVIII et/ou en FIX.

- Les dosages de facteurs doivent être évités chez les patients sous inhibiteurs directs du FXa ou de la thrombine.
- **Tests chromométriques FVIII:C / FIX:C**
 - ▶ Les tests en « un temps » sont les plus couramment utilisés (plus simples, plus faciles à standardiser et adaptés aux analyseurs de coagulation automatisés) : le plasma déficient est mélangé au plasma test dilué et au réactif TCA. Le calcium est ensuite ajouté et le temps de coagulation est mesuré.
 - ▶ Le plasma déficient doit contenir <1 UI/dL du facteur déficient (confirmé localement pour chaque lot) et des niveaux normaux (supérieurs à 50 UI/dL) des facteurs non déficients.
 - ▶ L'utilisation de plasmas commerciaux calibrés par rapport aux normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est fortement conseillée pour promouvoir la standardisation inter-laboratoires.
- **Tests chromogéniques (amidolytiques)**
 - ▶ Des tests chromogéniques sont disponibles pour le FVIII et le FIX.
 - ▶ Tests chromogéniques FVIII:C : le plasma du patient est dilué et ajouté à un réactif contenant du FIXa, un excès de FX et une source d'ions calcium et de phospholipides. La quantité de FX activé est directement liée à la concentration inconnue de FVIII et est mesurée à l'aide d'un substrat chromogène spécifique du FXa.
 - ▶ Tests chromogéniques FIX:C : le plasma du patient est dilué et d'abord ajouté à un mélange de facteur X purifié et de FVIII activé, suivi d'une «activation» par l'ajout de thrombine et de phospholipides. Cela conduit à la formation d'une ténase, dont l'activité dépend uniquement de la quantité de FIX dans l'échantillon. L'activité de la ténase est mesurée à l'aide d'un chromogène spécifique du FXa, comme pour les tests chromogéniques FVIII:C.
 - ▶ Les tests chromogéniques en deux temps peuvent apporter une valeur ajoutée dans l'hémophilie non sévère pour assurer la détection de tous les cas et évaluer correctement la sévérité.

TABLEAU 4 : TEST CHROMOGENIQUE VERSUS TEST CHRONOMÉTRIQUE EN UN TEMPS

	Chromogénique	Chronométrique
Sensibilité	Adapté à toutes les concentrations de FVIII	Peut nécessiter une configuration de test différente pour les très faibles niveaux de facteurs
Spécificité	Les mutations par substitution peuvent entraîner une surestimation des taux avec les deux méthodes.	
Reproductibilité / Standardisation	Satisfaisant	
Influencé par	AOD	Activation du FVII, LA, héparine, AOD
Pharmacopée	Recommandé par l'EMA	Recommandé par la FDA
Limites		<ul style="list-style-type: none"> • Sous-estimation de l'activité du FVIII pour les produits rFVIII dépourvus de domaine B • Certains réactifs peuvent interagir avec PEG
Mise en œuvre	<ul style="list-style-type: none"> • La disponibilité peut varier selon le fabricant • Le prix peut être plus élevé que le test en un temps <i>(en particulier lorsque de petites séries de patients sont réalisées).</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Les réactifs TCA peuvent présenter des sensibilités différentes au déficit en facteur et à l'anticoagulant lupique. • La présence d'une activité résiduelle du facteur dans le plasma déficient diminue la sensibilité analytique du test.

- **Test de liaison FVIII:C-VWF** : test à réaliser en cas de suspicion de maladie de von Willebrand de type 2N (Normandie), car le phénotype de ces patients ressemble généralement à celui de l'hémophilie modérée-légère avec une réduction du FVIII:C mais des niveaux normaux de VWF circulant.
- **Dépistage des inhibiteurs**
 - Les échantillons de plasma présentant un TCA anormal peuvent faire l'objet d'un examen plus approfondi afin de définir l'anomalie en effectuant des tests de mélange.

- **Test du mélange** : les tests de dépistage anormaux sont répétés sur des mélanges de volumes égaux (50:50) de plasma normal et de plasma à tester. Une absence de correction dans le test du mélange suggère la présence d'un inhibiteur à action immédiate, le plus courant étant les anticoagulants lupiques.
- **Tests chronométriques en un temps pour le non-parallélisme** : à effectuer pour confirmer la présence d'inhibiteurs de facteurs de coagulation et à répéter à des dilutions plasmatiques plus élevées si nécessaire pour diluer l'inhibiteur et confirmer sa spécificité.
- **Test de Bethesda, avec modification Nijmegen pour FVIII** afin de quantifier les inhibiteurs du facteur VIII ou du FIX.
 - ▶ Le plasma du patient est mélangé à un pool de plasma normal (PPN), et l'activité résiduelle du FVIII après une période d'incubation de deux heures est comparée à celle d'un mélange témoin traité de la même façon, contenant du tampon et du PPN. Le pourcentage d'activité résiduelle dans le mélange du patient est converti en unités Bethesda (UB), une UB étant définie comme la quantité d'inhibiteur produisant une activité résiduelle de 50 %.
 - ▶ Ce test est affecté par différents facteurs tels que le pH des mélanges, le temps et la température d'incubation, la teneur en VWF du plasma déficient en FVIII utilisé dans le test et/ou la présence d'anticorps de type lupique, et le FVIII résiduel présent dans l'échantillon de test.
 - ▶ Le profil cinétique de l'anticorps est différent chez les patients atteints d'hémophilie congénitale et acquise. Les inhibiteurs de type I, présents chez les patients atteints d'hémophilie A traités au FVIII, inactivent complètement l'activité du FVIII à des concentrations plasmatiques élevées, alors que les inhibiteurs de type II, généralement présents dans l'hémophilie acquise, sont incapables d'inactiver complètement le FVIII:C.
- Des **tests commerciaux immuno-enzymatiques (ELISA)** sont disponibles et peuvent être utiles pour détecter les anticorps anti-facteur FVIII en présence de LA ou d'inhibiteurs qui augmentent la clairance plutôt que d'inhiber l'activité.

● Surveillance du traitement de substitution

■ Patients recevant des produits à demi-vie prolongée (EHL : Extended Half-Life) :

La méthode sur laquelle sont basés les tests en un temps en fonction du type de réactif utilisé pour le TCA, avec certaines combinaisons particulières de produit/réactif EHL surestiment ou sous-estiment de façon significative les taux de FVIII de plus de 30 %.

L'utilisation de tests chromogéniques doit être recommandée lors du suivi de l'effet thérapeutique des produits EHL.

■ Patient recevant des anticorps bispécifiques

- ▶ Emicizumab (Hemlibra®) est un anticorps bispécifique destiné au traitement des patients hémophiles avec ou sans inhibiteurs. L'anticorps a la propriété unique de lier le FIXa au FX, permettant ainsi la reconstitution du complexe ténase même en cas de déficit complet ou d'inhibition du FVIII.
- ▶ Les patients recevant Emicizumab présentent une normalisation complète du TCA et des taux de FVIII presque normaux dans le test en un temps.
- ▶ Emicizumab ne peut pas se lier au FIXa et au FX bovins, mais il peut se lier au FVIII humain ou aux produits du rFVIII.
- ▶ Les tests chromogéniques utilisant des facteurs bovins sont insensibles à l'emicizumab, alors que les tests chromogéniques utilisant des facteurs humains sont influencés par sa présence.
 - Les tests chromogéniques basés sur des facteurs bovins doivent être utilisés pour mesurer l'activité résiduelle endogène ou exogène du FVIII, par exemple chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale ou une métrorragie nécessitant un rétablissement complet des taux de FVIII, ou chez les patients nécessitant le titrage d'inhibiteurs du FVIII (test de Bethesda).
 - Un dosage du FVIII chromogénique basé sur le TCA ou sur le facteur humain peut être utilisé pour mesurer la concentration d'emicizumab. Les échantillons de plasma des patients doivent être dilués au préalable (au moins 1:8) avant d'effectuer le test, et testés par rapport à des dilutions d'étalons disponibles dans le commerce contenant de l'emicizumab à 100 µg/ml.

- **Tests hémostatiques globaux de l'hémophilie : TGT**
 - Ces tests sont intéressants car la déficience en FVIII ou en FIX entrave gravement l'ensemble du processus de formation de la thrombine, alors que le critère de coagulation est mesuré bien avant que la majeure partie de la thrombine ne soit générée.
 - ▶ Le TGT peut être utile pour distinguer les phénotypes plus légers de l'hémophilie sévère malgré des taux de FVIII similaires (<1% de la normale).
- **Analyse de la forme du caillot (CWA : Clot Waveforme Analysis)** certains analyseurs de la coagulation gardent une trace de la dynamique de la formation du caillot après l'ajout du réactif TCA. La dérivée seconde de la courbe peut être utilisée pour calculer les temps où la coagulation connaît la plus grande accélération ou décélération - ces temps sont considérés comme ceux où le complexe ténase est le plus actif ou inactivé, respectivement. Le temps d'accélération maximale est fortement corrélé à la concentration de FVIII:C ou de FIX:C et au TGT, et peut être très sensible à la présence de quantités même infimes de FVIII:C (inférieures à 0,01 U/mL) ou de rFVIIa.

Maladie de von Willebrand

La maladie de von Willebrand (MVW) est le trouble hémorragique le plus courant chez l'homme et est héritée de manière égale par les hommes et les femmes. Sa prévalence est de 0,6 à 1,3 %. Si l'on considère uniquement les patients dont l'activité du VWF est réduite et qui présentent des problèmes hémorragiques nécessitant un traitement, la prévalence est beaucoup plus faible et se situe aux alentours de 1:1 000-10 000 individus. Sur le plan clinique, les patients atteints de la maladie de von Willebrand présentent des saignements cutanéomuqueux excessifs, notamment des saignements menstruels abondants, des épistaxis, des ecchymoses légères, des saignements prolongés de plaies mineures et de la cavité buccale, des saignements gastro-intestinaux, ainsi que des saignements après des soins dentaires, des accouchements et des interventions chirurgicales, ainsi que des saignements musculo-squelettiques dans les cas les plus graves.

- **Diagnostic** : basé sur le phénotype clinique de l'hémorragie, les antécédents familiaux et diagnostics de laboratoire.

- **Outils d'évaluation des saignements (BAT : Bleeding Assessment Tool)**

- Pour les patients présentant une faible probabilité de maladie de von Willebrand (par exemple, vus dans le cadre de soins primaires), les directives ASH ISTH NHF WFH 2021 recommandent d'utiliser un BAT validé comme test de dépistage initial afin de déterminer qui a besoin d'un test sanguin spécifique. Pour les patients présentant une probabilité intermédiaire ou élevée de maladie de von Willebrand, les recommandations déconseillent de s'appuyer sur un BAT pour demander d'autres analyses sanguines. L'utilisation des BATs pour les patients dont la probabilité n'est pas faible fournit une méthode standardisée pour la documentation et l'évaluation de la gravité des symptômes hémorragiques, en complément des tests de laboratoire.
- Les tests sanguins spécifiques à la maladie de von Willebrand portent sur le VWF:Ag, l'activité VWF dépendante des plaquettes (par exemple, VWF:GPIbM) et le FVIII:C.

- **Classification**

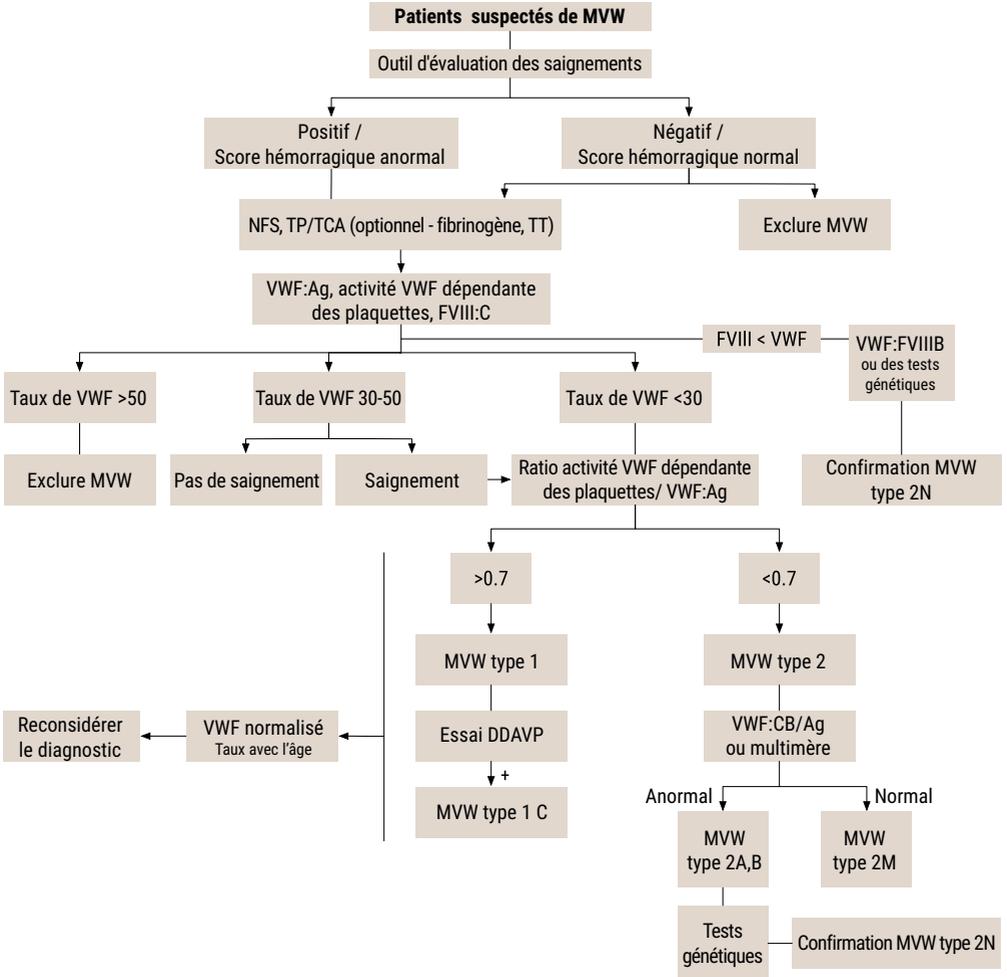
- Type 1 : déficit quantitatif partiel en VWF.
- Type 1C VWF : clairance augmentée du VWF.
- Type 2 : anomalies qualitatives du VWF divisées en 4 sous-types :
 - ▶ Type 2A : réduction ou absence de VWF de haut poids moléculaire.
 - ▶ Type 2B : gain de fonction du VWF qui augmente son affinité pour les plaquettes.
 - ▶ Type 2M : interactions réduites du VWF avec les plaquettes ou le collagène.
 - ▶ Type 2N : réduction de la liaison du VWF au FVIII.
- Type 3 : absence quasi-totale de la protéine VWF associée à des taux de FVIII très bas.

