



Séminaire d'hémostase

Jeudi 16 janvier 2020
Mont-Blanc au Lac

[siemens-healthineers.ch/fr](https://www.siemens-healthineers.ch/fr)

HEMOSTASE



Oana BULLA
Laboratoire d'Hémostase
HUG – Dpt. Diagnostique

Cours Siemens
Morges 16.01.2020

Sommaire

Définition

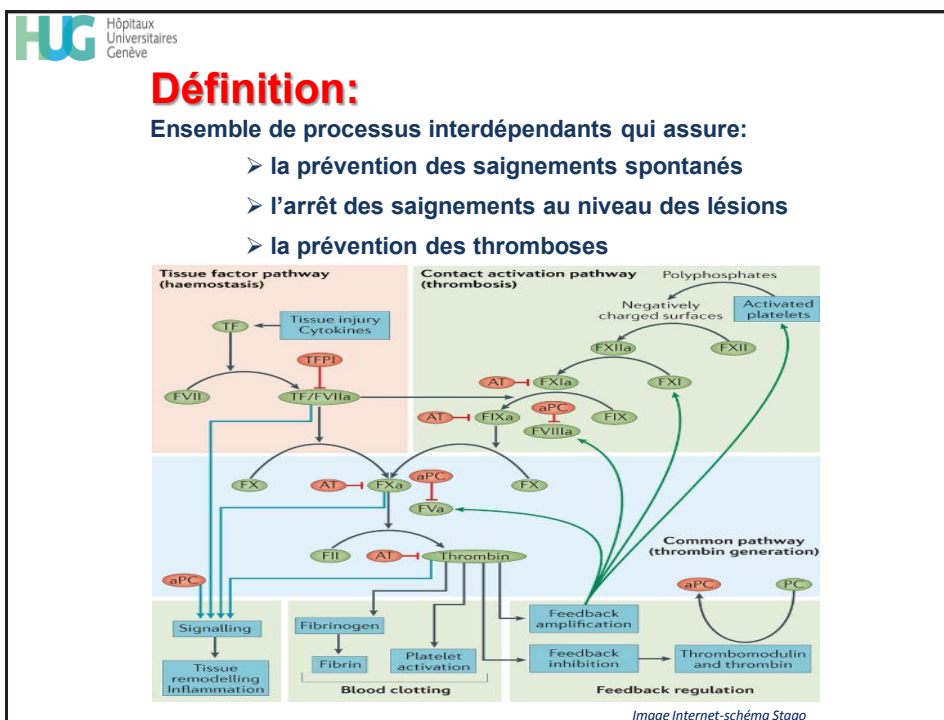
Les étapes du processus

Rôle des vaisseaux sanguins

Rôle des thrombocytes

Rôle des protéines plasmatiques

Systèmes physiologiques d'autocontrôle



HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Le schéma de l'hémostase a une valeur didactique pour la compréhension des mécanismes et donne un support logique au choix des tests de laboratoire.

***In vivo* les mécanismes physiologiques sont extrêmement complexes. Pour chaque réaction il existe un véritable équilibre dynamique faisant intervenir des activateurs et des inhibiteurs physiologiques**

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

L'arrêt du saignement

Un peu comme l'histoire des trois petits cochons

Vaisseaux sanguins





Thrombocytes





Protéines plasmatiques

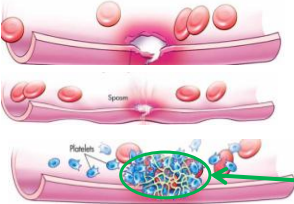




HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Hémostase : trois étapes

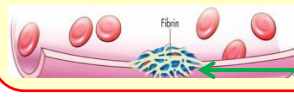
Lésion vasculaire



Hémostase primaire 3-5 min

adhésion/agrégation/ sécrétion plaquettaire
(vaisseaux sanguins + thrombocytes + facteur von Willebrand)

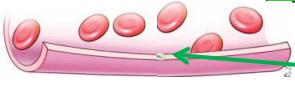
thrombus plaquettaire (thrombocytaire)



Hémostase secondaire (coagulation) 5-10 min

formation du réseau de fibrine
(facteurs de coagulation)

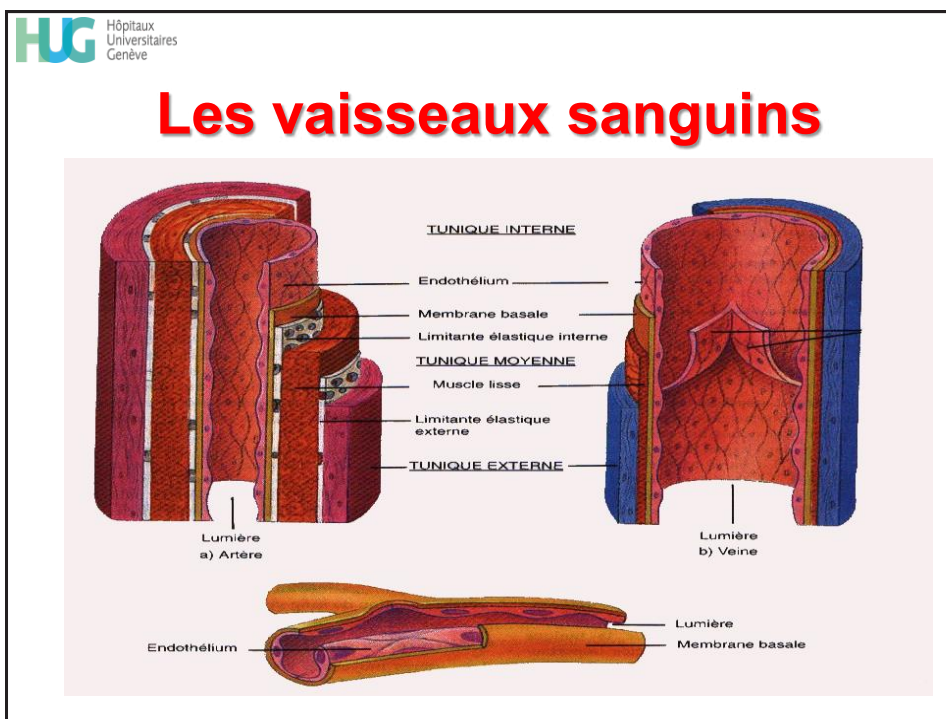
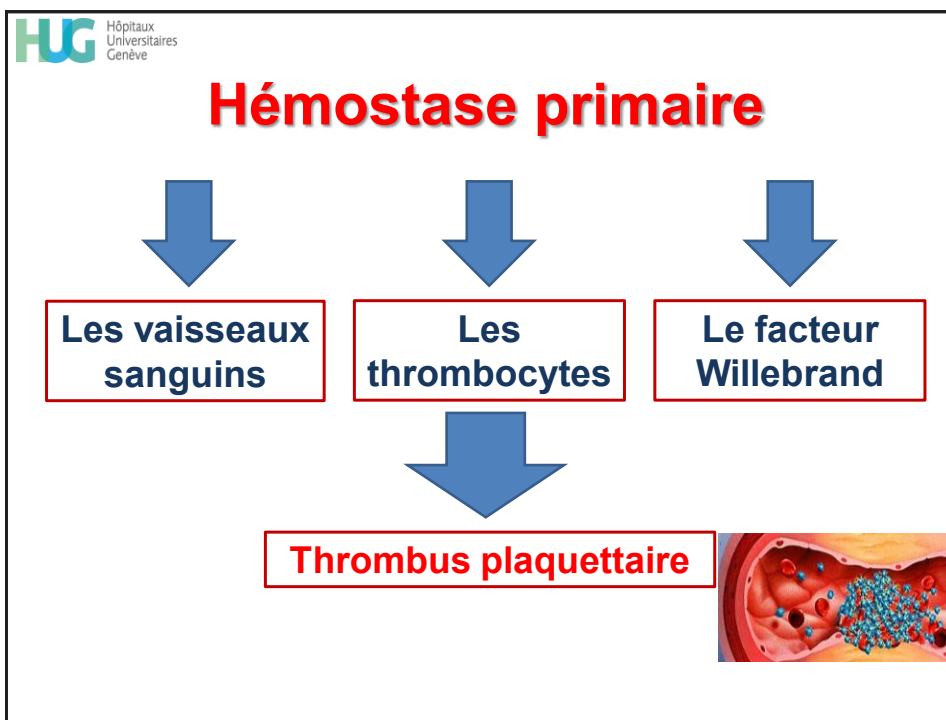
STOP thrombus fibrino-thrombocytaire