- **Algorithme de diagnostic de la maladie de von Willebrand**

- L'évaluation initiale de la maladie de von Willebrand ne peut être effectuée à l'aide d'un seul test et nécessite une combinaison de tests de dépistage.

FIGURE 1 : ALGORITHME DIAGNOSTIC DE LA MVW

Pour simplifier, le taux de VWF est compris entre 30 et 50 ; il s'agit de taux de VWF de 0,30 à 0,50 UI/mL, étant entendu que la limite inférieure de la fourchette normale, telle que déterminée par le laboratoire local devrait être utilisée si elle est de 0,50 UI/mL. *Hommes et enfants, adressés à un hématologue et/ou à un parent du premier degré atteint de la maladie de von Willebrand. BS, score hémorragique ; NFS, Numération Formule Sanguine ; DDAVP, desmopressine ; FVIII, facteur FVIII ; FVIII:C, activité coagulante du FVIII ; TP, temps de prothrombine ; TCA, temps de céphaline activée ; TT, temps de thrombine ; VWF:CB/Ag, ratio de la liaison du collagène du VWF à l'antigène ; VWF:FVIII:B, liaison du FVIII au VWF.



● Test de diagnostic de la maladie de von Willebrand

- **VWF:Ag**: évaluation quantitative du taux de la protéine VWF plasmatique. Le dosage du VWF:Ag peut être effectué à l'aide d'un test ELISA, un test immunologique automatisé au latex (LIA) et un test de chimiluminescence. Le test VWF:Ag est généralement très fiable et reproductible, mais il est limité car il n'évalue que la présence du VWF et non sa fonction.
- **Activité du VWF dépendante des plaquettes : VWF:GPIbM ou VWF:GPIbR.**
 - ▶ Les directives ASH ISTH NHF WFH 2021 suggèrent de nouveaux tests qui mesurent l'activité de liaison plaquettaire du VWF (par exemple, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR) plutôt que le test VWF:RCo (automatisé ou non automatisé).
 - ▶ Tests de liaison GPIb déclenchés par la ristocétine (VWF:GPIbR) : test sans plaquette utilisant un fragment GPIb recombinant capturé par un anticorps monoclonal coaté sur des plaques ELISA, ou des billes de latex ou des particules magnétiques avec une limite de détection et un CV nettement améliorés.
 - ▶ Tests de liaison de la GPIb mutante avec gain de fonction (VWF:GPIbM) : fragments recombinants de GPIb mutante avec gain de fonction, permettant la liaison spontanée du VWF à la GPIb mutante sans ristocétine.

TABEAU 5 : NOMENCLATURE APPROUVÉE POUR LES DIFFÉRENTES ACTIVITÉS MESURÉES PAR LE SYSTÈME DE TEST ACTUEL

Abréviation de l'activité du VWF	Description
VWF:RCo	Activité du cofacteur de la ristocétine : tous les tests utilisant des plaquettes et de la ristocétine.
VWF:GPIbR	Tous les tests basés sur la liaison du VWF à un fragment WT GPIb recombinant, induite par la ristocétine.
VWF:GPIbM	Tous les tests basés sur la liaison spontanée du VWF à un fragment GPIb mutant de gain de fonction.
VWF:Ab	Tous les tests basés sur la liaison d'un anticorps monoclonal (mAb) à un épitope du domaine A1 du VWF.

- **Activité du VWF et interaction avec le collagène** : le test de liaison au collagène (VWF:CB) évalue la capacité des multimères de VWF de haut poids moléculaire à adhérer au collagène. Différentes méthodes sont disponibles pour évaluer cette propriété du VWF : ELISA ou tests entièrement automatisés utilisant des particules magnétiques comme phase solide et un système de détection chimiluminescent.
- **Activité du VWF et interaction avec le FVIII.**
 - ▶ Dans un bilan initial, la détermination du FVIII coagulant doit être incluse car le VWF agit comme une protéine porteuse pour le FVIII. Dans des conditions normales, la valeur du ratio FVIII:C/VWF:Ag devrait être de l'ordre de 1. Dans la MVW de type 2N, ce ratio diminue fortement, alors que dans la MVW de type 3, où le VWF:Ag et l'activité du VWF sont généralement absents, le FVIII:C est <10 UI/dL. Dans la MVW de type 2N, le VWF présente un défaut spécifique de liaison au FVIII et, bien que les taux de VWF:Ag et d'activité du VWF soient généralement normaux, le FVIII est sévèrement réduit, car après sa sécrétion, il est rapidement éliminé de la circulation.
 - ▶ La détermination de l'activité de liaison du FVIII par le VWF est généralement investiguée par des méthodes ELISA.
- **Évaluations des multimères du VWF** : Les directives ASH ISTH NHF WFH 2021 suggèrent soit l'analyse du multimère du VWF, soit le VWF:CB/ VWF:Ag (ratio de liaison du collagène du VWF à l'antigène) pour diagnostiquer la MVW de type 2 chez les patients suspectés d'être de type 2A, 2B ou 2M et nécessitant des tests supplémentaires (recommandation conditionnelle basée sur une très faible certitude dans les preuves issues des études diagnostiques).
- **Propeptide du VWF** : Les directives ASH ISTH NHF WFH 2021 suggèrent de ne pas utiliser le VWFpp/VWF:Ag (ratio propeptide du VWF/antigène) et d'utiliser plutôt un test avec de la desmopressine avec des analyses sanguines 1 et 4 heures après la perfusion pour confirmer une augmentation de la clairance du VWF chez les patients atteints de la MVW suspectée d'être de type 1C (recommandation conditionnelle basée sur le faible niveau de certitude des preuves issues des études de précision diagnostique).

- **Séquençage du gène du VWF** : Les directives ASH ISTH NHF WFH 2021 suggèrent un test génétique ciblé plutôt qu'une agglutination plaquettaire induite par la ristocétine à faible dose (RIPA) pour diagnostiquer la MVW de type 2B chez les patients suspectés d'être de type 2A ou 2B et nécessitant des tests supplémentaires (recommandation conditionnelle basée sur le faible niveau de certitude des preuves issues des études de précision diagnostique).

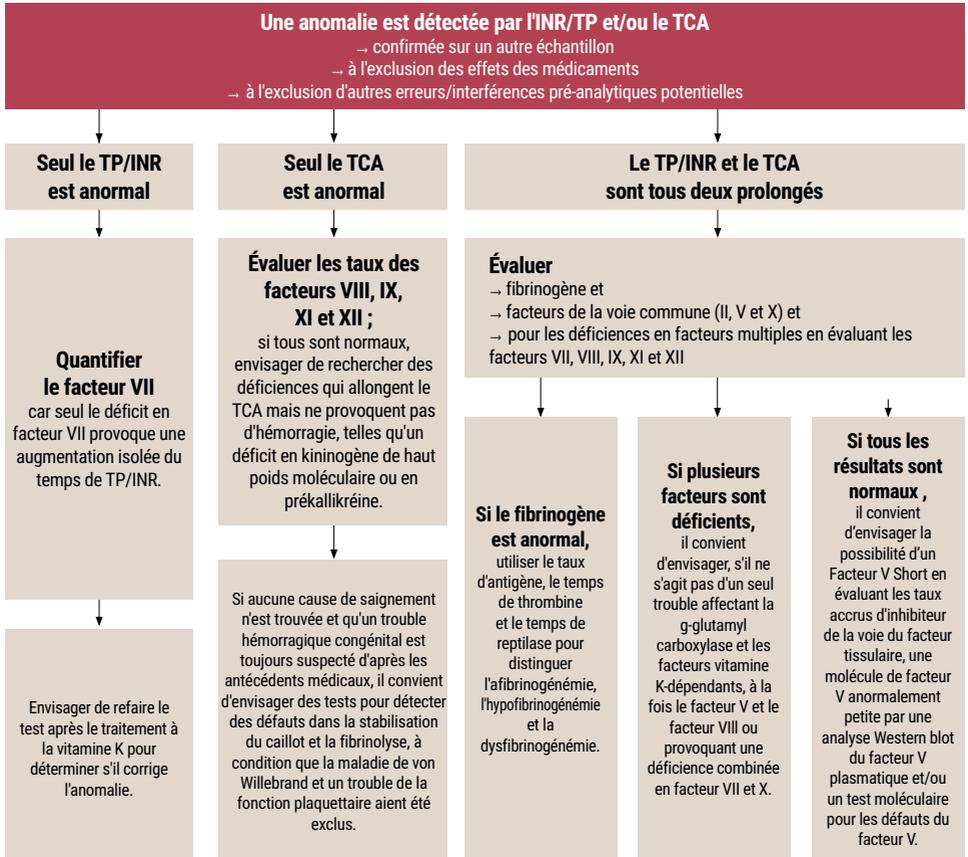
Troubles hémorragiques rares

- Causes peu fréquentes mais importantes d'hémorragie.
- De nombreux troubles hémorragiques rares sont des maladies autosomiques récessives dont la prévalence est inférieure à 1:1 000 000 dans la population générale.
- La prévalence est beaucoup plus élevée dans les populations où la consanguinité est culturellement acceptable.
- Bien que de nombreux troubles hémorragiques rares soient héréditaires, il est important de considérer que les déficiences acquises représentent également des causes importantes de certains problèmes hémorragiques rares. Par exemple, environ 10 % de tous les cas de déficience sévère en facteur XIII (FXIII) sont des déficiences acquises dues à des auto-anticorps.
- **Troubles hémorragiques rares associés à des anomalies du fibrinogène ou à d'autres anomalies des tests de coagulation**
 - **Fibrinogène** : L'afibrinogénémie, l'hypofibrinogénémie et la dysfibrinogénémie sont toutes associées à une tendance hémorragique ; en outre, certaines dysfibrinogénémies peuvent entraîner une tendance pro-thrombotique ou n'ont pas de phénotype clinique.
 - ▶ L'activité du fibrinogène doit être mesurée à l'aide du test de Clauss.
 - ▶ Le dosage de l'antigène du fibrinogène doit être utilisé pour distinguer l'hypofibrinogénémie de la dysfibrinogénémie.
 - ▶ L'utilisation clinique du fibrinogène dérivé de la PT n'est pas recommandée.

■ **Autres déficits en facteurs de coagulation :**

- ▶ Les déficits congénitaux en facteurs de coagulation sont beaucoup plus rares que les déficits acquis de la coagulation et devraient être envisagés chaque fois qu'il y a un défaut impliquant le fibrinogène ou un déficit d'un seul facteur mesuré par le TP et/ou le TCA.
- ▶ Les tests chromométriques en un temps basés sur le TP sont principalement utilisés pour le FII, le FV, le FVII et le FX.
- ▶ Les tests chromométriques en un temps basés sur le TCA sont principalement utilisés pour le FXI, le FXII, le kininogène de haut poids moléculaire (HMWK) et la prékallikréine (PK). Les déficiences en FXII, HMWK et PK n'exposent pas à un risque hémorragique accru.
- ▶ Un test chromométrique en un temps basé sur le TCA peut également être utilisé pour mesurer le FII, le FV et le FX, et des tests basés sur le venin de vipère peuvent être utilisés pour mesurer FII et FX car certains variants rares de facteurs de coagulation ne peuvent être détectés que par ces tests alternatifs.
- ▶ La sensibilité du TP aux déficiences en facteur varie d'un pays à l'autre et dépend de la composition en phospholipides et en facteurs tissulaires du réactif.
- ▶ Des déficits acquis en FII, FV, FVII, FX et FXI ont tous été décrits et, lorsqu'ils sont dus à des anticorps neutralisants, ils peuvent être distingués des déficits congénitaux par des tests de mélange de TP et/ou de TCA.

FIGURE 2 : STRATÉGIE POUR LE DIAGNOSTIC EN LABORATOIRE DES ANOMALIES DES FACTEURS DE COAGULATION



- **Troubles hémorragiques rares associés à des défauts primaires dans la stabilisation du caillot (FXIII)**
 - Les déficiences congénitales et acquises en FXIII représentent des causes importantes mais rares de troubles hémorragiques, les déficiences acquises représentant environ 10 % de l'ensemble des cas.
 - Le FXIII dans le plasma est composé de deux sous-unités, une sous-unité enzymatique (sous-unité A) et une sous-unité non enzymatique (sous-unité B). La sous-unité B prolonge la demi-vie du FXIII dans la circulation.
 - La grande majorité des déficiences congénitales sévères en FXIII sont causées par des mutations génétiques de la sous-unité A et

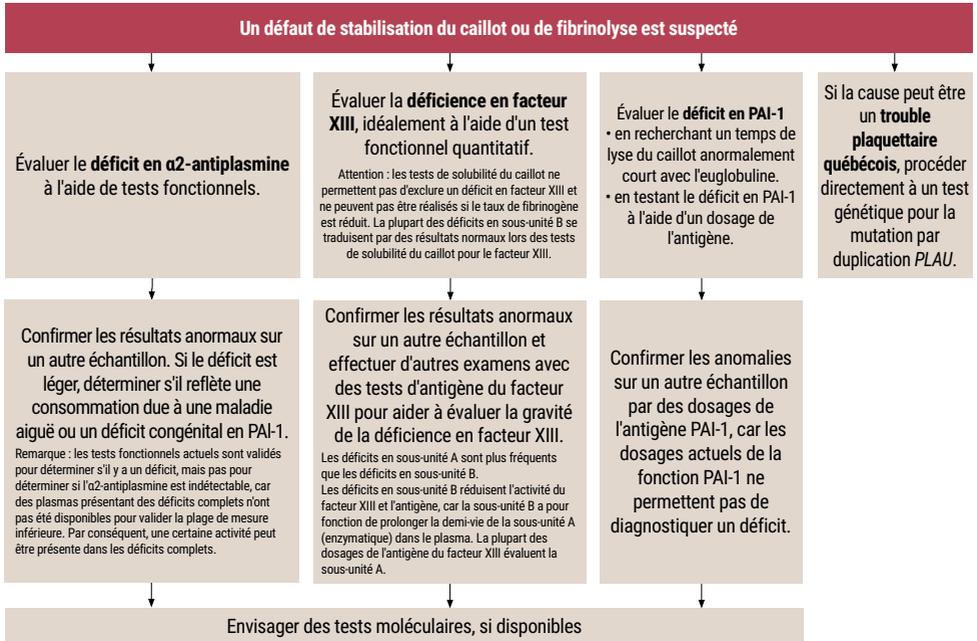
entraînent une déficience sévère à la fois de l'activité du FXIII et de l'antigène de la sous-unité A du FXIII. Le déficit en sous-unité B du FXIII est une cause beaucoup plus rare de déficit en FXIII et se manifeste par un déficit en FXIII moins sévère et une clairance accélérée de la sous-unité A du plasma.