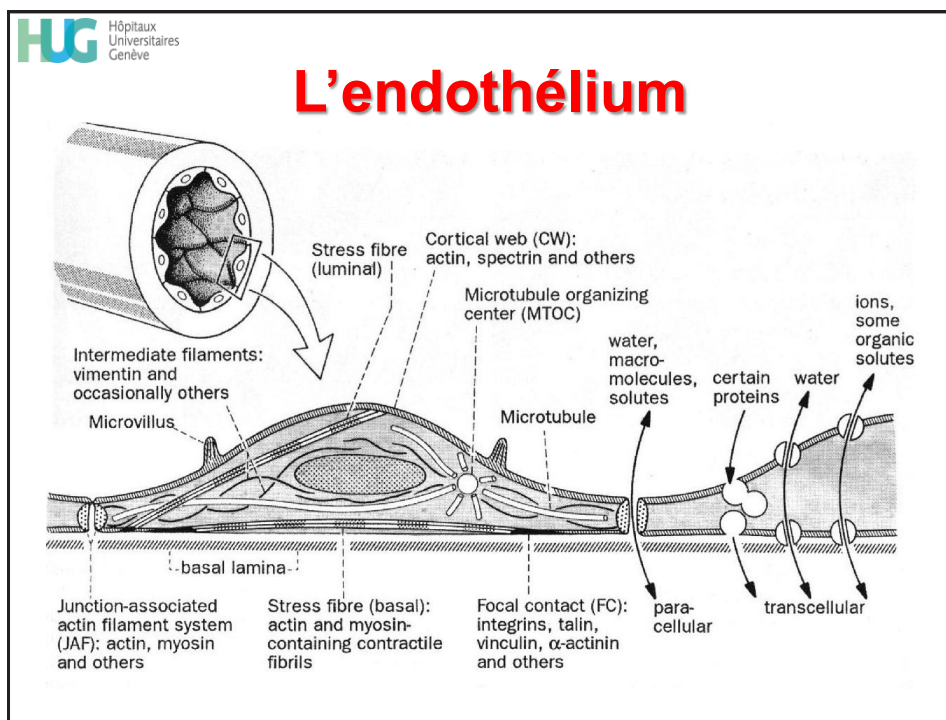


Hémostase tertiaire (fibrinolyse) 48-72 heures

dissolution du réseau de fibrine
(protéines plasmatiques)

perméabilisation du vaisseau





HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Les vaisseaux sanguins



Rôle passif

- Ralentissent le flux sanguin (vasoconstriction réflexe localisée au niveau de la lésion) facilitant l'accumulation des thrombocytes et des précurseurs de la coagulation.
- Exposent les structures sous-endothéliales pro coagulantes (collagène, fibronectine, laminine, élastine, etc).

Rôle actif

- L'endothélium vasculaire endommagé sécrète des protéines pro coagulantes:
 - ✓ facteur tissulaire (TF)
 - ✓ facteur von Willebrand (vWF)

Le thrombocyte

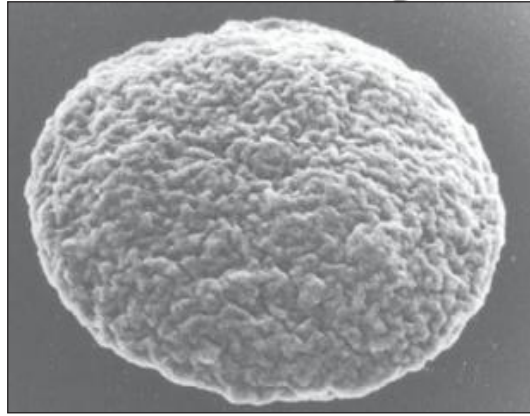


Figure 3-1. Discoid platelet photographed in the low-voltage, high-resolution scanning electron microscope (LVHR-SEM). The outside of the cell resembles the surface of the brain. Gyri and sulci alternate in a convoluted fashion resulting in the wrinkled appearance. Magnification $\times 30,000$.

A.Michelson: Platelets-2013

Le thrombocyte

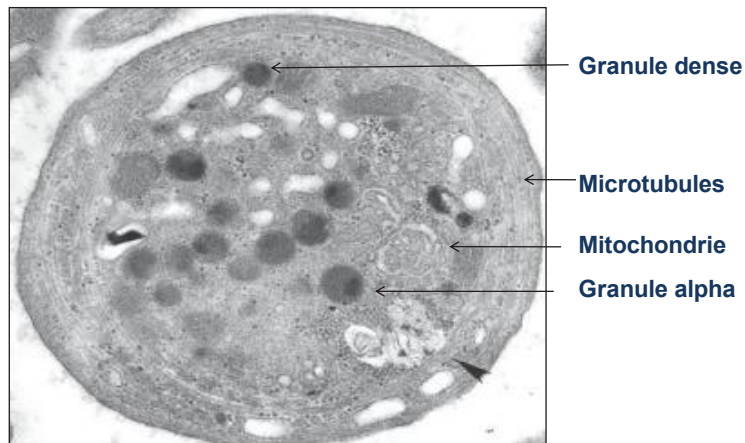


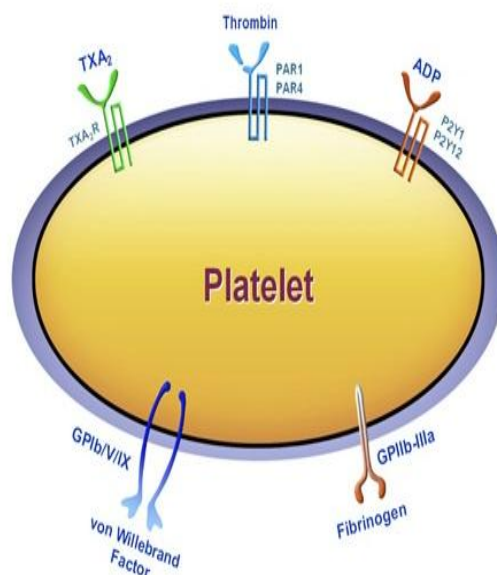
Figure 3-24. Discoid platelet sectioned in the equatorial plane revealing several loops of the microtubular coil (arrowheads). Magnification $\times 22,000$.

A.Michelson: Platelets-2013

Les granules

Alpha Granule	Dense Granule
<p>Fibrinogen</p> <p>Factor V</p> <p>Von Willebrand factor</p> <p>Thrombospondin-1</p> <p>β-Thromboglobulin</p> <p>Fibronectin</p> <p>Vitronectin</p> <p>Plasminogen</p> <p>Plasminogen Activator Inhibitor-1</p> <p>Platelet Basic Protein</p> <p>Angiogenic factors : angiogenin, VEGF</p> <p>Antiangiogenic factors : angiostatin, platelet factor IV</p> <p>Growth factors : PDGF, TGF-β, EGF, Proteases : MMP2, MMP9</p> <p>Necrosis factors : TNF-α, TNF-β</p> <p>Cytokines/Chemokines: PF4, RANTES, MIP1α, IL-8, GRO-α,</p> <p>SDF1α</p> <p>Serum Albumin</p> <p>Immunoglobulins</p>	<p>ADP, ATP</p> <p>Calcium</p> <p>Serotonin</p> <p>Polyphosphates</p>

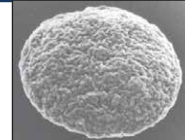
Les récepteurs



Rôle des thrombocytes

Rôle mécanique (hémostatique)

- Forment un agrégat (clou plaquettaire) qui colmate la lésion vasculaire

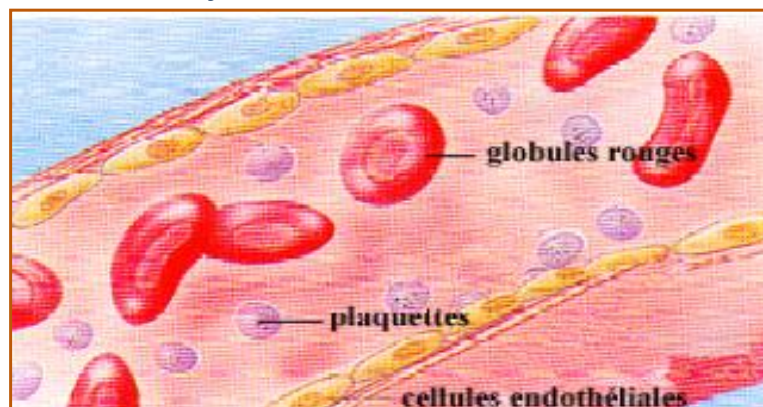


Rôle pro coagulant (thromboplastique)

- Accentuent la vasoconstriction (secrètent des substances vasoconstrictrices : la sérotonine)
- Contribuent à l'initiation, à la localisation et à l'accélération des réactions de coagulation (secrètent des substances pro-coagulantes : le thromboxane A2)

En absence de lésion:

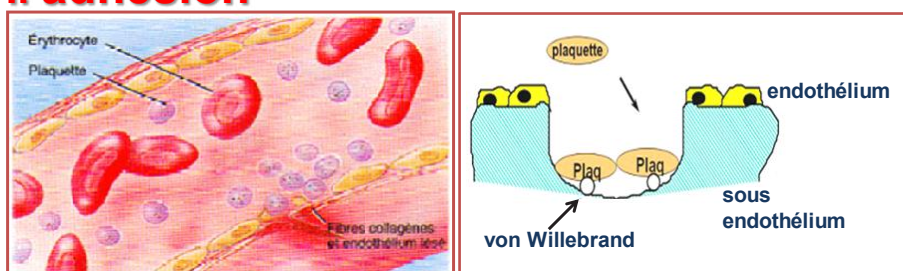
- les cellules endothéliales (CE) forment une surface lisse et continue; elles secrètent des substances anti-agrégats (prostacycline et monoxyde d'azote)
- les globules rouges circulent au centre du flux sanguin
- les thrombocytes ont une forme discoïdale