- L'activité quantitative du FXIII et les dosages d'antigènes sont tous deux nécessaires pour évaluer la déficience en FXIII, car ils permettent de détecter les déficiences sévères et les déficiences moins sévères, y compris celles causées par la déficience en sous-unité B.
- Comparer les taux d'antigène et d'activité du FXIII si l'on suspecte une déficience acquise, car certains réduisent les taux d'activité du FXIII plus que le taux d'antigène.
- **Troubles hémorragiques rares dus à des anomalies fibrinolytiques**
 - Aucun test de dépistage global ne peut être utilisé de manière satisfaisante pour dépister les anomalies fibrinolytiques cliniquement importantes.
 - Le dépistage des anomalies fibrinolytiques doit être effectué de préférence en même temps que le dépistage de la déficience en facteur XIII.
 - Utiliser des dosages quantitatifs de l' α 2-antiplasmine lors de l'évaluation des défauts potentiels de lyse du caillot. Rappel : un déficit peut être secondaire à un déficit sévère en PAI-1.
 - Utiliser le temps de lyse de l'euglobuline ou le dosage de l'antigène de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) pour évaluer le déficit sévère en PAI-1.
 - Demander un test génétique pour la mutation par duplication QPD PLAU¹ si l'on suspecte une QPD ou si l'on doit l'exclure.

¹QPD: trouble plaquettaire au Québec

La mutation PLAU affecte le gène de l'activateur du plasminogène urokinase (uPA).

FIGURE 3 : STRATÉGIE POUR LE DIAGNOSTIC EN LABORATOIRE DES DÉFAUTS DE STABILISATION DU CAILLOT ET DE FIBRINOLYSE



BIBLIOGRAPHIE

- Baker P, Platton S, Gibson C, Gray E, Jennings I, Murphy P, *et al.* Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2020 Nov;191(3):347–62.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(S6):1–158.
- James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, *et al.* ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances.* 2021 Jan 12;5(1):280–300.
- Bodó I, Eikenboom J, Montgomery R, Patzke J, Schneppenheim R, Di Paola J, *et al.* Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015 Jul;13(7):1345–50.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, *et al.* Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(3):304–26.
- De Cristofaro R, Escobar M, Gooding R, Hayward C, Lassila R, Leebeek F, Tosseto A, Young G. *Practical manual bleeding disorders.* Barcelona (ES): Ambos Marketing Services ; 2018.

st

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

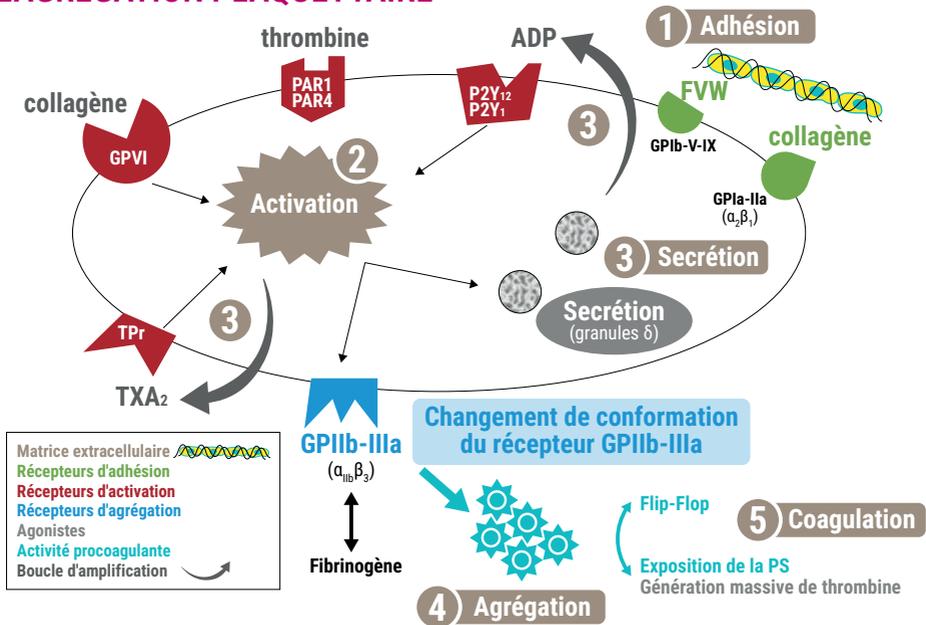
Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Les tests de laboratoire jouent un rôle essentiel dans le diagnostic des troubles plaquettaires héréditaires et acquis, qui peuvent affecter la numération plaquettaire, la fonction plaquettaire ou les deux.

Troubles héréditaires de la fonction plaquettaire

- Les troubles héréditaires de la fonction plaquettaire sont probablement sous-estimés en raison d'un sous-diagnostic, car ils sont hétérogènes en termes de gravité, de mécanismes et de fréquence et peu d'entre eux sont caractérisés au niveau moléculaire.
- L'activation des plaquettes se fait en cinq étapes :
 - Adhésion : récepteur de la glycoprotéine (GP)Ib-V-IX pour le VWF ; récepteur GPIa-IIa (intégrine $\alpha_2\beta_1$) pour le collagène.
 - Activation : récepteur GPVI pour le collagène ; récepteurs P2Y₁ et P2Y₁₂ pour l'ADP ; récepteur Thromboxane Prostanoloïde (TP α) pour le TXA₂ ; Récepteurs Activés par la Protéase (PAR-1 et PAR-4) pour la thrombine.
 - Sécrétion des granules α (contenant des protéines adhésives telles que le fibrinogène et le VWF) et des granules denses (δ) (contenant de l'ADP/ ATP, de la sérotonine, du calcium, des polyphosphates), ainsi que l'amplification des deux boucles principales : TXA₂ et ADP.
 - Agrégation : le récepteur GPIIb-IIIa (intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) du fibrinogène subit un changement de conformation pour permettre la liaison du fibrinogène de manière calcium-dépendante.
 - Ancrage des facteurs de coagulation à la surface des plaquettes : exposition à la phosphatidylsérine (PS) entraînant une génération massive de thrombine.

FIGURE 4 : MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE L'ACTIVATION ET DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE



● Évaluation clinique :

- Antécédents personnels et familiaux et de saignements, comme par exemple des ecchymoses inexplicables ou étendues, des épistaxis, des ménorragies et saignements pendant l'accouchement ou à la suite d'interventions invasives et d'extractions dentaires.
- Si les examens de laboratoire préliminaires (NFS, tests de coagulation de routine et dépistage du FVW) sont normaux, il convient de rechercher les troubles de la fonction plaquettaire.
- **Numération Formule Sanguine (NFS)** : pour évaluer la numération plaquettaire, la taille des plaquettes (Volume Plaquettaire Moyen - VPM) et d'autres anomalies hématologiques pouvant indiquer des complications dues à un trouble plaquettaire.
- **Examen de frottis sanguin** : pour évaluer la taille, le nombre et la coloration.

● Agrégométrie plaquettaire

■ Prélèvement et traitement des échantillons

- ▶ Échantillons prélevés dans un tube avec présence d'un anticoagulant à base de citrate de sodium à 3,2 %.
- ▶ Rejeter les échantillons anormaux, c'est-à-dire ceux qui semblent coagulés, hémolysés, ictériques ou lipémiques.
- ▶ Les recommandations internationales de la SSC ISTH ne préconisent pas d'ajuster la numération plaquettaire d'un Plasma Riche en Plaquettes (PRP) avec un Plasma autologue Pauvre en Plaquettes (PPP) lorsque le compte plaquettaire se trouve entre $250 \times 10^9/L$ et 600×10^9
- ▶ En cas de thrombocytopénie ($\leq 150 \times 10^9/L$) les résultats sont à interpréter avec prudence, en tenant compte des conditions recommandées par le fabricant pour la performance de l'agrégomètre, en particulier si le nombre de plaquettes est $< 100 \times 10^9/L$.
- ▶ Des facteurs tels que l'exercice physique, la consommation de café et de tabac sont connus pour augmenter l'agrégation plaquettaire. L'agrégation plaquettaire présente des variations circadiennes, les résultats les plus élevés étant observés durant la matinée. Il a également été démontré que certains aliments, divers compléments alimentaires et l'hypercholestérolémie familiale influencent l'agrégation plaquettaire.
- ▶ Tout traitement par un agent antiplaquettaire potentiel doit être interrompu, si possible, au moins 10 jours avant le prélèvement.
- ▶ Il est nécessaire d'établir et de valider un intervalle de référence pour la combinaison analyseur/réactif pour les tests diagnostiques d'agrégométrie.

■ Agrégation par Transmission Lumineuse (LTA)

- ▶ Reste le « Gold Standard » pour les tests de la fonction plaquettaire.
- ▶ Est réalisé à l'aide de PRP ou de plaquettes lavées à des fins de recherche.
- ▶ Principe du test : réalisé avec du PRP et du PPP comme référence pour définir le point «théorique» de transmission de la lumière à 100 %. Après exposition à un agoniste, la formation d'agrégats plaquetitaires entraîne une diminution

de l'absorbance et une augmentation correspondante de la transmission de la lumière à travers l'échantillon de PRP. Une évaluation quantitative de l'agrégation plaquettaire peut être obtenue, le plus souvent exprimée en % d'agrégation.

► **Agonistes :**

- Pour commencer, on utilise des concentrations faibles ou intermédiaires d'un ensemble d'agonistes ou d'activateurs plaquettaires parmi les plus importants. Si la réponse n'est pas satisfaisante, une deuxième série de tests est effectuée avec des concentrations plus élevées.
- En cas de suspicion de troubles héréditaires de la fonction plaquettaire, les agonistes recommandés en première intention sont l'acide arachidonique pour l'évaluation de la voie TXA₂, l'ADP, l'épinéphrine et le collagène.
- La ristocétine est un antibiotique qui facilite la liaison du FVW au récepteur correspondant GPIb, ce qui entraîne l'agglutination des plaquettes et, en aval, leur activation partielle et leur agrégation. La ristocétine est utilisée pour la détection du syndrome de Bernard Soulier (BS), un défaut de GPIb et de divers sous-types de la maladie de von Willebrand.

TABLEAU 6 : RÉSUMÉ DES SCHEMAS TYPIQUES DE DIAGNOSTIC DE L'IPFD (ÉTUDE INTERNE DE STAGO)

	Acide arachidonique	ADP		Collagène		Epinéphrine		TRAP-6		Ristocétine
Unité	mM	µM		µg/mL		µM		µM		mg/mL
Concentration finale	1	2	10	2	10	5	25	10	50	1,2
Thrombasthénie de Glanzmann (GT)	A	A		A		A		A		N
Syndrome de Bernard-Soulier (SBS)	N	N		N		N		N		A
Maladie du pool de stockage (δ-SPD)	N	R*, A	R*, ↓	↓, A	N	↓, N	R*, A	N	N	N
Déficit en GPVI	N	N		A, ↓	A, ↓, N	N		N		N

N : normal ; ↓: réduit ; R* : réversible, pas de 2^{ème} vague ; A : absent

La réponse la plus fréquente est indiquée en rouge

■ Agrégométrie par impédance

- ▶ Mesure de l'augmentation de l'impédance électrique due à la formation d'agrégats plaquettaires sur les électrodes.
- ▶ Effectué avec du sang total (ST), le volume de sang nécessaire pour le test est plus faible qu'avec le LTA, mais les résultats dépendent de l'hématocrite.
- ▶ Moins d'informations publiées sur l'utilité de l'impédance/sang total pour diagnostiquer les troubles plaquettaires ; elle n'est pas suffisamment discriminante pour les troubles légers de la fonction plaquettaire et n'évalue pas le changement de forme des plaquettes.

TABEAU 7 : RÉSUMÉ DES AGONISTES COURAMMENT UTILISÉS POUR LES TESTS DE DIAGNOSTIC LTA ET ST

Agoniste et concentrations typiques	LTA	ST
ADP	Concentration couramment utilisée ~1-10 µM, commençant souvent par ~2 µM, puis une concentration plus élevée si la réponse est altérée	~5-20 µM
Epinéphrine	~5 µM. L'analyse de concentrations plus élevées (par exemple 100 µM) n'est pas utile pour diagnostiquer un trouble plaquettaire.	Non utilisé (certains contrôles ne montrent aucune réaction dans le sang total)
Collagène	La concentration optimale dépend de la préparation du collagène. Les tests sont souvent effectués en utilisant ~2 µg/mL de collagène fibrillaire pour commencer (ce qui permettrait de détecter une altération de la fonction plaquettaire due aux AINS), et une concentration plus élevée doit être testée si la réponse est altérée.	Concentrations similaires à celles utilisées dans le LTA
Analogue du thromboxane U46619 Acide arachidonique	~1-2 µM. Envisager des concentrations plus élevées si la réponse est altérée ~0,5-1,6 mM	Inconnu Similaire, ~0,5-1,0 mM
Ristocétine, faible concentration pour détecter le gain de fonction défauts dans le RIPA	~0,5-0,6 mg/mL	0,25 mg/mL
Ristocétine, concentration élevée pour détecter les pertes de fonction défauts dans le RIPA	~1,2-1,5 mg/mL et envisager des concentrations plus élevées (par exemple, 2,0 mg/mL) si la réponse est altérée.	1,0 mg/mL

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

RIPA : Agrégation plaquettaire induite par la ristocétine

- **Évaluation de la libération des granules denses des plaquettes par luminomètre ou lumi-agrégométrie**
 - ▶ Estimation de la libération d'ATP par les plaquettes avec un réactif contenant de la D-luciférine et l'enzyme luciférase. La libération d'ATP par les granules denses en réponse à un agoniste en présence de D-luciférine, de luciférase et d'oxygène émet de la lumière.
 - ▶ Limitation : la libération d'ATP a montré une variabilité significative entre les patients.
- **Cytométrie en flux**
 - ▶ Diagnostic des maladies héréditaires et acquises à partir d'un très faible volume d'échantillon sanguin en utilisant des anticorps spécifiques. Le test donne des informations sur la morphologie (sur certains compteurs de cellules), la numération plaquettaire et la capacité des plaquettes à être activées par un agoniste, même chez les patients ayant une faible numération plaquettaire.
 - ▶ Prend du temps, nécessite un équipement et une expertise spécialisés.
- **Essais viscoélastiques**
 - ▶ Sonorhéométrie (Quantra®) ou thromboélastographie (TEG®) / thromboélastométrie (ROTEM®) : tests viscoélastiques utilisant du sang total pour étudier la fonction plaquettaire. Les indices mesurés donnent des informations sur la contribution des plaquettes à la rigidité du caillot et au dysfonctionnement plaquettaire. Le Quantra® est le seul test viscoélastique qui quantifie et rapporte directement la contribution des plaquettes à la rigidité du caillot. Principalement utilisé en anesthésiologie, en chirurgie et pour guider les transfusions d'urgence.