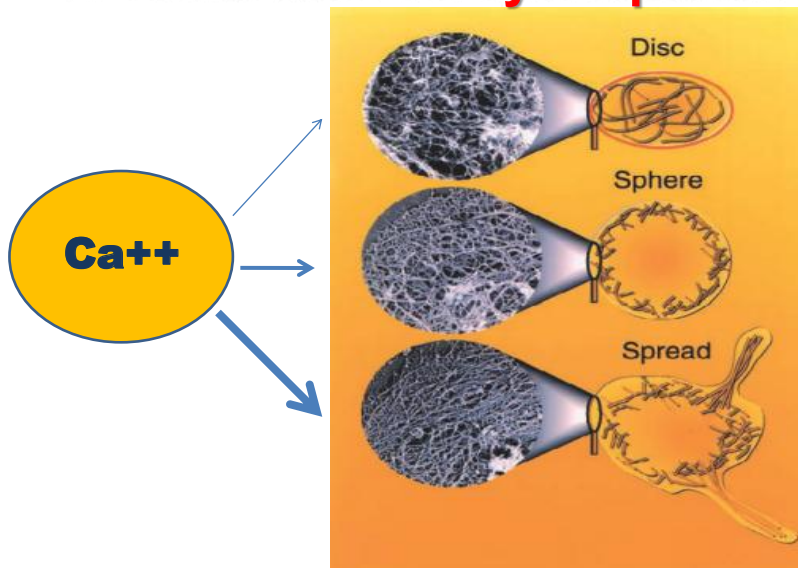
En présence d'une lésion (I)

- les CE endommagées sécrètent des substances pro coagulantes (TF, vWF, etc.)
- les thrombocytes entrent en contact avec les fibres de collagène du sous endothélium et adhèrent aux différentes structures sous endothéliales (vWF-Gplb)

I. adhésion



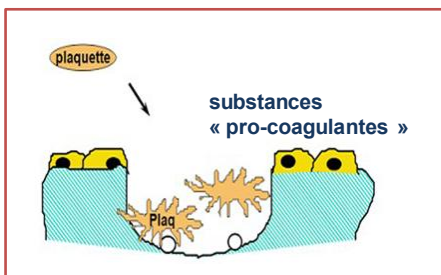
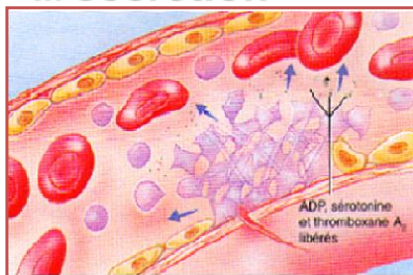
Modification du cytosquelette



En présence d'une lésion (II)

- les thrombocytes s'activent et changent leur forme (Ca^{++})
- elles émettent des nombreux prolongements cytoplasmiques (pseudopodes)
- les cellules voisines se touchent et interagissent
- le contenu de leurs granules est sécrété dans le flux sanguin (TX-A₂, vWF, sérotonine, ADP, fibrinogène)

II. sécrétion



Thrombocyte activé



Figure 3-3. Early dendritic platelet viewed by LVHR-SEM. Fine processes extend in all directions. Surfaces of the pseudopods are smooth compared with the central body from which they extend. Convulsions similar to those on the discoid cell in Figure 3-1 are present on the platelet body. Magnification $\times 13,000$.

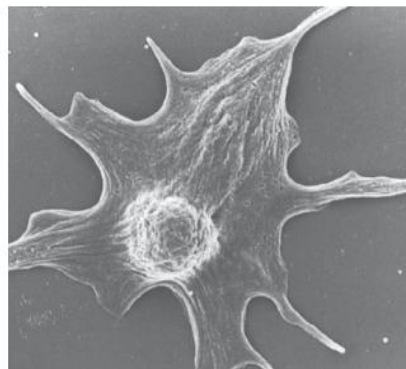


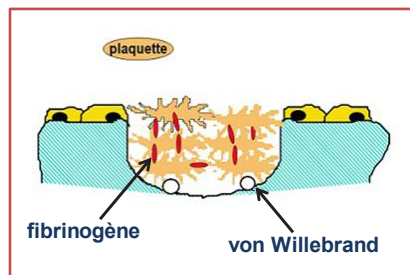
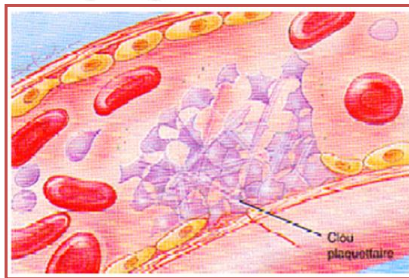
Figure 3-4. Early spread platelet. The central body of the cell remains convoluted, but is gradually disappearing as the cytoplasm spreads and fills the spaces between pseudopods. Magnification $\times 11,000$.

A.Michelson: Platelets-2013

En présence d'une lésion (III)

- la sérotonine et la TX-A2 agissent comme vasoconstricteurs ralentissant la perte de sang
- l'ADP rend les thrombocytes « collantes » facilitant l'adhésion
- les thrombocytes s'accumulent et forment un agrégat irréversible (fibrinogène-GpIIb-IIIa)

III. agrégation

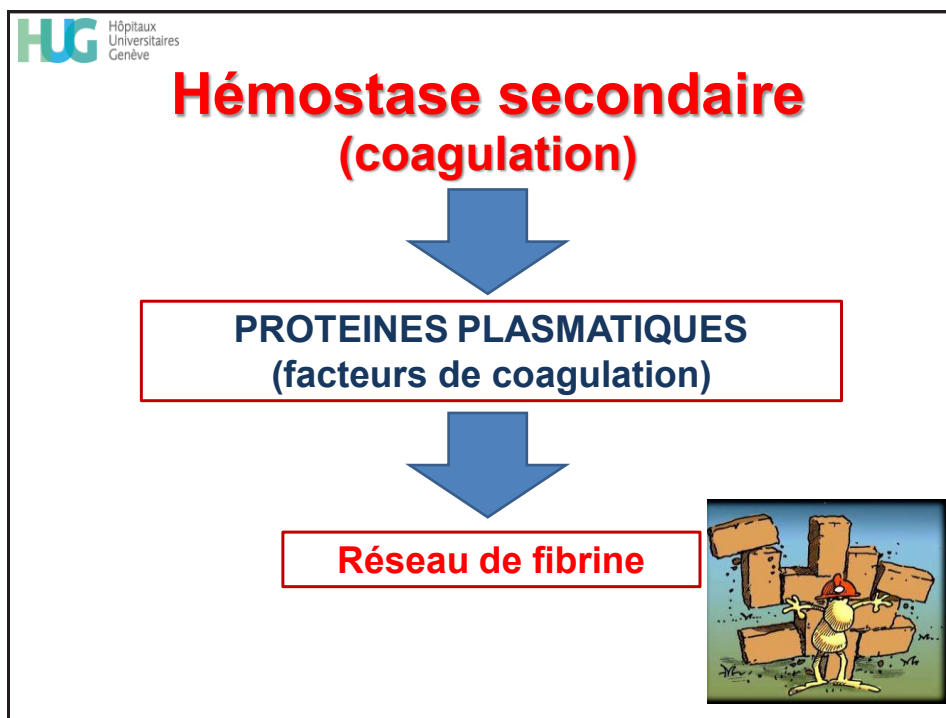


Facteur von Willebrand

Deux fonctions principales

1. Permet aux **plaquettes** d'adhérer au vaisseau à l'endroit où il est abîmé (« colle biologique »)
2. Transporte et protège le **FVIII**





HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

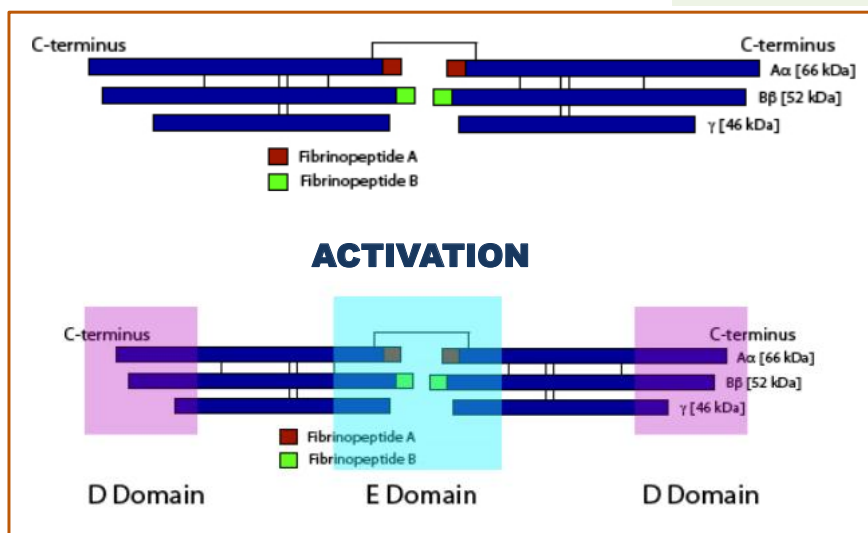
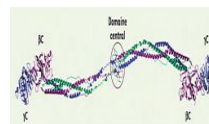
Les facteurs de coagulation

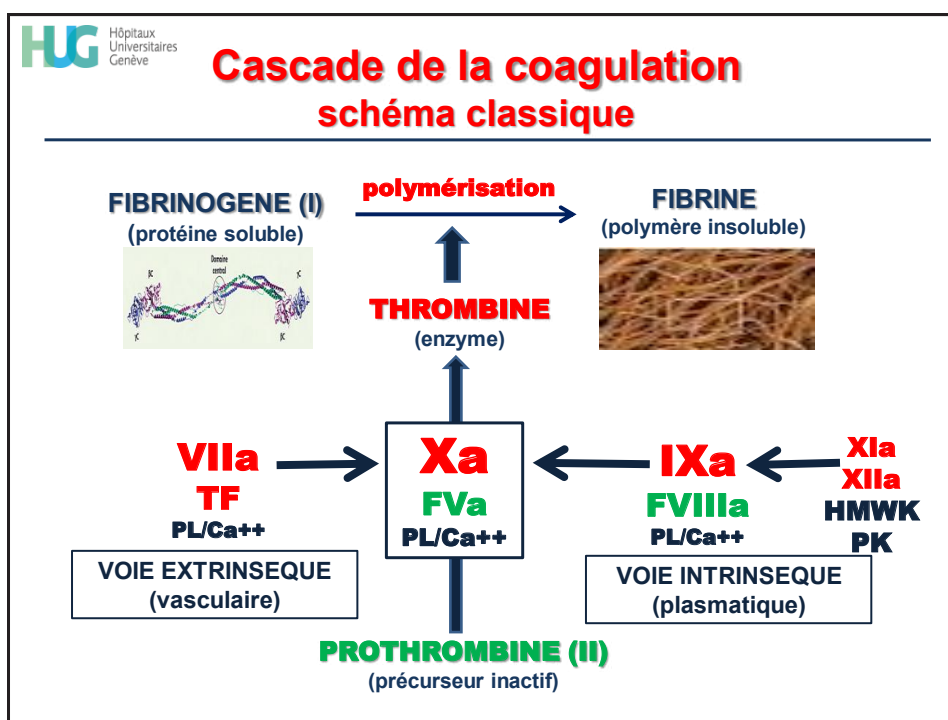
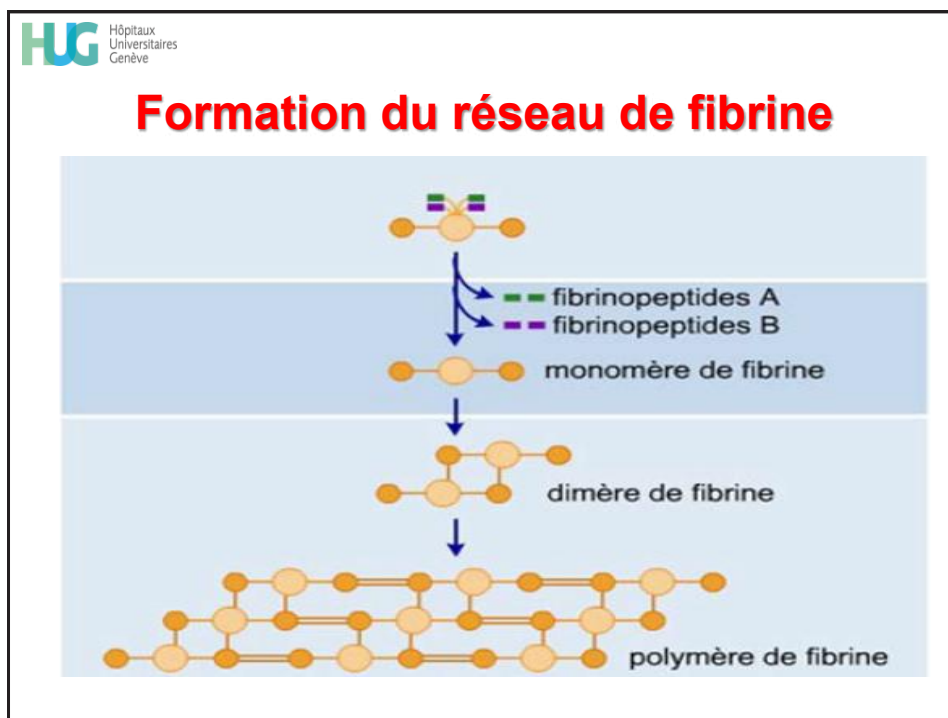
FACTEUR	NOM	Demi-vie (h)	Lieu de synthèse	Taux minimum nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	90	Foie	0.5-1 g/l
Facteur II	Prothrombine	65	Foie	40%
Facteur V	Proaccélélerine	15	Foie	10-15%
Facteur VII	Proconvertine	5	Foie	5-10%
Facteur VIII	Facteur anti-hémophilique A	12	Foie	30-50%
Facteur IX	Facteur anti-hémophilique B (Facteur Christmas)	24	Foie	30-50%
Facteur X	Facteur Stuart-Prower	40	Foie	10-20%
Facteur XI	Facteur anti-hémophilique A	45	Foie	30-50%
Facteur XII	Facteur Hageman	50	Sous-unité α : monocytes, mégacaryocytes, plaquettes Sous-unité β : foie	-
Facteur XIII	Facteur stabilisateur de fibrine	200	Foie	2-3%
Facteur vW	Facteur von Willebrand	15	Cellules endothéliales mégacaryocytes	?
Kininogène de haut poids moléculaire (HMWK)	Facteur Fitzgerald	150	Foie	?
Prékallitréine (PK)	Facteur Fletcher	35	Foie	?

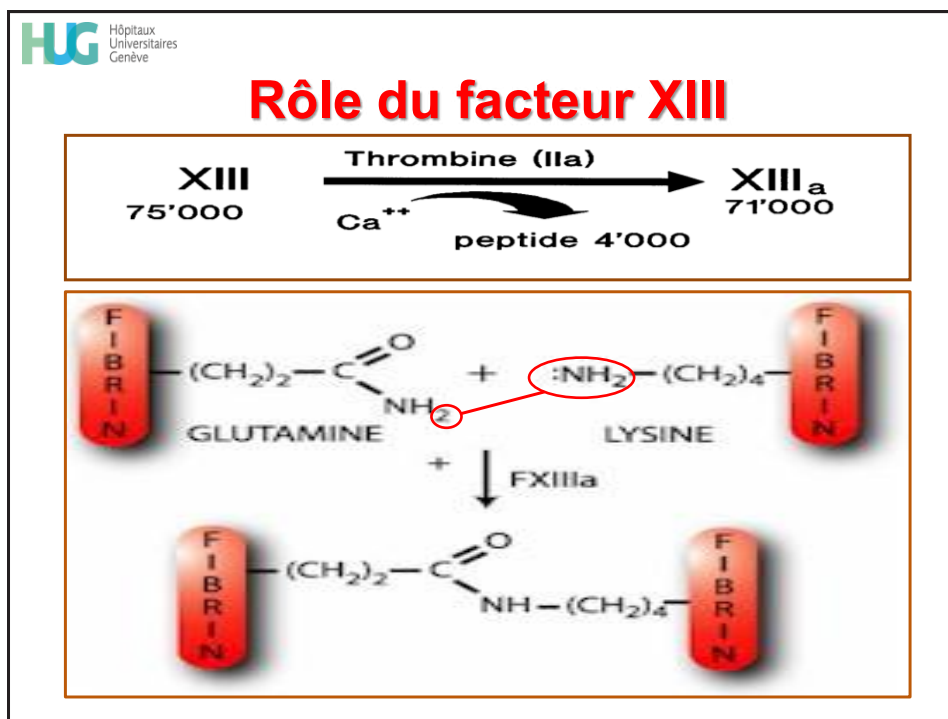
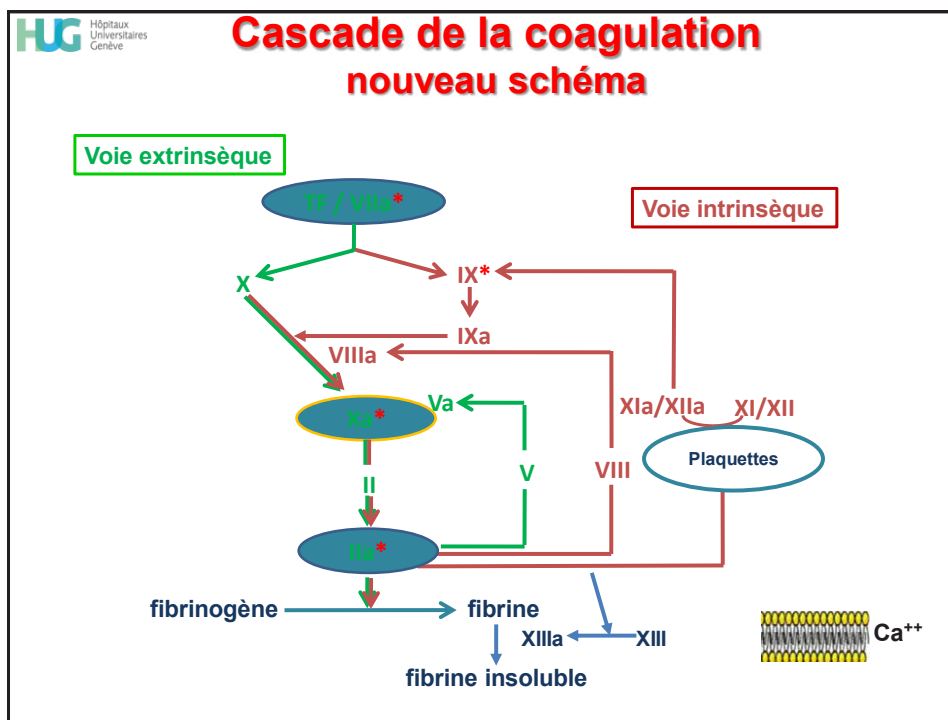
Les facteurs de coagulation

- La plupart sont des **sérine-protéases**
- Circulent dans le sang sous **forme inactive** (zymogène)
- Leur activation se fait « **en cascade** »
- Le passage de la forme inactive (zymogène) à la forme active (enzyme) se fait par **protéolyse** (coupure de la chaîne peptidique).
- Dans certaines réactions, la participation d'un **cofacteur** non-enzymatique augmente la vitesse d'activation en présence de:
 - ions de calcium
 - phospholipides
 - surfaces chargées **négativement**

Le fibrinogène







HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Vitamine K

Vitamine K

foie

synthèse de protéines

VII
IX
X
II } Facteurs de la coagulation fonctionnels

protéines C, S et Z } Anticoagulants naturels

Chaque molécule de facteur (II, VII, IX, X) contient 9-12 résidus d'acide glutamique (**Glu**).