Thérapies antiplaquettaires

- Les tests sont utilisés pour évaluer l'effet résiduel du traitement antiplaquettaire avant l'intervention chirurgicale afin d'estimer le risque de saignement. La fonction plaquettaire peut être altérée par des médicaments qui inhibent la COX-1 (aspirine), le récepteur P2Y₁₂ (par exemple, le clopidogrel) ou la GPIIb-IIIa (par exemple, l'abciximab).

- **Agrégation par Transmission Lumineuse (LTA)**

- Activateurs : acide arachidonique pour l'aspirine, ADP pour les inhibiteurs de P2Y₁₂, ou un autre activateur (collagène, TRAP) qui utilise plus ou moins l'amplification de l'activation par les deux systèmes.

TABLEAU 8 : RÉSUMÉ DES RÉPONSES REPRÉSENTATIVES OBTENUES AVEC LA LTA EN PRP CHEZ DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE

	Acide arachidonique	ADP		Collagène		Epinéphrine		TRAP-6		Ristocétine
Unité	mM	µM		µg/mL		µM		µM		mg/mL
Concentration finale	1	2	10	2	10	5	25	10	50	1,2
Inhibiteur du récepteur P2Y ₁₂ (clopidogrel)	N	R*	R*,N*	R*, ↓, N ↓, A, R*	N	N, ↓	N	N, ↓	N	N
Thromboxane	A	N*, R*	N, N*, R*	A, R*	N, ↓, R*	R*, N	↓, N	N, R*	N	N
Inhibiteur de la voie A2 (aspirine)	A	R*, N*, A	R*, N*	A, R*, ↓	↓, A, R*	↓		R*	N	N
Double traitement : clopidogrel/ aspirine	N	N		A, ↓	A, ↓, N	N		N		N

N : normal ; N* : normal avec réversibilité incomplète ; ↓ : réduit ; R* : réduit avec réversibilité, pas de 2^{ème} onde ; A : absent

La réponse la plus fréquente est indiquée en rouge

Agrégométrie par impédance sur ST

- La principale application est la surveillance des inhibiteurs de la fonction plaquettaire. Il existe plusieurs tests dont la sensibilité varie en fonction des différents antiagrégants plaquettaires.
- **Test VASP (Phosphoprotéine Stimulée par les VAsodilatateurs)**
 - Inhibition induite par l'ADP, via son interaction avec le récepteur P2Y₁₂, de l'élévation des niveaux intraplaquettaires d'AMPc (second messenger qui inhibe l'activation plaquettaire) induite

par le PGE1 (inhibiteur de l'activation plaquettaire) ; puis détection par la quantification du degré de phosphorylation de la protéine VASP par cytométrie de flux (réactif PLT VASP/P2Y₁₂) ou ELISA (réactif CY-QUANT VASP/P2Y₁₂) sur des échantillons de sang total.

- **VerifyNow®**

- Mesure automatisée dans le sang total anticoagulé de la conséquence de l'interaction entre le fibrinogène et le complexe GPIIb-IIIa activé, basée sur l'agrégation de microbilles artificielles recouvertes de fibrinogène à l'aide d'un ensemble d'agonistes plaquettaires.
- Cartouches dédiées pour l'aspirine et le P2Y₁₂ (ou les inhibiteurs anti-GPIIb-IIIa).
- Utilisation limitée à la surveillance des médicaments antiplaquettaires et sensible à la numération plaquettaire et à l'hématocrite.

- **PFA®100/200**

- Flux de Sang Total avec une contrainte de cisaillement (très) élevée.
- Formation d'un bouchon plaquettaire qui obstrue une ouverture dans une membrane imbibée de collagène et d'ADP, ou de collagène et d'épinéphrine.
- Sensible à l'aspirine avec cartouche d'inhibiteurs de collagène et d'épinéphrine. Une cartouche sensibilisée aux inhibiteurs P2Y₁₂ est disponible.
- Très sensible aux variations du FVW en raison de la forte contrainte de cisaillement, sensible aussi à la numération plaquettaire et à l'hématocrite et peu flexible en raison de l'utilisation d'une concentration fixe d'activateur.

- **Test viscoélastique**

- Généralement considéré comme insuffisamment sensible à la fonction plaquettaire pour la surveillance du traitement antiplaquettaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Gresele P, Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015 Feb;13(2):314–22.
- Hvas AM, Favaloro EJ. Platelet Function Analyzed by Light Transmission Aggregometry. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:321–31.
- Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet JP, *et al*. Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Jun;38(3):289–302.
- Gresele P, Falcinelli E, Bury L. Laboratory diagnosis of clinically relevant platelet function disorders. *Int J Lab Hematol*. 2018 May;40 Suppl 1:34–45.
- Orme R, Judge HM, Storey RF. Monitoring Antiplatelet Therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Apr;43(3):311–9.
- Angiolillo D J, Buccheri S, Bury L, Cattaneo M, Falcinelli E, Gresele P, Harrison P, Hayward C, Jakubowski J A, Korte W, M P Lambert, Mahla E, Payrastre B, Poncz M. Practical manual platelets. Barcelona (ES): Ambros Marketing Services ; 2019.
- Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of Viscoelastic Tests to Platelet Function. *J Clin Med*. 2020 Jan 10;9(1):E189.
- Platelet aggregometry: an introduction to Light Transmission Aggregometry. Stago (Ref. 301521), 07/2021

st

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

- **Les antagonistes de la vitamine K (AVK)** agissent en diminuant la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX, X) et de certaines protéines (protéine C et protéine S).
- Les déficits en facteurs II, VII, IX et X induits par l'absorption d'AVK entraîne un allongement du TQ et du TCA.
- **Le TQ** est le test de choix pour le suivi du traitement par AVK. Il est exprimé comme suit :
 - un temps de coagulation (TQ) ;
 - un rapport entre le temps de coagulation du plasma du patient et le temps de coagulation du témoin (temps du témoin) ; ou
 - un pourcentage du TQ.

On sait que la précision du TQ est dépendante du système. L'OMS a traité cette variabilité du système (1) en créant des thromboplastines de référence primaires et secondaires et (2) en développant un modèle statistique pour l'étalonnage des thromboplastines afin de déterminer l'indice de sensibilité international (ISI) et le ratio normalisé international (INR).

- **Résultats du TP exprimés en INR**
 - L'INR utilise l'ISI pour normaliser toutes les thromboplastines par rapport à la thromboplastine de référence au moyen de l'équation suivante :

$$\text{INR} = (\text{TQ du patient (sec.)} / \text{TQ témoin (sec.)})^{\text{ISI}}$$

- L'ISI est une valeur déterminée pour chaque lot de réactif de thromboplastine et varie selon le type d'analyseur utilisé. Les valeurs ISI sont spécifiques pour des combinaisons de réactifs et d'instruments. Selon les normes de l'OMS, une valeur ISI acceptable pour les réactifs de thromboplastine se situe entre 0,9 et 1,7.

- Le TQ témoin est la moyenne géométrique des valeurs de TQ mesurées sur au moins 20 échantillons de plasma frais provenant de sujets sains (sans pathologie ni traitement susceptible d'interférer avec la coagulation).
- **Suivi des traitements anticoagulants**
 - Relais héparine-AVK*
 - ▶ Suivi du traitement AVK par l'INR (en utilisant un réactif insensible à l'héparine aux doses thérapeutiques).
 - ▶ Suivi du traitement à l'héparine :
 - TCA (reflète l'effet des AVK et de l'héparine non fractionnée).
 - Dosages spécifiques de l'activité anti-Xa.
 - ▶ Le traitement par héparine et AVK peut être administré de manière concomitante pendant 4 à 5 jours jusqu'à ce que la zone thérapeutique souhaitée soit atteinte en terme d'INR (c'est-à-dire INR inchangé lors de deux mesures effectuées sur deux jours consécutifs)).
 - Patients stabilisés dans leur traitement AVK
La valeur de l'INR doit être vérifiée chaque semaine puis chaque mois, et plus fréquemment en cas de modification de la dose, de résultats de dosages non équilibrés ou de suspicion d'interférence avec d'autres facteurs (y compris un changement de comédication).

*AVK : Antivitamine K ou antagonistes de la vitamine K

- **Limites**

- Grande variabilité intra-individuelle de l'INR.
- Interférences dues aux :
 - ▶ Autres traitements (de nombreux médicaments peuvent interférer avec les AVK).
 - ▶ Autres pathologies.
 - ▶ Aliments et boissons riches en vitamine K.

**TABLEAU 9 : ZONES THÉRAPEUTIQUES RECOMMANDÉES
(EXPRIMÉES EN INR)**

Indications	INR	
	ACCP ¹ , BCSH ² , GEHT ³	
	Zone thérapeutique	Cible
Prévention de la thrombose veineuse	2,0 - 3,0	2,5
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) - Traitement du syndrome des antiphospholipides - Valvulopathies cardiaques - Infarctus du myocarde - Fibrillation auriculaire	2,0 - 3,0	2,5
Valves cardiaques mécaniques	2,5 - 3,5	3,0

1. ACCP : American College of Chest Physicians
2. BCSH : British Committee for Standards in Haematology
3. GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose

BIBLIOGRAPHIE

- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, *et al.* Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *British Journal of Haematology*. 2011;154(3):311–24.
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, *et al.* Executive Summary. *Chest*. 2021 Dec;160(6):2247–59.
- Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/ International Normalized Ratio (PT/INR). *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43(1):21–8.
- Favaloro EJ. How to Generate a More Accurate Laboratory-Based International Normalized Ratio: Solutions to Obtaining or Verifying the Mean Normal Prothrombin Time and International Sensitivity Index. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Feb;45(1):10–21.

st

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Héparine non fractionnée (HNF)

L'héparine non fractionnée (HNF) est un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques de poids moléculaire variable. Un tiers des chaînes contient un motif pentasaccharidique présentant une forte affinité pour l'antithrombine.

Poids moléculaire : 3 000 à 30 000 daltons (moyenne : 15 000 daltons).

Elle est utilisée pour les traitements curatifs et prophylactiques.

- **Indications**

- L'HNF reste l'anticoagulant privilégié lorsqu'une anticoagulation rapide et réversible est nécessaire et lorsque la thrombose est déclenchée par la voie d'activation de contact (dérivation cardio-pulmonaire, dialyse rénale et oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO)).

- **Limites**

- Demi-vie courte, dépendante de la dose.
- Liaison non spécifique.
- Effet dose-réponse aléatoire.
- Risque hémorragique majeur.

- **Prélèvement et traitement des échantillons**

- Un protocole standardisé doit être utilisé pour le prélèvement et le traitement de l'échantillon.
- Prélèvement : tube contenant un anticoagulant - citrate de sodium 0,105/0,109 M ou CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole).
- Centrifugation dans l'heure qui suit le prélèvement.
- Stabilité à +20°C : 2 heures dans un tube citrate ou 4 heures dans un tube CTAD.

- **Dosages**

- TCA

- ▶ Communément utilisé pour le suivi des traitements par HNF mais sensible à certaines anomalies de la coagulation

(déficiences ou troubles spécifiques de la coagulation, anticoagulants lupiques) et à certains médicaments tels que les AVK (lors du relais héparine - AVK) ou les traitements thrombolytiques.

- ▶ Limites
 - Les résultats sont influencés par des variables analytiques et biologiques.
 - Les zones thérapeutiques peuvent varier d'un réactif à l'autre.
 - Le TCA peut être allongé par la présence d'anticoagulants lupiques, de faibles taux d'un ou plusieurs facteurs de coagulation ou d'une protéine C-réactive élevée. Chez les patients en phase aiguë, le TCA peut être raccourci par des taux élevés de fibrinogène et de FVIII.
- **Activité anti-Xa** : mesure standardisée par rapport à un standard international de l'HNF ou une courbe d'étalonnage hybride HBPM/HNF. (voir tableaux 10 et 11)
- **Numération plaquettaire** : pour la détection de la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH). La numération plaquettaire doit être surveillée du 4^e au 14^e jour (ou jusqu'à l'arrêt de l'héparine).
- **Antithrombine (AT)** : pour exclure un déficit en antithrombine en cas de résistance à l'héparine.
- **Thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH)**
 - TIH, Type II
 - ▶ Réaction immuno-allergique au médicament.
 - ▶ Jusqu'à 3 % des patients traités.
 - ▶ Généralement, une chute de 50 % de la numération plaquettaire par rapport à la valeur de base se produit 5 à 14 jours après l'instauration de l'héparine.
 - ▶ Thrombocytopénie sévère, suivie de complications thrombotiques mettant en jeu le pronostic vital.
 - Tests en laboratoire
 - ▶ Le diagnostic dépend de la présence de critères cliniques (score 4T) et biologiques. Les anticorps étant transitoires, les tests doivent être effectués à partir de plasma ou de sérum prélevés à la phase aiguë de l'affection.

- ▶ Deux types de tests de laboratoire : les tests immunologiques et les tests fonctionnels. Le principal avantage des tests immunologiques est leur sensibilité élevée (avec une excellente valeur prédictive négative), qui permet d'exclure le diagnostic de TIH lorsque le résultat est négatif.
- ▶ Tests fonctionnels : SRA (Serotonin Release Assay) et HIPA (Heparin-Induced Platelet Activation). Ils sont considérés comme le gold standard pour le diagnostic de la TIH, mais ces tests prennent du temps et nécessitent des laboratoires experts et des plaquettes provenant de donneurs sains.