La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase qui transforme l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique (**Gla**).

Gla se fixe aux phospholipides par l'intermédiaire des ions de Ca⁺⁺.

En absence du domaine Gla, ces facteurs sont inactifs.

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

FV et FVIII

deux cofacteurs semblables

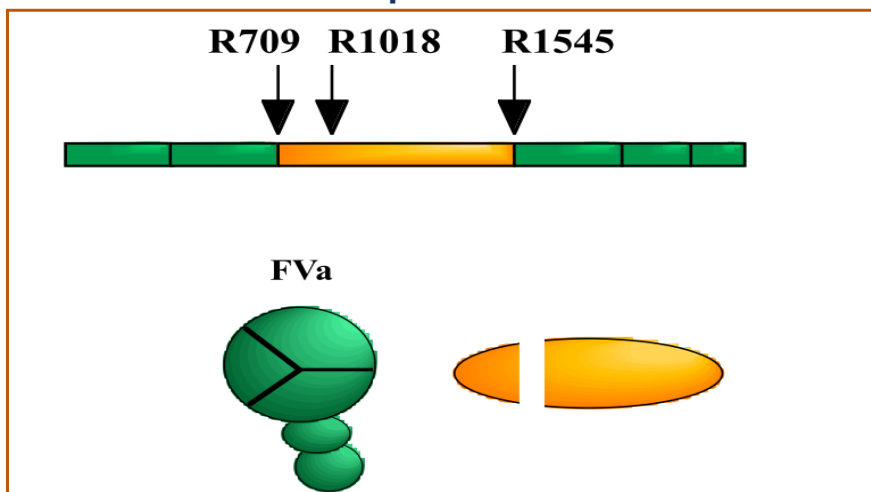
Factor V

Factor VIII

Dahlbäch: cours ISTH 2014

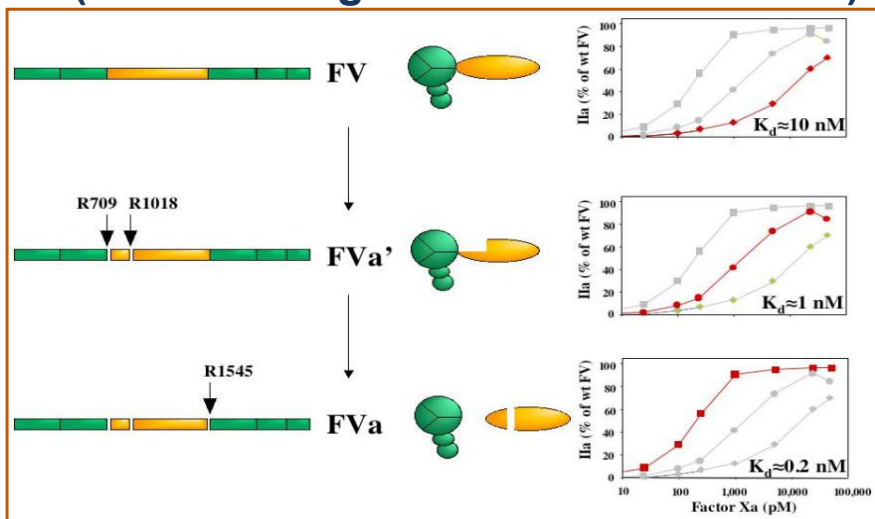
Activation des cofacteurs (4)

Activation du **FV** par la thrombine ou FXa



Dahlbäch: cours ISTH 2014

Activation du **FV** (élimination graduelle du domaine B)



Dahlbäch: cours ISTH 2014

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Activation des cofacteurs

Activation du **FVIII** par la thrombine

Factor VIII - von Willebrand factor complex

Activation by thrombin

Factor VIIIa

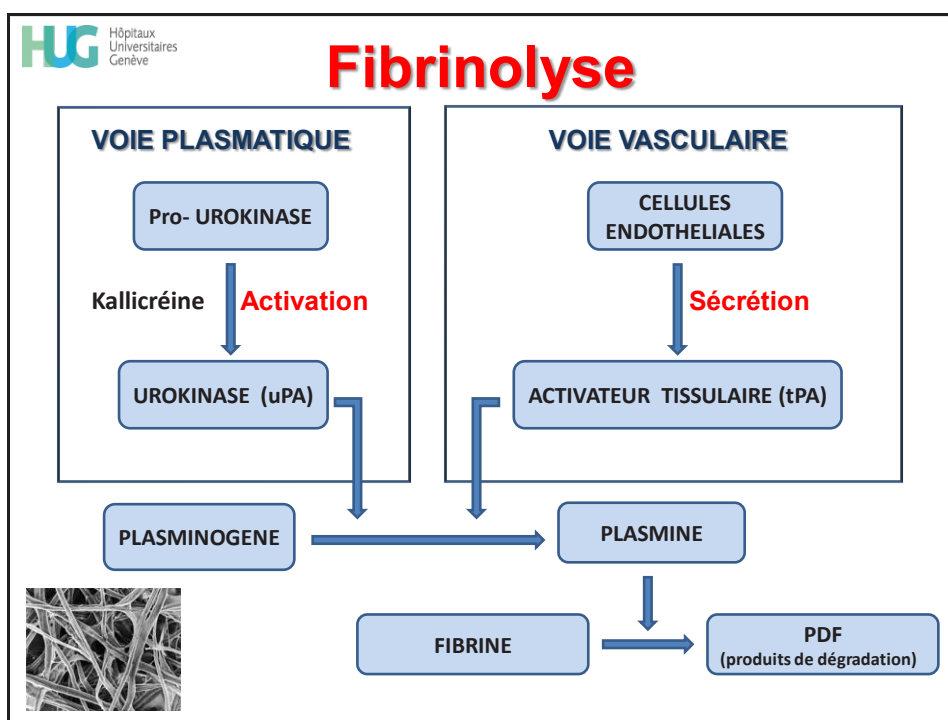
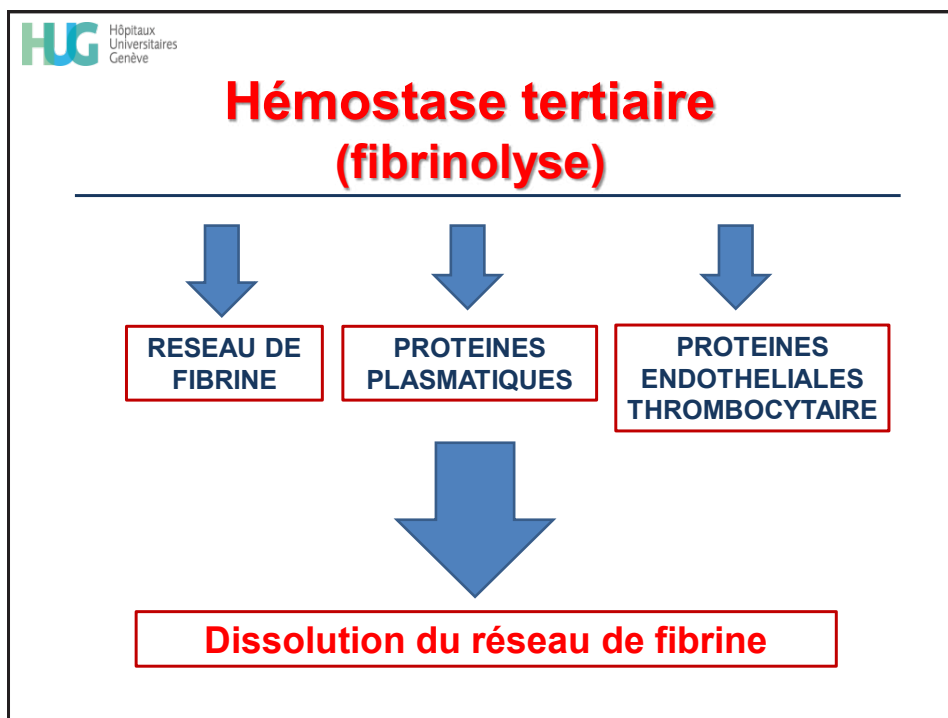
Dahlbäch: ISTH 2014

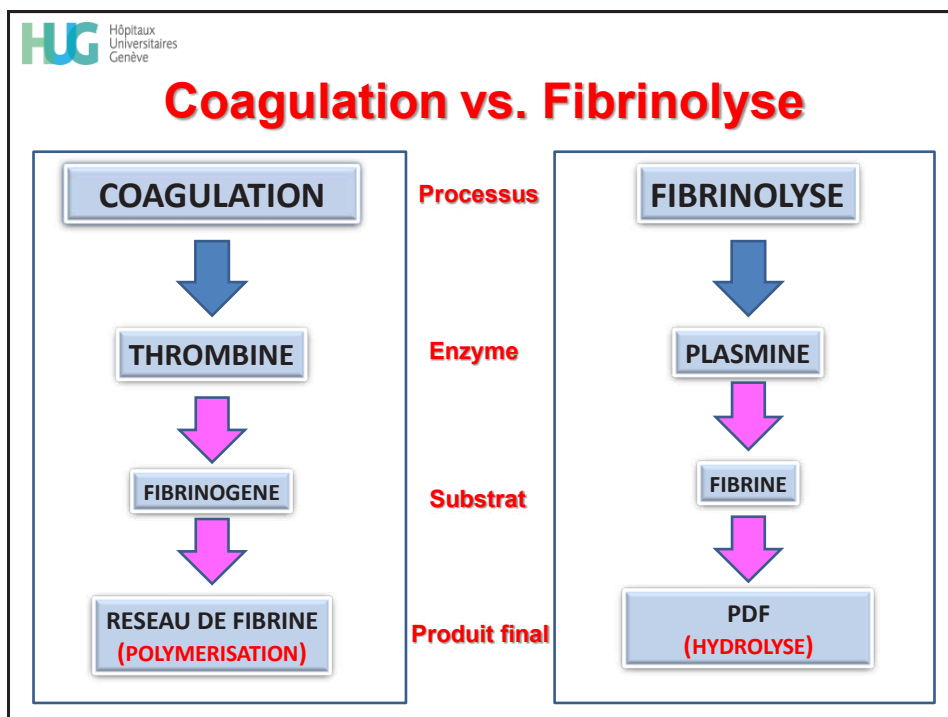
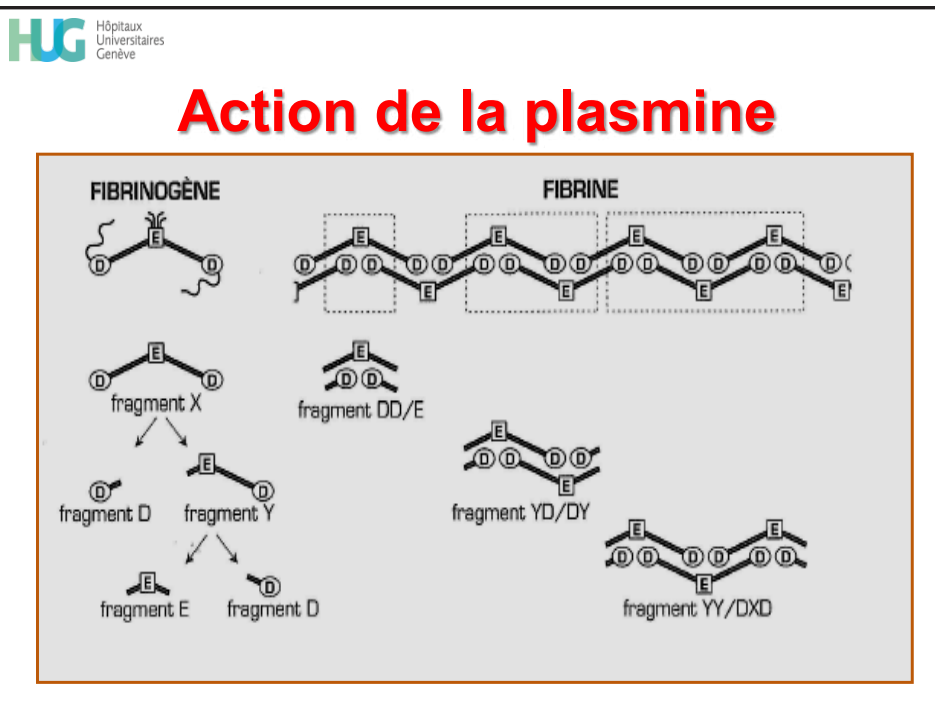
HUG Hôpitaux Universitaires Genève

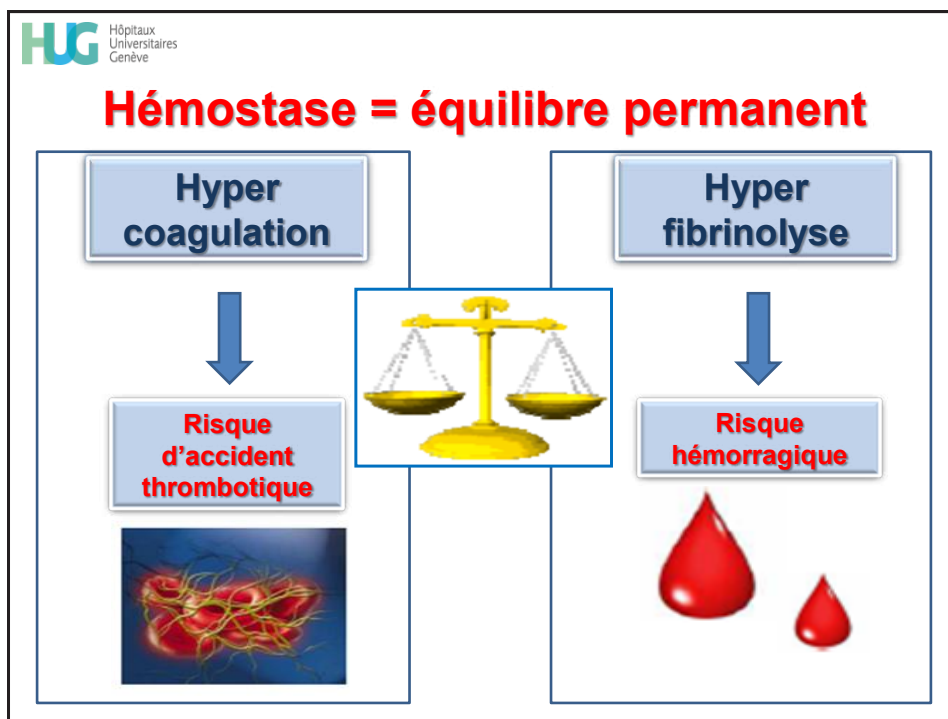
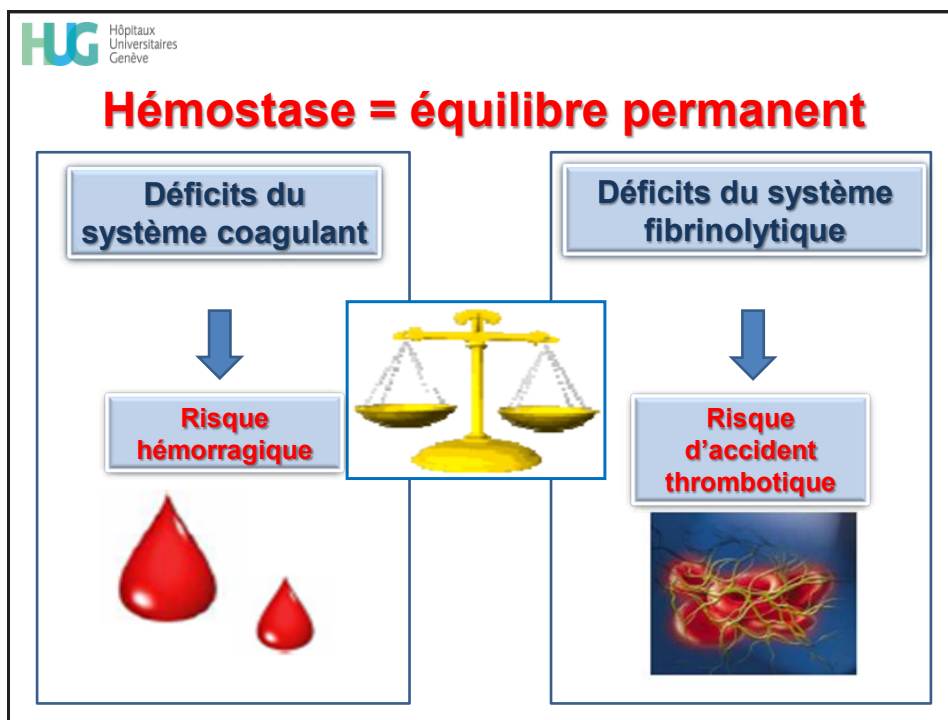
Effet des différents composants du complexe « prothrombinase » sur la vitesse de formation de la trombine

Composants du complexe	Facteur d'accélération
F Xa, Ca ²⁺ , PL, F Va	200000
F Xa, Ca ²⁺ , PL	8300
F Xa, Ca ²⁺	2
F Xa	1

Facteur d'accélération







HEMOSTASE

mécanismes physiologiques d'autocontrôle

Contrôle de l'hémostase primaire


Les cellules endothéliales intactes

**Inhibent l'activation plaquettaire
la génération de la thrombine**

- **l'ADPase (CD39) - hydrolyse de l'ADP**
- **prostaglandines (PGI₂, PGE₂) – rôle antiagrégant**
- **oxyde nitrique – rôle antiagrégant**
- **thrombomoduline – modifie l'affinité de la thrombine**
- **récepteurs pour des inhibiteurs de la coagulation**
- **inhibiteurs de la coagulation**
- **substances «heparin-like»(glycosaminoglicans)
qui potentialisent l'inactivation de la thrombine**

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Inhibiteurs de la coagulation