TABLEAU 10 : HÉPARINE NON FRACTIONNÉE : DOSE CURATIVE

		Traitement curatif	
Modes d'administration	Prélèvement	Ratio TCA* patient/témoin	Activité anti-Xa
Perfusion intra-veineuse continue	Horaire indifférent après la quatrième heure de traitement	1,5-3,5 fois	0,3 à 0,7 IU/mL
Perfusion sous-cutanée ou intra-veineuse discontinue	À mi-distance entre 2 injections	1,5-3,5 fois	0,3 à 0,7 IU/mL

TABLEAU 11 : HÉPARINE NON FRACTIONNÉE : DOSE PROPHYLACTIQUE

		Traitement préventif	
Modes d'administration	Prélèvement	Ratio TCA* patient/témoin	Activité anti-Xa
Perfusion sous-cutanée ou intra-veineuse	À mi-distance entre 2 injections	1,2-1,3 fois	0,1 à 0,2 IU/mL

*L'allongement du TCA dépend de la sensibilité du réactif utilisé.

Chaque laboratoire doit établir ses propres zones thérapeutiques pour le TCA en fonction de ses propres conditions opératoires.

BIBLIOGRAPHIE

- Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360–92.
- Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S, *et al.* Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Apr;39(2):291–310.
- Alban S, Chan N C, Guéret P, Hirsh P, Petitou M, Pouplard C, Spannagl M, Warkentin T E. Practical manual parenteral anticoagulants. Barcelona (ES): Ambros Marketing Services ; 2016.

Suivi de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est obtenue par dépolymérisation enzymatique ou chimique de l'héparine non fractionnée.

Poids moléculaire : 2 000 à 12 000 daltons (moyenne : 5 000 daltons).

● Profil de l'anticoagulant

- Ratio de l'activité anti-facteur Xa / anti-facteur IIa :
 - ▶ HNF : 1:1.
 - ▶ HBPM : 2:1 à 5:1 (et plus pour certaines HBPM).

● Avantages

- Réponse anticoagulante plus prévisible.
- Meilleure biodisponibilité à faible dose.
- Clairance non dépendante de la dose.
- Demi-vie plus longue.
- Le suivi du traitement par HBPM n'est généralement pas nécessaire.

● Prélèvement et traitement des échantillons

- Les pics plasmatiques sont mesurés. Les prélèvements sanguins doivent être réalisés 4 heures après la dernière injection.
- Prélèvement : il est préférable d'utiliser un tube contenant un anticoagulant comme le CTAD pour empêcher la libération de PF4 par les plaquettes.

● Dosages :

- Les tests de coagulation globale tels que le TCA ne sont pas corrélés avec l'activité anticoagulante de l'HBPM.
- Les seuls tests actuellement disponibles sont ceux qui mesurent spécifiquement l'activité anti-Xa dans le plasma.
- Il existe un standard international pour les HBPM.
- Pour un ajustement de la dose d'HBPM, l'activité anti-Xa doit être mesurée au moins 48 heures après la première injection (traitement curatif).
- Le suivi n'est pas nécessaire pendant le traitement prophylactique (sauf en cas d'insuffisance rénale, de poids extrême, d'hémorragie ou de thrombose).

- Une surveillance est particulièrement recommandée chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées.
- La numération plaquettaire doit être mesurée :
 - ▶ dans les premières 24 heures du traitement.
 - ▶ puis deux fois par semaine pendant toute la durée du traitement.

TABLEAU 12 : NOMOGRAMMES POUR LE DOSAGE DU TRAITEMENT HBPM CURATIF ET DU FONDAPARINUX (SELON LES RECOMMANDATIONS EN FRANCE EN 2017)

Produits	Indications	Dosages	Activité anti-Xa au pic		Allongement du TCA (si mesuré)
			Valeurs moyennes ¹ m±sd	Seuil de surdosage ²	
HBPM : schéma en 2 injections par jour					
<i>Prélèvement au pic d'activité, 3 à 4 heures après l'injection</i>					
LOVENOX® (enoxaparine DCI)	TVP avec ou sans EP Syndrome coronarien aigu	100 UI/kg/12h (1 mg/kg/12h)	1,20 ± 0,17 UI/mL	ND	Allongement modéré
FRAGMINE® (daltéparine DCI)	TVP constituées Angor instable Infarctus du myocarde sans onde Q	100 to 120 UI/kg/12h	0,6 ± 0,25 UI/ mL	1,0 UI/mL	Allongement modéré
FRAXIPARINE® (nadroparine DCI)		85 UI/kg/12h	1,0 ± 0,2 UI/mL	ND	Allongement modéré
HBPM : schéma d'injection en une prise par jour					
<i>Prélèvement au pic d'activité, 4 à 6 heures après l'injection</i>					
INNOHEP® (INN tinzaparine DCI)	TVP établie EP non grave	175 UI/kg/24h	0,87 ± 0,15 UI/mL	<1,5 UI/mL	Allongement
FRAXODI® (nadroparine DCI)	TVP établie	171 UI/kg/24h	1,34 ± 0,15 UI/mL	<1,8 UI/mL	Allongement modéré
Fondaparinux : schéma en une seule injection par jour					
<i>Prélèvement au pic d'activité, 2 à 3 heures après l'injection</i>					
ARIXTRA® (fondaparinux DCI)	TVP établie EP non grave	7,5 mg/24h ³	1,41 µg/mL	ND	Pas d'allongement
ARIXTRA® (fondaparinux DCI)	Syndrome coronarien aigu	2,5 mg/24h	0,45 µg/mL	ND	Pas d'allongement

UI : Unités internationales. TVP : Thrombose veineuse profonde ; EP : Embolie pulmonaire
DCI : Dénomination commune internationale. ND : non documenté.

1. NB : valeurs moyennes mesurées chez les sujets traités avec chaque HBPM.
2. Valeurs seuils au-delà desquelles une réduction de la dose peut être envisagée.
3. Si patients entre 50 et 100 kg ; 5 mg/24h si patients <50 kg ; 10 mg/24h si patients >100 kg.

BIBLIOGRAPHIE

- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants. Chest. 2012 Feb;141(2):e24S-e43S.

st

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Inhibiteurs directs du facteur Xa

Rivaroxaban (Xarelto®) - Apixaban (Eliquis®) - Edoxaban (Savaysa®/Lixiana®)

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban sont des inhibiteurs synthétiques directs du facteur Xa. Leur demi-vie est courte avec une biodisponibilité quasi-immédiate.

Il n'est pas nécessaire de suivre régulièrement les concentrations d'anticoagulants oraux directs (AOD) inhibiteurs directs du facteur Xa. Cependant, il peut être nécessaire de mesurer l'activité anticoagulante chez certains patients ou dans certaines conditions cliniques (saignement et suspicion de surdosage, interventions avec un risque hémorragique élevé, insuffisance rénale sévère et dépendance à la dialyse, âge, indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m², interactions médicamenteuses).

- **Principales indications** (selon le pays)
 - Prophylaxie de la MTEV après une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.
 - Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.
 - Traitement de la TVP et de l'EP.
 - Prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse.
 - Prévention de la thromboembolie chez les patients hospitalisés souffrant d'une maladie aiguë.
 - Réduction des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne chronique ou d'une maladie artérielle périphérique en association avec l'aspirine (rivaroxaban uniquement).
- **Test spécifique : l'activité anti-Xa du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'edoxaban est dosée à l'aide de calibrants et contrôles spécifiques. (STA-Rivaroxaban Control & Calibrator, STA-Apixaban Control & Calibrator et STA-Edoxaban Control & Calibrator).**

- Pour la détermination spécifique de l'activité anticoagulante des inhibiteurs directs du facteur Xa.
- Le test doit être effectué de préférence 2 à 4 heures après la dernière prise, ou à la vallée.
- Zone de mesure : \approx 20 à 500 ng/mL.
- **Test de génération de thrombine (TGT)**
 - Le TGT a été décrit comme prometteur pour l'évaluation du profil pharmacodynamique des anticoagulants.
 - Le ST Genesis, un analyseur automatisé de TGT, a été conçu pour réaliser le test de génération de thrombine dans les laboratoires de routine.
 - Le TGT est affecté par tous les anticoagulants. Ainsi ce test pourrait être utile pour évaluer l'activité des AOD, mais d'autres études incluant des cohortes plus importantes sont encore nécessaires afin de valider cette approche et le rôle du TGT dans la prise de décision clinique chez les patients traités par AOD.
- **Agent de réversion des AOD**
 - Andexanet alfa : approuvé aux États-Unis pour le rivaroxaban et l'apixaban lorsque la réversion de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'une hémorragie menaçant le pronostic vital ou une hémorragie non contrôlée ; également approuvé par le Comité des Médicaments à Usage Humain en Europe pour la même application. Une méthodologie dédiée anti-Xa est nécessaire pour les dosages en présence d'andexanet alfa.
 - La mesure de l'activité anti-Xa résiduelle du rivaroxaban et de l'apixaban après la perfusion n'est pas nécessaire selon les recommandations actuelles de la Food and Drug Administration (FDA).

Inhibiteurs directs de la thrombine (DTI)

Dabigatran (Pradaxa®)

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine (DTI) dont la zone thérapeutique est variable.

Les DTI ont une demi-vie courte et une biodisponibilité quasi-immédiate.

Il peut être nécessaire de mesurer l'activité anticoagulante pour certaines molécules et chez certains patients.

- **Indications** (selon le pays)
 - Traitement de la TVP et de l'EP.
 - Prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse.
 - Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.
 - Prévention des complications thromboemboliques après une chirurgie orthopédique ou cardiaque.
- **Tests de laboratoire**
 - **TCA** : il existe cependant une relation directe entre l'allongement du TCA et la concentration de DTI dans le plasma :
 - ▶ Ce test est fortement influencé par différentes variables (présence d'anticoagulants lupiques, déficits en facteurs, etc.) et traitements concomitants (AVK, héparine, etc.).
 - ▶ La zone de mesure n'est pas adaptée aux DTI.
 - ▶ La linéarité est médiocre pour les doses élevées de DTI.
 - **Le temps de coagulation à l'écarine (ECT)** : est considéré comme le test de référence, mais :
 - ▶ Il dépend des taux de thrombine et de fibrinogène du patient.
 - ▶ Ce test n'est pas standardisé.
 - **Test chromogénique à l'écarine (ECA)** : il s'agit d'un test spécifique et quantitatif des taux de DTI. L'activité du dabigatran est dosée à l'aide de calibrants et de contrôles spécifiques conçus pour le dosage STA-ECA II (STA-Dabigatran Calibrator et Control).
 - **Temps de thrombine diluée**
- **Agent de réversion des AOD**
 - L'idarucizumab est un agent de réversion spécifique du dabigatran. Il est indiqué chez les patients adultes traités au dabigatran etexilate lorsqu'une réversion rapide de ses effets anticoagulants est nécessaire, par exemple lors d'une intervention chirurgicale d'urgence ou de procédures urgentes et en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital. Le dabigatran a été approuvé pour les mêmes indications aux États-Unis et en Europe. Aucun suivi spécifique du dabigatran n'est actuellement recommandé avant la réversion ou pendant.

TABLEAU 13 : EXEMPLES DE POSOLOGIES

Indications	rivaroxaban	apixaban	edoxaban	dabigatran
Prévention de la MTEV chez les patients subissant une PTG/PTH	10 mg par jour pendant 2 semaines (PTG) ou 3 semaines (PTH)	2,5 mg bid pendant 10 à 24 jours (PTG) ou 32 à 38 jours (PTH)	-	220 mg par jour pendant 10 jours (PTG) ou 28 à 35 jours (PTH)
Traitement de la TVP et prévention des récidives (TVP et EP)**	15 mg bid pendant 3 semaines puis 20 mg par jour	10 mg bid pendant 7 jours puis 5 mg bid	60 mg par jour après l'administration parentérale d'anticoagulant pendant au moins 5 jours	150 mg bid après l'administration parentérale d'anticoagulant pendant au moins 5 jours
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des maladies systémiques embolie chez les patients avec FANV	20 mg par jour	5 mg bid	60 mg par jour	150 mg bid
Prévention des événements athérombotiques après un SCA en présence de biomarqueurs cardiaques élevés	2,5 mg bid	-	-	-

Ajustement de la dose nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir le RCP de chaque médicament).

*** La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation minutieuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement.*

SCA : Syndrome coronarien aigu

bid : «bis in die» en latin ; c'est-à-dire deux fois par jour od : une fois par jour

TVP : Thrombose veineuse profonde EP : Embolie pulmonaire

TTG/PTH : Prothèse totale du genou/Prothèse totale de la hanche FANV : Fibrillation auriculaire non valvulaire

BIBLIOGRAPHIE

- Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021 Aug;121(8):1008–20.
- Chen A, Stecker E, A. Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *Journal of the American Heart Association.* 2020 Jul 7;9(13):e017559.

st

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Suivi des traitements de substitution

Argatroban®

L'argatroban est une petite molécule synthétique (527 daltons) dérivée de la L-arginine. Elle agit comme un inhibiteur compétitif direct de la thrombine (IIa), se liant de manière non covalente à son site actif pour former un complexe réversible. Il se caractérise par une action à effet rapide. Il n'est pas éliminé par les reins. La demi-vie plasmatique est courte, environ 50 minutes.

- **Indications** (selon le pays)
 - TIH.
 - Thrombocytopénie immunitaire thrombotique induite par le vaccin (VITT) (*hors RCP*).
 - Insuffisance rénale.
 - Doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique.
- **Limites**
 - Saignement non contrôlé.
 - Insuffisance hépatique sévère (par exemple, Child-Pugh C).
 - Hypersensibilité à l'argatroban ou à l'un de ses excipients, y compris le sorbitol et l'éthanol, et intolérance au fructose.
- **Posologie**
 - En cas de TIH, la dose initiale de $1,0 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (sans bolus initial), est réduite à $0,5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ chez les patients en état critique, les patients en chirurgie cardiaque et les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B).
 - En cas de VITT, la dose initiale à privilégier est de $1,0 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$, avec des ajustements de dose basés sur des évaluations cliniques et biologiques répétées et fréquentes. Les modifications de la dose doivent se faire de manière progressive, avec des doses de $0,1$ à $0,2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (changements à la hausse ou à la baisse).

- **Tests de laboratoire**

- Évaluation de l'activité anti-IIa

- ▶ DTI.
- ▶ ECT.
- ▶ ECA.

- TCA

- ▶ Avantage : largement disponible.
- ▶ Plusieurs limites : Le test est fortement influencé par différentes variables (artefacts liés au prélèvement sanguin, taux plasmatiques élevés de protéine C-réactive, présence d'anticoagulants lupiques, déficits en facteurs ; il peut également être raccourci en cas de taux élevés de FVIII); la sensibilité varie considérablement d'un réactif de TCA à l'autre ; à forte concentration, il existe un risque de sous-estimation ; et, pour les résultats exprimés sous forme de ratio, il n'est pas établi si le dénominateur doit être la valeur basale du patient ou le temps du témoin.

- Temps de coagulation activé (ACT), sang total

- ▶ L'ACT peut être utilisée dans le cadre d'interventions cardiaques percutanées, telles que l'angioplastie coronaire, ou d'un pontage cardiopulmonaire chez les patients atteints de TIH.

Bivalirudin (Angiomax® or Angiox®)

La bivalirudine est un DTI synthétique qui inhibe à la fois la thrombine circulante et la thrombine liée au caillot, tout en inhibant l'activation et l'agrégation plaquettaire médiées par la thrombine. La bivalirudine a une action rapide, une demi-vie courte et une réponse antithrombotique prévisible.

- **Indications** (selon le pays)

- Chez les patients adultes souffrant d'angor instable et subissant une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP).
- Chez les patients adultes subissant une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec utilisation provisoire d'un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa (GPI).
- Pour les patients présentant ou risquant de présenter une TIH et subissant une ICP.
- Doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel.

- **Tests de laboratoire**

- Évaluation de l'activité anti-IIa
 - ▶ DTI.
 - ▶ ECT.
 - ▶ ECA.

Danaparoïde sodique (Orgaran®)

Mélange d'héparanes sulfates (~ 84 %), de dermatane sulfate (~ 12 %) et de chondroïtine sulfate (~ 4 %). **Poids moléculaire** : environ 6 000 daltons (les chaînes sont de longueur variable, allant de <2 000 à >10 000 daltons).

Inhibition prédominante du facteur Xa.

- **Indications** (selon le pays)

- Traitement des patients présentant une TIH.
- Prophylaxie de la TVP postopératoire après une arthroplastie totale de la hanche ou du genou (chez les patients ayant des antécédents de TIH).

- **Tests de laboratoire**

- La surveillance n'est pas nécessaire pour les traitements prophylactiques, mais elle est recommandée pour les traitements curatifs.
- Effet mineur sur les dosages chronométriques (TP et TCA).
- Tests anti-Xa (protocole spécifique).

Fondaparinux (Arixtra®)

Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique et un inhibiteur sélectif du facteur Xa. L'administration de ce médicament est simple : 1 injection sous-cutanée par jour à dose fixe quel que soit le patient. La demi-vie varie en fonction de l'âge et se situe entre 17 et 21 heures, avec un pic de concentration 2 à 3 heures après l'injection.

- **Indications** (selon le pays)

- Prévention de la thrombose en chirurgie orthopédique.
- Prévention de la thrombose dans la chirurgie abdominale à haut risque.

- Prévention des événements thromboemboliques chez les patients à risque et alités pour un problème médical aigu (insuffisance cardiaque, problèmes respiratoires, etc.).
- Traitement curatif de la TVP aiguë.
- Traitement curatif de l'EP aiguë.
- **Posologie**
 - Traitement prophylactique : 2,5 mg (ou 1,5 mg pour les patients souffrant d'insuffisance rénale) par jour.
 - Traitement curatif : 7,5 mg/jour pour les patients de 50 à 100 kg.
- **Tests de laboratoire**
 - Bien qu'aucune surveillance ne soit officiellement recommandée, elle peut être nécessaire dans certaines situations cliniques :
 - ▶ Événements hémorragiques ou thrombotiques.
 - ▶ Chirurgie.
 - ▶ Insuffisance rénale.
 - ▶ etc.
 - Test d'activité anti-Xa avec contrôles et calibrants dédiés pour le suivi du fondaparinux (STA-Fondaparinux Control et Calibrator).
 - ▶ Zone de mesure : 0,1 à 2 µg/mL quelle que soit la dose.

BIBLIOGRAPHIE

- Siguret V, Boissier E, De Maistre E, Gouin-Thibault I, James C, Lasne D, *et al.* GFHT proposals on the practical use of argatroban - With specifics regarding vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021 Dec;40(6):100963.

st

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

- La CIVD est une maladie potentiellement mortelle. C'est un syndrome acquis caractérisé par une activation systémique excessive de la coagulation, sans localisation précise. La CIVD peut être due à une variété de causes et d'origines différentes (définition de l'ISTH, 2001).
- La reconnaissance précoce de la CIVD est essentielle pour mettre en place le traitement approprié. Ce dernier sert généralement à l'élimination de la cause sous-jacente (exemple : septicémie, tumeur maligne, traumatisme ou brûlure, maladies obstétricales, toxines, médicaments, troubles immunologiques et autres maladies inflammatoires).
- Le diagnostic de CIVD repose sur des critères cliniques (présence d'une affection sous-jacente) et des critères de laboratoire.
- Il existe deux types de CIVD :
 - CIVD **compensée** ou « biologique ».
 - CIVD **décompensée** ou « clinique ».

La **CIVD compensée** est définie comme une CIVD ne présentant aucun signe d'hémorragie ou de thrombose. Le diagnostic de CIVD compensée repose principalement sur des critères de biologie.

La **CIVD décompensée** est une CIVD établie, manifeste et grave. Le diagnostic repose sur une combinaison de manifestations cliniques et de plusieurs tests de laboratoire.

Diagnostic de la CIVD

- Diagnostic clinique
 - Les signes cliniques de la CIVD sont soit des signes thrombotiques, soit des signes hémorragiques, soit les deux à la fois.
 - Il existe différents scores cliniques pour la stratification des patients, mais aucun algorithme de diagnostic n'est universellement accepté. Celui proposé par l'ISTH est le plus fréquemment utilisé.
- Diagnostic biologique
 - Il n'existe pas de tests de laboratoire vraiment spécifiques de la CIVD.
 - Les paramètres de laboratoire inclus dans le score de l'ISTH sont : la numération plaquettaire, le fibrinogène, le TP et les marqueurs liés à la fibrine.
 - Le TP, le TCA et le fibrinogène sont généralement anormaux en cas de CIVD aiguë, mais ils peuvent être normaux en cas de CIVD chronique ou subaiguë. Ces tests de dépistage ont donc une spécificité et une sensibilité limitées pour le diagnostic de la CIVD.
 - Certains auteurs ont suggéré que les complexes solubles de fibrine (FM) peuvent être plus spécifiques pour la détection de la formation de caillots intravasculaires.
- Score CIVD de l'ISTH
 - La détermination de la CIVD définie par l'ISTH se base sur la présence de troubles sous-jacents et sur des tests de coagulation (numération plaquettaire, TP, fibrinogène et marqueur lié à la fibrine), qui permettent d'identifier les patients présentant une CIVD compensée ou une CIVD décompensée.
 - En ce qui concerne les marqueurs liés à la fibrine (par exemple, DDi, FM ou FDP), le score ISTH ne précise pas de seuil clair pour définir une augmentation modérée ou forte ; Toh *et al.* et plus récemment Suzuki *et al.* ont suggéré d'utiliser le D-dimère, le D-dimère étant le marqueur de fibrine le plus couramment mesuré dans les laboratoires cliniques.

FIGURE 6 : ALGORITHME ISTH POUR LE DIAGNOSTIC CIVD

Algorithme de l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD

(modifié d'après Toh *et al.*)

L'algorithme recommandé par l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD ne doit être utilisé que si le patient présente un trouble sous-jacent connu pour être associé à une CIVD manifeste.

Score basé sur les résultats des tests

- **Numération plaquettaire** : >100 g/L = **0** <100 g/L = **1** <50 g/L = **2**
- **DDi***: pas d'augmentation = **0** augmentation modérée = **1** forte augmentation = **2**
- **PT prolongé** : <3 sec, = **0** >3 à 6 secondes = **1** >6 secondes = **2**
- **Fibrinogène** : >1,0 g/L = **0** <1,0 g/L = **1**

Interprétation du score calculé

Si ≥5 : compatible avec une CIVD décompensée (à répéter quotidiennement)

Si <5 : évocateur d'une CIVD décompensée (à répéter dans 1-2 jours)

*Valeurs seuils proposées : augmentation modérée : >3 000 ng/mL ; forte augmentation > 7 000 ng/mL. Pour les valeurs seuils spécifiques aux réactifs, veuillez vous référer à : Suzuki K *et al.* J Thromb Haemost 2018 ; 16 : 1442-4.

BIBLIOGRAPHIE

- Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation (ISTH), Taylor F.B., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M., Thromb Haemost, 2001; 86: 1327-30.
- Toh CH, Hoots WK, SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. J Thromb Haemost. 2007 Mar;5(3):604-6.
- Suzuki K, Wada H, Imai H, Iba T, Thachil J, Toh CH, *et al.* A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018 Jul;16(7):1442-4.

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Thrombophilie

- La thrombophilie est définie comme une tendance à développer une thrombose.
 - **La thrombophilie héréditaire (congénitale)** est une tendance déterminée génétiquement à développer une thrombose veineuse.
 - **La thrombophilie acquise.**

Classification

- **Thrombophilie héréditaire (congénitale)**
 - Associée à des antécédents familiaux de thrombose veineuse (dans la plupart des cas).
 - Thromboses récidivantes chez certains patients.
 - Pas toujours associée à un facteur déclenchant majeur.
 - Sujet jeune.
- **Thrombophilie acquise**
 - Pas d'antécédents familiaux (en général).
 - Traitement œstrogénique.
 - Syndrome des antiphospholipides (APS).
 - Peut également être associé à d'autres troubles cliniques tels que :
 - ▶ Cancer.
 - ▶ TIH.
- **MTEV idiopathique ou provoquée**
 - Lorsqu'elle survient en l'absence de tout facteur déclenchant, la MTEV est considérée comme idiopathique.
 - Lorsqu'elle survient en présence d'un facteur déclenchant, la MTEV est considérée comme provoquée.
- La définition des facteurs déclenchants peut varier d'un ouvrage à l'autre, parmi ces facteurs on trouve la chirurgie, les traumatismes, l'immobilisation, la contraception orale, la grossesse et la période post-partum.

Tests de diagnostic pour la thrombophilie

● Tests de première intention

- Dosage de l'antithrombine (AT), de la protéine C (PC) et de la protéine S (PS), facteur V de Leiden (résistance à la protéine C activée dans certains cas)/, mutation du gène de la prothrombine G20210A, et des anticorps antiphospholipides (APA) (anticorps de type lupique (LA), IgG et IgM anticardiolipine, IgG et IgM anti-β2-GP I).
- Les interférences préanalytiques dues à la présence d'héparines, d'AVK et d'AOD doivent être prises en compte au moment de la réalisation des tests.
- Une baisse des taux d'AT, de PC ou de PS doit être confirmée sur deux échantillons distincts ou plus. Un déficit ne doit pas être diagnostiqué sur la base d'un seul résultat anormal.

● Tests de deuxième intention

- Fibrinogène, homocystéine.
- Mesure de l'activité du FVIII.
- Investigation de la fibrinolyse (tPA, etc.).
- Mutation JAK2

TABLEAU 14 : VALEURS DE RÉFÉRENCE ET PRÉVALENCE DES CAUSES LES PLUS FRÉQUENTES DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Thrombophilie génétique	Prévalence	Prévalence chez les patients atteints de MTEV (%)	Risque relatif de TEV (OR)	Risque de MTEV (%/an)	Valeurs de référence
Antithrombine	0,02	0,5	15	1,1	80 - 120%
Protéine C	0,15	6	9	0,7	70 - 130%
Protéine S	0,1	2	7	0,3	60 - 140%*
FV Leiden het.	5	16	5	0,5	-
FV Leiden hom.	0,004	0,01	45	1,3	-
FII G20210A het.	2	7	2	0,4	-
FII G20210A hom.	0,1	2	NA	1,1	-
FV Leiden/FII het.	0,1	3	14	0,5	-

Abréviations : FV : Facteur V, FII : Facteur II, MTEV : Maladie thromboembolique veineuse, OR : odds ratio, het : hétérozygote, hom : homozygote

*Dépend de l'âge et du sexe

● Procédure de prélèvement d'échantillons

Les échantillons pour le bilan de thrombophilie doivent idéalement être prélevés à distance de l'évènement thrombotique et avant la mise en place du traitement.

- Si les échantillons sont prélevés dans les cas suivants, il faut considérer toutes les interférences possibles avec les tests et répéter éventuellement ces tests en leur absence :
 - ▶ Lors d'épisodes aigus de TVP/ EP.
 - ▶ Au cours d'un traitement anticoagulant par AVK, les taux de PC et de PS sont réduits de 50 %.
 - ▶ Il est nécessaire d'attendre un mois après l'arrêt du traitement par AVK avant d'effectuer le dosage PC et PS.
 - ▶ En cas de traitement à l'héparine pouvant réduire le taux d'antithrombine.
 - ▶ Chez les femmes enceintes et jusqu'à 3 mois après l'accouchement.
 - ▶ Chez les patientes sous traitement œstrogénique jusqu'à 2 cycles après l'arrêt du traitement (par exemple, les pilules contraceptives).
 - ▶ Chez les patients traités par L-asparaginase.
 - ▶ Chez les patients présentant un syndrome néphrotique, une insuffisance hépatique, une CIVD ou un état inflammatoire.
 - ▶ En cas de tests de dépistage positifs pour les LA, le dépistage doit être répété après 12 semaines.
 - ▶ Les AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban) peuvent interférer sur les tests de dépistage de la thrombophilie (tests de coagulation et tests chromogéniques).

Des taux faibles de PC et PS sont observés dans les échantillons pédiatriques normaux.

Pour les échantillons pédiatriques, les valeurs normales par tranches d'âge doivent être déterminées afin d'établir le diagnostic final.

● Tests de laboratoire

■ Antithrombine

- ▶ **Tests d'activité AT** : un test chromogénique d'activité du cofacteur héparine de l'AT utilisant un FXa ou FIIa bovin doit être réalisé pour dépister un déficit en AT.
 - Une connaissance du principe du test utilisé (activité du facteur Xa ou IIa) et d'un éventuel traitement par AOD est indispensable avant d'effectuer le dosage. Le cas échéant, un test basé sur un substrat différent de celui inhibé par l'AOD est utile. Une neutralisation des AOD peut être envisagée.
- ▶ **Dosages de l'antigène AT** : ELISA ou tests immunoturbidimétriques sont nécessaires pour identifier le déficit en AT de type II, qui a une importance clinique, en particulier pour les anomalies du site de liaison de l'héparine (HBS) à faible risque thrombotique chez les hétérozygotes. Un résultat confirmé de faible activité doit être suivi d'un test antigénique, et la confirmation des résultats doit être faite par un génotypage.