 **Antithrombine**

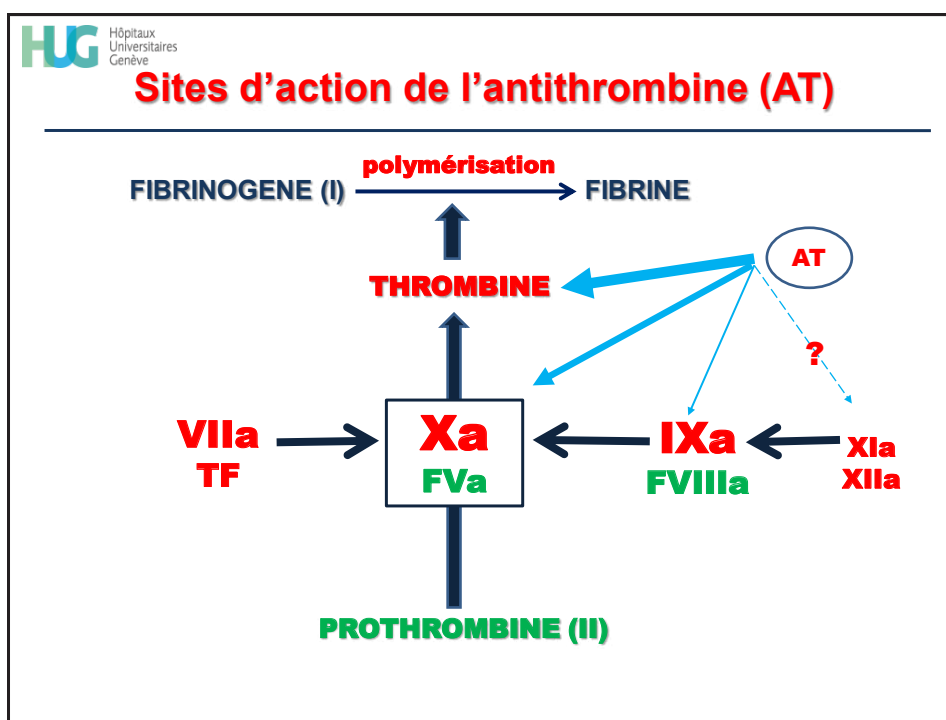
Inhibe la thrombine (action anti-IIa)
Inhibe Xa et IXa (XI?)

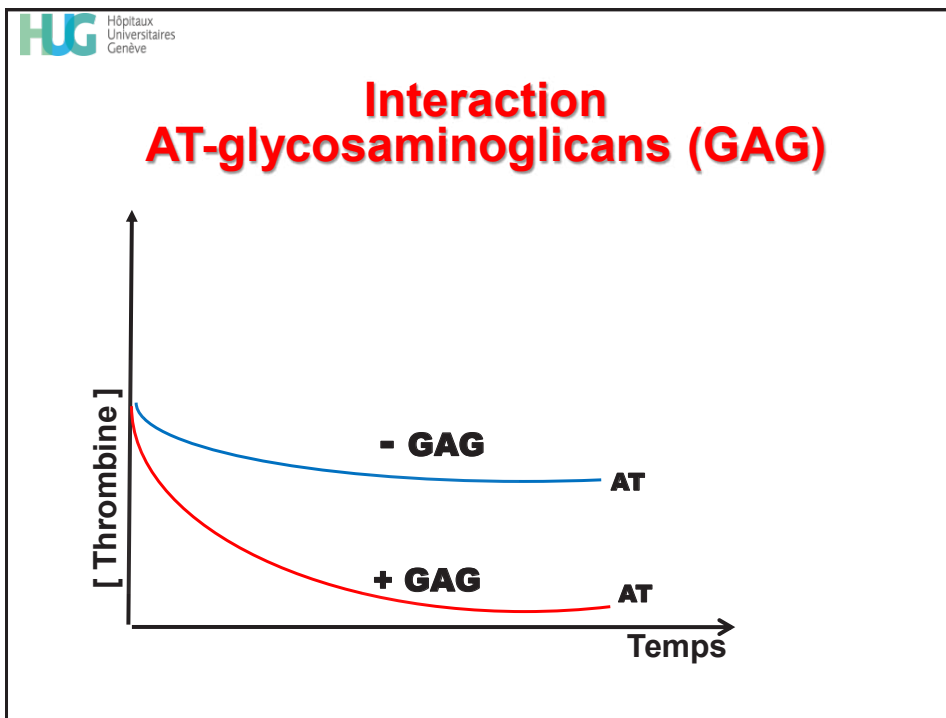
Le complexe PC-PS

Inhibe l'activation des cofacteurs V et VIII
Inactive les cofacteurs V et VIII

TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

Inhibe l'activation du FX par le complexe FT-FVII






HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Inhibiteurs de la coagulation

Antithombine

Inhibe la thrombine (action anti-IIa)
Inhibe Xa et IXa



Le complexe PC-PS

Inhibe l'activation des cofacteurs V et VIII
Inactive les cofacteurs V et VIII

TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

Inhibe l'activation du FX par le complexe FT-FVII

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Activation de la protéine C

The diagram illustrates the activation of Protein C (PC) on the endothelium. Thrombin (T*) binds to Thrombomodulin (TM) and the Endothelial Protein C Receptor (EPCR) on the endothelial surface. This complex then activates PC to Activated Protein C (APC).

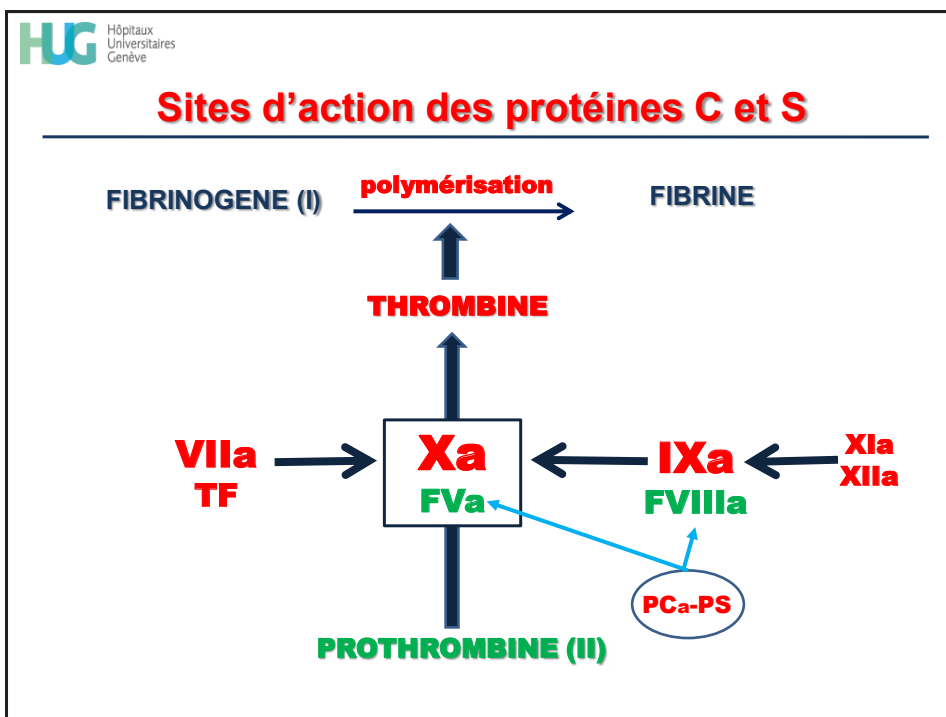
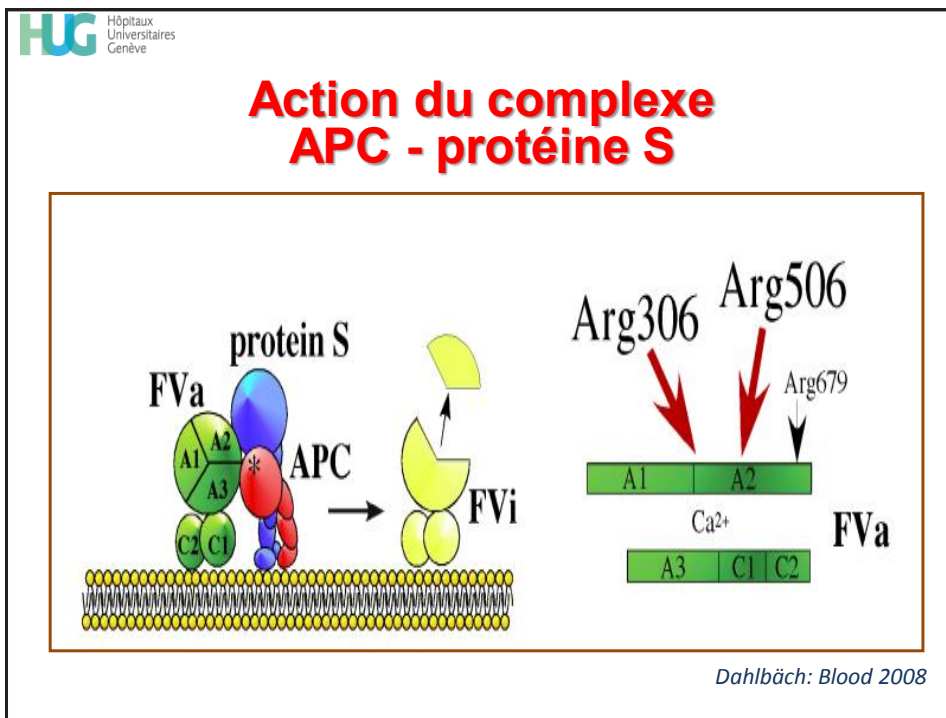
Dahlbäch: Blood 2008

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Dégradation du FVa par APC

The diagram illustrates the degradation of FVa by APC. FVa is bound to the endothelium via its A1, A2, A3, C1, and C2 domains. APC cleaves FVa at Arg506, releasing FVi and a fragment containing Arg306 and Arg679.