■ Protéine C

- ▶ **Tests chromogéniques PC** : ils sont plus adaptés à une utilisation de routine car ils sont moins sensibles aux interférences et plus spécifiques que les tests de coagulation.
- ▶ **Tests de coagulation PC** : ils sont moins adaptés à une utilisation de routine, mais peuvent être utiles car le déficit en PC de type IIb ne peut être détecté que par ce type de test.
- ▶ **Dosage de l'antigène PC**

■ Protéine S

- ▶ La PS plasmatique existe sous deux formes : liée à la protéine de liaison C4b (C4BP) et libre non liée (PS libre). Environ 40 % de la PS est sous forme de PS libre et fonctionne comme cofacteur de la PC activée et de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

- ▶ **Dosage de l'antigène PS libre** : le taux d'antigène PS libre reflète généralement l'activité fonctionnelle de la PS du plasma et peut être mesuré par des tests immunologiques tels que les tests immunoturbidimétriques.
- ▶ L'antigène PS total : le taux antigénique PS total (libre et lié) peut être déterminé à l'aide d'un test immunologique de type ELISA. En raison de sa contribution limitée au diagnostic du déficit en PS, il n'est souvent pas inclus systématiquement dans un algorithme de diagnostic.
- ▶ **Tests d'activité PS** : peuvent apporter une valeur ajoutée pour le type du déficit ou la thrombophilie familiale inexplicquée due à un déficit de type II.
- Tests de résistance à la PC activée (rPCA)
 - ▶ La résistance à la protéine C activée peut être héréditaire ou acquise. Le défaut héréditaire le plus courant est dû au FVL, et les échantillons doivent être dépistés par biologie moléculaire. Dans certains cas (greffe hépatique par exemple) le recours aux tests de coagulation peut être nécessaire.
- Génotypage des mutations du facteur V et du facteur II.
- Anticorps antiphospholipides (APL).

BIBLIOGRAPHIE

- Baker P, Platton S, Gibson C, Gray E, Jennings I, Murphy P, *et al.* Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2020 Nov;191(3):347–62.
- Varga EA, Kujovich JL. Management of inherited thrombophilia: guide for genetics professionals. *Clin Genet.* 2012 Jan;81(1):7–17.
- Eby C, Greer I A, Hoirisch-Clapauch S, Kline J A, Kumar V, Male C, Moll S, Palareti, Páramo J A, Preston R J S, Rondina M, Tsakiris D. Practical manual venous thromboembolism. Barcelona (ES): Ambos Marketing Services ; 2020.

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

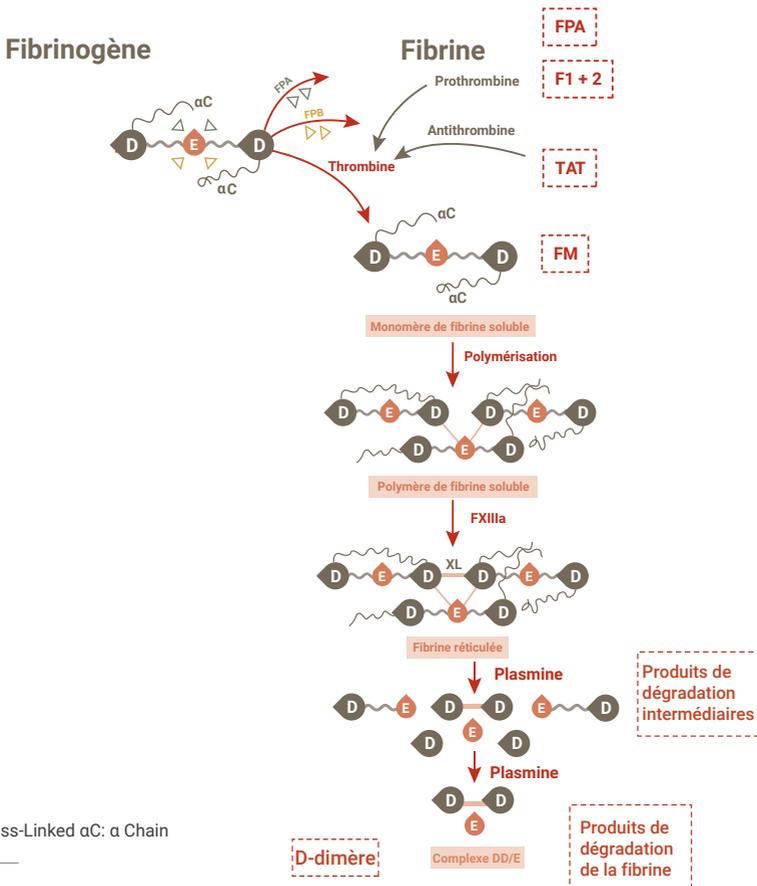
Anticorps antiphospholipides (APL)

Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

- Les D-dimères sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine, reflétant l'activation de la coagulation et la fibrinolyse qui s'ensuit.
- Le dosage des D-dimères est un test sensible d'exclusion de la MTEV¹ chez les patients ambulatoires. Grâce à sa valeur prédictive négative (VPN) élevée, un taux de D-dimères inférieur à un seuil validé permet d'exclure la présence d'une thrombose en toute certitude chez des patients suspectés de thrombose et présentant une probabilité clinique pré-test (PTP) improbable, faible ou modérée.

¹ MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

FIGURE 7 : FORMATION DE FIBRINE, FIBRINOLYSE ET MARQUEURS LIÉS À LA FIBRINE



XL: Cross-Linked aC: a Chain

- Un taux élevé de D-dimères n'implique pas nécessairement une TVP² et/ou une EP³ car il peut être augmenté dans de nombreuses situations physiologiques.

² TVP : Thrombose Veineuse Profonde ³ EP : Embolie Pulmonaire

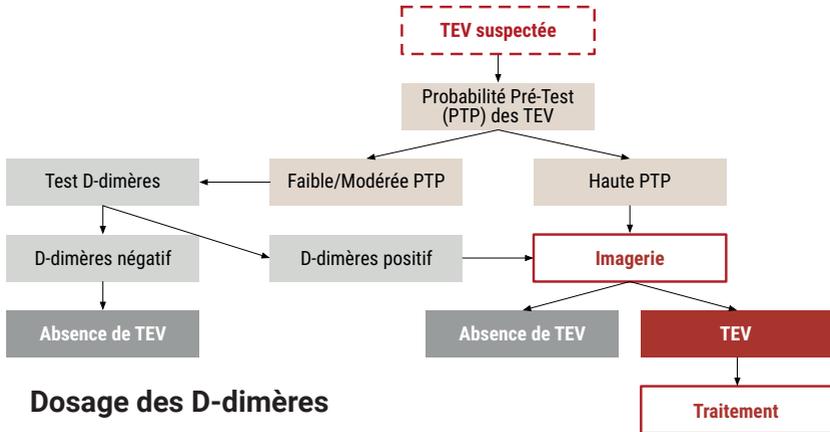
TABLEAU 15 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET TROUBLES ASSOCIÉS À UNE AUGMENTATION DES D-DIMÈRES

Thrombose veineuse ou artérielle
Coagulation intravasculaire disséminée
Âge avancé
Chirurgie ou traumatisme récent
Cancer
Grossesse ou péripartum
Infection
Inflammation chronique
Maladie hépatique
Maladie rénale
Thérapie thrombolytique

- **Algorithme clinique pour exclure la MTEV**

- Le test D-di est utilisé chez les patients suspectés pour exclure une MTEV aiguë si les résultats sont négatifs.
- Le dosage D-di ne doit pas être utilisé seul et doit être effectué lorsque la probabilité clinique PTP est improbable ou faible/modéré.
- Le dosage ne doit pas être réalisé lorsque la probabilité clinique PTP est probable ou élevée pour deux raisons principales : (1) la prévalence de MTEV est élevée ($\geq 50\%$) lorsque la PTP est probable ou élevée, (2) des résultats négatifs ne permettent pas d'exclure une thrombose dans cette population de patients.
- **Avantages des tests D-di** : L'exclusion est basée sur un test de laboratoire facilement réalisable et permettant de rendre les résultats dans un délai court, ce qui minimise le recours à des outils d'imagerie diagnostique coûteux et parfois invasifs. L'introduction du test D-di dans le parcours hospitalier des patients suspectés de MTEV permet optimiser la prise en charge en réduisant le séjour aux urgences lorsque celle-ci est exclue rapidement et en toute sécurité. Cela permet ainsi de concentrer les soins médicaux autour des patients les plus gravement atteints.

FIGURE 8 : ORGANIGRAMME DES TESTS D-DI UTILISÉS EN COMBINAISON AVEC LES TESTS D'ÉVALUATION DES RISQUES



● **Dosage des D-dimères**

- Il convient de privilégier les tests très sensibles tels que les tests ELISA, ELFA ou les tests immuno-turbidimétriques sur des échantillons de plasma.
- Les recommandations américaines FDA ont établi qu'un test D-di doit avoir une sensibilité $\geq 95\%$ (limite inférieure de l'IC à $95\% \geq 90\%$) et une valeur prédictive négative (VPN) $\geq 97\%$ (limite inférieure de l'IC à $95\% \geq 95\%$). Des études d'évaluation des performances cliniques des tests D-di dans l'exclusion de la MTEV sont requises par l'agence FDA afin permettre d'approuver et de valider un test D-di dans l'« exclusion » de la thrombose veineuse.
- Les résultats des tests D-di sont exprimés en unités d'équivalent fibrinogène (FEU, le seuil de décision clinique est généralement de 500 ng/mL FEU ou 0,50 $\mu\text{g/mL}$ FEU), ou en unités DDi (le seuil de décision clinique est autour de 250 ng/mL ou 0,25 $\mu\text{g/mL}$).
- Seuil de décision ajusté à l'âge
 - ▶ Cette stratégie permet d'améliorer la sensibilité du test D-di en réduisant le nombre de résultats faussement positifs car il est bien établi que les niveaux de D-di augmentent avec l'âge.
 - ▶ Les valeurs du seuil de décision clinique pour les D-di sont calculées en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 50 ans ou plus, les valeurs du seuil de décision ajusté à l'âge sont calculées en multipliant l'âge par 10 pour les résultats en ng/mL ou en divisant l'âge par 100 pour les résultats en $\mu\text{g/mL}$. Pour un patient de 70 ans, le seuil de décision clinique de

700 ng/mL FEU (ou 0,70 µg/mL FEU) serait appliqué, au lieu de 500 ng/mL FEU (ou 0,50 µg/mL FEU).

● **Score de probabilité clinique pré-test (PTP)**

- Le diagnostic de la MTEV chez les patients ambulatoires débute par une évaluation de la probabilité clinique (PTP) à l'aide de scores validés tels que le score de Wells ou le score de Genève (ou Genève modifié) pour l'EP.
- Stratégie du « seuil ajusté à la probabilité clinique ».
 - ▶ Une stratégie a récemment été proposée par Kearon *et al.* pour le diagnostic de l'EP afin de réduire le besoin d'examen d'imagerie thoracique chez les patients ayant une faible probabilité clinique PTP, sans augmenter le nombre d'EP non diagnostiqués.
 - ▶ Différents seuils de D-di ont été établis dans l'algorithme diagnostique YEARS, score performant chez les femmes suspectés d'EP au cours de la grossesse :
 - Si les patientes ne présentent aucun des 3 critères de l'algorithme, le diagnostic d'EP est exclu et permet d'éviter le recours au scanner lorsque le taux de D-di est < 1000 ng/mL, soit deux fois plus élevé que le seuil de décision habituel (<500 ng/mL).
 - Chez les patientes présentant un ou plusieurs critères de l'algorithme, l'examen par scanner est recommandé à partir d'un taux D-di > 500 ng/mL.

BIBLIOGRAPHIE

- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 7;70(19):2411–20
- Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, Ten Cate H, *et al.* D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Dec;55(8):548–77
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, *et al.* Age-adjusted DDi cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117-24
- Kearon C, de Wit K, Parpia S, *et al.* Diagnosis of Pulmonary Embolism with D-dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019; 381: 2125-34
- Pernod G, Wu H, de Maistre E, Lazarchick J, Kassis J, Aguilar C, *et al.* Validation of STA-Liatest D-Di assay for exclusion of pulmonary embolism according to the latest Clinical and Laboratory Standard Institute/Food and Drug Administration guideline. Results of a multicenter management study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 Apr;28(3):254–60
- Lecompte T, Mutch NJ, Ng HJ, Palareti G, Refaai M. Focus Fibrin-related markers. *Stago* (ref. 301697), 04/2022

Tests d'exploration de l'hémostase

Déficits en facteurs de coagulation, maladie de von Willebrand et troubles hémorragiques

Tests de laboratoire de la fonction plaquettaire

Suivi des traitements anticoagulants

Partie I : Suivi des traitements par antivitamines K (AVK)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie II : Suivi du traitement par l'héparine

Suivi des traitements anticoagulants

Partie III : Suivi des traitements par les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Suivi des traitements anticoagulants

Partie IV : Suivi d'autres traitements anticoagulants

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Thrombophilie

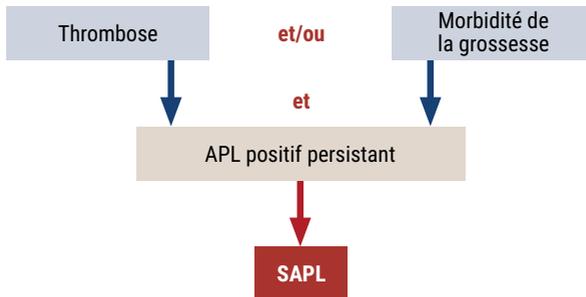
Dosage des D-dimères pour l'exclusion des thromboembolies veineuses (TEV)

Anticorps antiphospholipides (APL)

Anticorps antiphospholipides (APL)

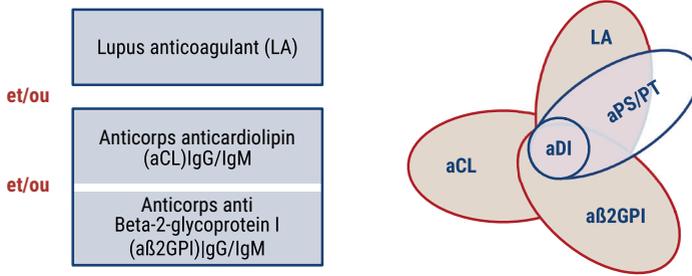
- Les APL sont une famille hétérogène d'anticorps dirigés contre des protéines liées à des phospholipides chargés négativement. Le dépistage positif d'anticorps antiphospholipides à deux reprises à moins de 12 semaines d'intervalle, est un marqueur biologique du SAPL (Syndrome des AntiPhosphoLipides).
- Le SAPL est une maladie auto-immune associée à une thrombophilie acquise avec un risque élevé de thrombose artérielle ou veineuse, de fausses couches spontanées récurrentes, de thrombocytopénies et de nombreuses autres manifestations cliniques.

FIGURE 9 : SUSPICION DE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES



- Chez certains patients, des APL transitoires peuvent être détectés en raison d'une infection ou d'un autre traitement, malgré l'absence de signes cliniques.
- Aucun test n'étant sensible à 100 %, le diagnostic de laboratoire des APL repose sur trois tests de laboratoire : deux tests immunologiques pour détecter les anticorps IgG et IgM anticardiolipine (aCL) et les tests de coagulation pour détecter les anticorps circulants de type lupique (LA).
 - Pour que le diagnostic de SAPL soit posé, il suffit qu'un des trois tests de laboratoire soit positif de manière persistante.
 - D'autres anticorps de type APA dirigés contre le domaine I de la β 2GPI (aDI) ou contre la phosphatidylsérine/prothrombine (aPS/PT) ne sont pas inclus dans les critères mais peuvent être dosés pour mieux évaluer les patients.

FIGURE 10 : HÉTÉROGÉNÉITÉ DES ANTICORPS



- **Focus sur le Lupus Anticoagulant (LA)**
 - Le LA est une anomalie acquise qui touche entre 1 et 5 % de la population générale. Cependant, seuls 15 à 20 % de ces individus sont positifs lors d'un test de contrôle effectué plusieurs mois après le premier dépistage.
 - *In vitro*, le LA entraîne un allongement des temps de coagulation dans les tests dépendant des phospholipides (par exemple, le TCA ou le TP, ainsi que certains tests APCr). Le test au venin de vipère Russell dilué (dRVVT) est un test spécifique utilisé pour le dépistage des LA.
 - *In vivo*, le LA est associé à un risque de thrombose pouvant entraîner des complications obstétricales, rénales ou pulmonaires ou des accidents vasculaires cérébraux.
- **Diagnostic en laboratoire**

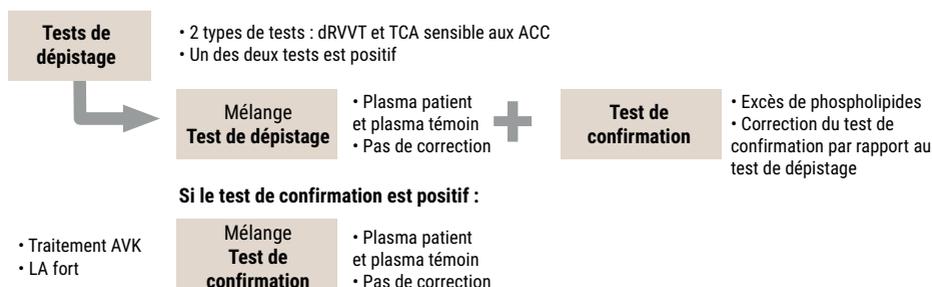
Le diagnostic ne peut être posé que sur la base de deux types de tests : des tests immunologiques pour le dépistage des APA et/ou des tests de coagulation spécifiques des LA.

Les recommandations des «sous-comités scientifiques de l'ISTH» sont les suivantes :

- **Prélèvement sanguin/facteurs pré-analytiques**
 - ▶ Le prélèvement doit être réalisé chez des patients ne recevant aucun traitement anticoagulant.
 - ▶ La recherche des LA au cours d'événements thromboemboliques aigus ou de la grossesse peut donner des résultats erronés.
 - ▶ Éviter les recherches de LA sur des échantillons hémolysés.

- ▶ Sang veineux recueilli dans des tubes citratés 0,109 mol/L (9:1).
 - ▶ Double centrifugation à 2000 g pendant 15 minutes à température ambiante pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes.
 - ▶ Congeler le plasma dans les 4 heures suivant le prélèvement si la détection des LA est différée.
 - ▶ Le plasma congelé doit être décongelé rapidement dans un bain-marie à 37°C par immersion totale, puis homogénéisé avant le test.
 - ▶ Éviter les cycles de congélation-décongélation.
- **Recherche des LA : une procédure en trois étapes**
- ▶ Conditions préalables
 - Avant de procéder au dépistage des ACC, il convient d'effectuer un TP, un TCA, un TT et un fibrinogène pour vérifier les antécédents.
 - Recueil des informations sur un éventuel traitement anticoagulant et une coagulopathie.
 - L'activité anti-Xa doit être mesurée en même temps que le test LA chez les patients traités par HBPM ou HNF.
 - La présence d'un AOD doit être vérifiée le cas échéant.. Il est recommandé d'arrêter les AOD au moins 48 heures avant la recherche de LA ou de traiter le plasma avant le test pour éliminer les AOD.

FIGURE 11 : STRATEGIE DIAGNOSTIC SELON LES RECOMMANDATIONS DE TRIPODI ET AL. J. THROMB. HAEMOST. JUILLET 2020



- **Étape de dépistage** : détection d'un allongement du temps de coagulation dans un test dépendant des phospholipides.
 - ▶ Au moins deux tests de dépistage doivent être effectués afin d'écartier la présence d'un LA, si les résultats des deux tests sont négatifs.
 - Le test de première intention est le test dRVV.
 - Le test de deuxième intention consiste en un TCA sensible aux LA, contenant de préférence de la silice comme activateur et une faible concentration de phospholipides.
 - Les tests de dépistage sont considérés comme positifs si le temps de coagulation normalisé est supérieur à la valeur seuil définie localement.
 - La valeur seuil doit être établie par le laboratoire, sur au moins 120 échantillons normaux, le transfert de la valeur seuil du fabricant étant une alternative.
- **Étape de mélange** : à effectuer sur le test dRVV et le TCA.
 - ▶ Étape d'identification de la présence d'un inhibiteur de la coagulation sur un mélange volume à volume du plasma du patient avec un plasma témoin normal (un pool commercial peut être utilisé).
 - Les résultats du test du mélange sont évocateurs d'un LA lorsque le temps de coagulation normalisé est supérieur à la valeur seuil définie localement.
- **Étape de confirmation** : à réaliser si le test de dépistage et le test du mélange suggèrent la présence de LA.
 - ▶ Indique si l'inhibition est dépendante des phospholipides : le réactif sélectionné contient une forte concentration de phospholipides. Ce test doit être basé sur le même principe que le test de dépistage.
 - ▶ La réalisation d'un test de confirmation sur un mélange permet d'obtenir des informations complémentaires pour l'interprétation des résultats, notamment en cas de dépistage et de confirmation rendus positifs, avec un test du mélange négatif, ce qui est observé chez les patients sous traitement anticoagulant.
 - ▶ Si le test de confirmation est positif, il peut être complété par un second test réalisé sur un mélange afin de distinguer un LA fort d'une interférence aux anticoagulants de type AVK.

- **Expression des résultats** : Pour chaque test, les résultats doivent être rendus en ratio : temps du patient ou du mélange divisé par le temps du plasma témoin normal de la série.
 - ▶ Le plasma témoin normal est dosé à chaque série pour corriger la variabilité analytique.
 - ▶ Le ratio normalisé est égal au ratio du temps patient obtenu avec le réactif de dépistage divisé par le temps patient obtenu avec le réactif de confirmation.
- La recherche de LA doit être considérée comme positive si le ratio normalisé est rendu positif dans l'un des deux types de test.
 - ▶ Interprétation des résultats :
 - Pour les tests intégrés, le résultat doit être rendu en ratio normalisé.
 - ou en pourcentage de correction $[(\text{dépistage} - \text{confirmation})/\text{dépistage} \times 100]$.
 - Pour certains tests intégrés, le résultat est la différence en secondes, des temps de coagulation du mélange avec et sans phospholipides.
 - ▶ La recherche est évocatrice de la présence d'un LA si le ratio normalisé ou le pourcentage de correction est supérieur au 99^e percentile.
- Le caractère persistant du SAPL doit être confirmé sur un second échantillon prélevé au moins 12 semaines après la 1^{ère} détermination.
- **aCL (IgG et/ou IgM)**
 Les aCL peuvent être présents dans le sérum ou le plasma, à des concentrations modérées ou élevées (>40 GPL ou MPL, ou >99^e percentile). Leur persistance doit être confirmée sur un nouvel échantillon, 12 semaines après la 1^{ère} détermination, à l'aide d'une technique immunologique standardisée et conformément aux recommandations.
- **aβ2GPI (IgG et/ou IgM)**
 Les anticorps anti-β2GPI peuvent être présents dans le sérum ou le plasma, à des concentrations modérées ou élevées (>40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile). Leur persistance doit être confirmée sur un nouvel échantillon, 12 semaines après la 1^{ère} détermination, à l'aide d'une technique immunologique standardisée et conformément aux recommandations.

BIBLIOGRAPHIE

- Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1569–75
- Miyakis S *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306

Outils pédagogiques

Numérique

Haemoscore (pour smartphone et tablette)

Une application développée en collaboration avec un groupe d'experts internationaux.

- L'application compile, de manière claire et simple, les **scores cliniques et les algorithmes de diagnostic** les plus reconnus et les plus utiles dans le domaine de la thrombose et de l'hémostase.
- **42 scores et algorithmes** : la TVP, l'EP, la grossesse, la fibrillation auriculaire, les saignements, la thérapie antithrombotique et autres.



iHemostasis (uniquement pour tablette)

Un outil pédagogique complet consacré à la physiopathologie de la coagulation sanguine illustrée par des cas cliniques, conçu pour les biologistes, les médecins, les étudiants en médecine et en pharmacie, le personnel des laboratoires, le personnel soignant et toute personne souhaitant en savoir plus dans le domaine de l'hémostase et de la thrombose.

Cinq sections interactives :

- La cascade de la coagulation
- Série de manuels pratiques
- Guide rapide
- Cas cliniques
- Focus spécial



Podcasts

Ask Stago est une série de podcasts destinés au laboratoire. Dans ces podcasts mensuels, qui durent moins de 10 minutes, notre équipe fournit des « réponses d'experts à vos questions d'experts ».

Disponible sur la chaîne YouTube de Stago et sur toutes les plateformes de podcast.

Webinaires

Un outil d'apprentissage innovant et interactif qui renforce l'engagement de Stago dans l'éducation médicale et la formation dans le domaine de la thrombose et de l'hémostase.

- Avec la contribution d'experts de renommée mondiale

Inscrivez-vous pour être informé et participer à chaque webinaire « en direct » et pour accéder aux sessions précédentes « à la demande ».

Webinars



Available on Stagoweinars.com

Haemostasis



General information on Stago.com

Ask Stago



Available on podcast platforms

iHemostasis



For tablets only

Haemoscore

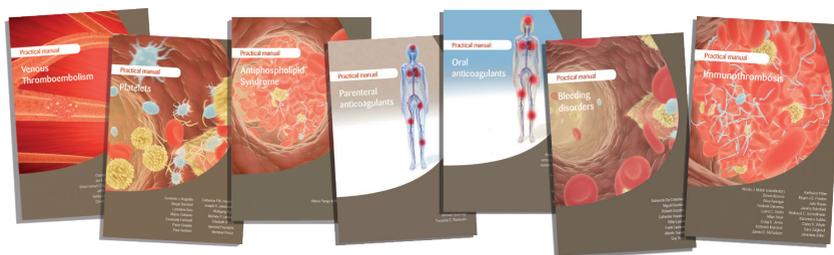


Tablet & smartphone

Littérature

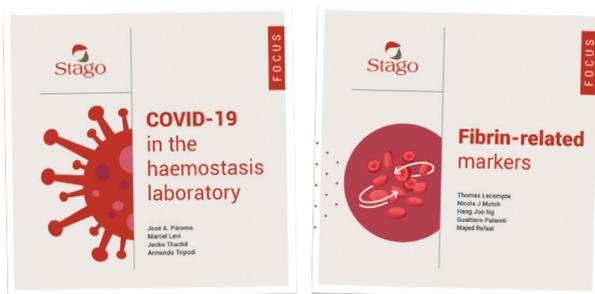
Série Practical Manual

- Informations cliniques et pratiques de laboratoire actualisées
- Conseils scientifiques internationaux composés d'experts renommés
- Sept numéros sont actuellement disponibles : Syndrome des antiphospholipides (réf. 29289) - Anticoagulant parentéral (réf. 29618)-Anticoagulant oral(réf.29691)-Troubles de la coagulation (réf. 300588) - Plaquettes (réf. 300726) - Tromboembolie veineuse (réf. 301473) - Immunothrombose (réf. 301915)
Disponible en anglais. Taille : A5 - Pages : environ 100



Série Focus

- Des documents illustrés, pédagogiques et simples
- Actuellement disponibles : - COVID-19 dans le laboratoire d'hémostase (réf. 301530) - Marqueurs liés à la fibrine (réf. 301697)



CLAUDE DE NON-RESPONSABILITÉ

Les informations contenues dans le présent document reflètent l'état de la technique au moment de l'impression. Elles ne doivent pas être utilisées dans la pratique sans référence préalable aux recommandations et directives spécifiques qui s'appliquent à vous. Diagnostica Stago S.A. ne peut en aucun cas être tenu pour responsable des coûts ou dommages résultant directement ou indirectement d'une erreur ou d'une mauvaise interprétation des informations contenues dans ce document.

Ce document contient des informations sur les produits qui s'adressent à un large public et peut contenir des détails sur les produits ou des informations qui ne sont pas accessibles ou valables dans votre pays. Illustration non contractuelle.

STA-Rivaroxaban Control & Calibrator, STA-Apixaban Control & Calibrator, STA-Edoxaban Control & Calibrator, STA-ECA II, STA-Dabigatran Calibrator & Control, STA-Fondaparinux Control & Calibrator, ST Genesia et STA-ECA II sont des marques déposées de la société Groupe Stago. Les droits des marques et logos utilisés dans ce document appartiennent au groupe Stago.

L'utilisation de ces marques n'est pas autorisée sans la permission du Groupe Stago.



Diagnostica Stago S.A.S.
3 allée Thérèse - CS 10009
92600 Asnières sur Seine Cedex - France
+33 (0)1 46 88 20 20
+33 (0) 1 47 91 08 91
webmaster@stago.com
www.stago.com