Dahlbäch: Blood 2008



Inhibiteurs de la coagulation

Antithombine

Inhibe la thrombine (action anti-IIa)
Inhibe Xa et IXa

Le complexe PC-PS

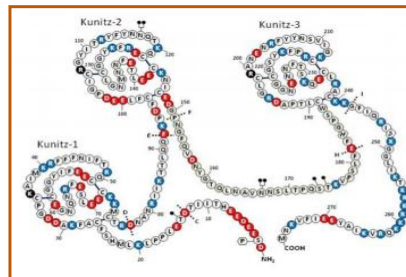
Inhibe l'activation des cofacteurs V et VIII
Inactive les cofacteurs V et VIII



TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

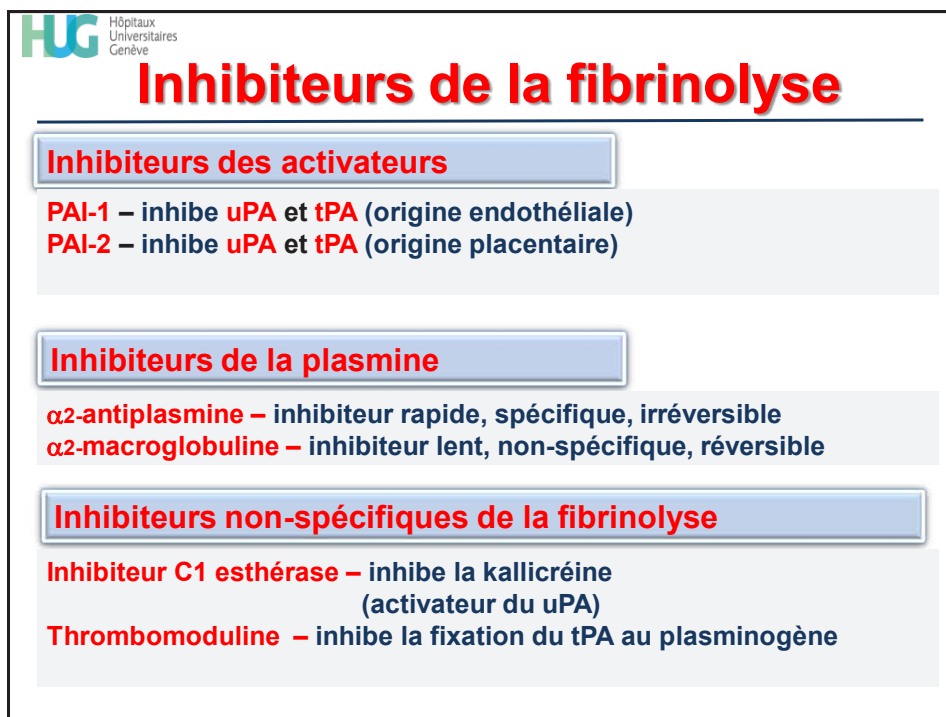
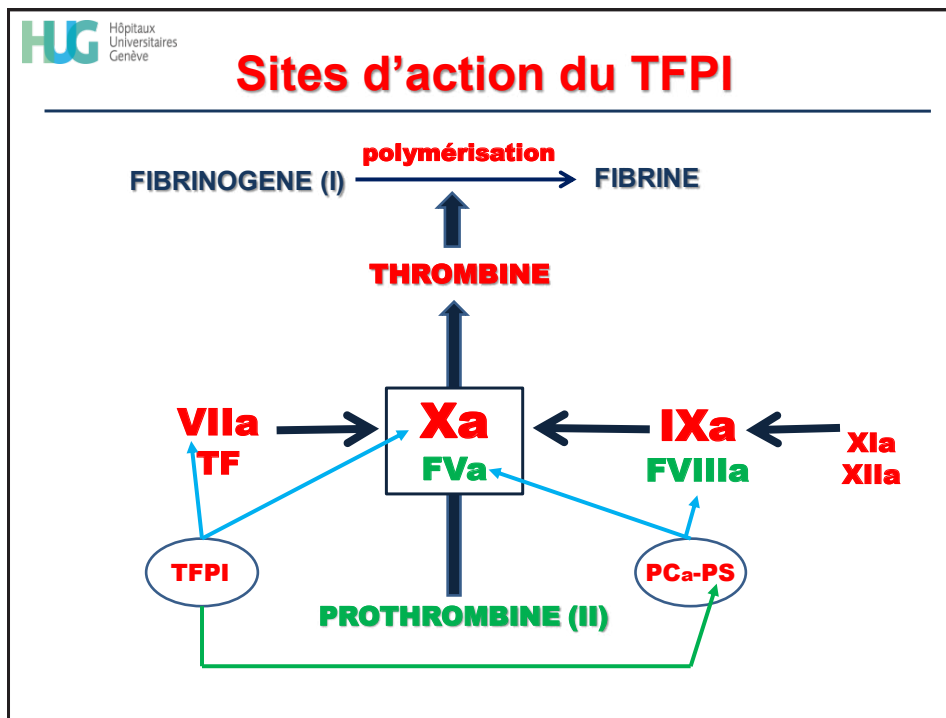
Inhibe l'activation du FX par le complexe FT-FVII

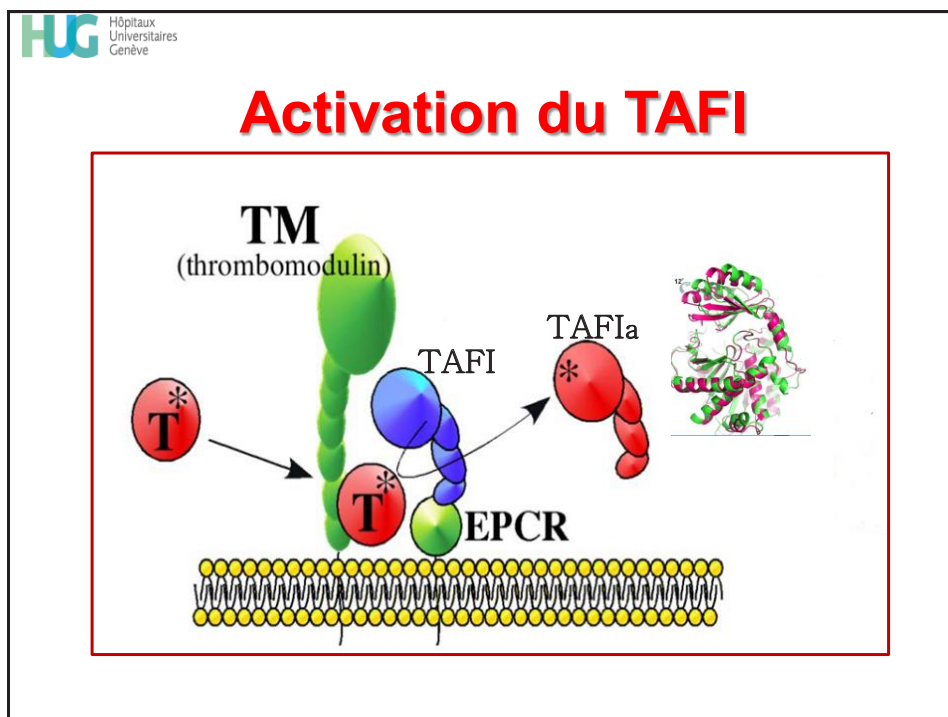
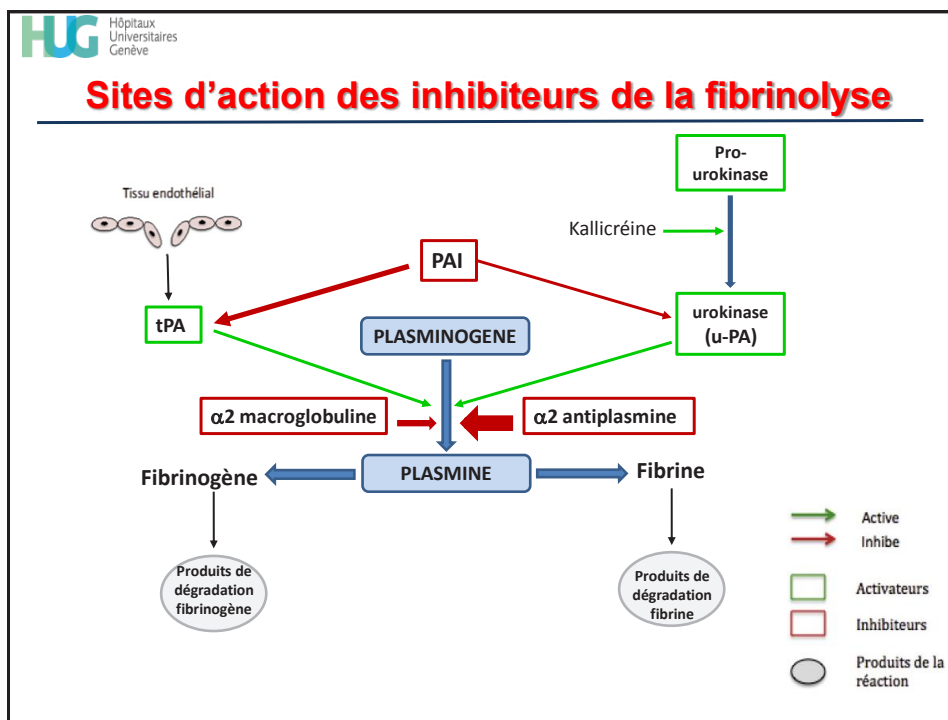
Tissue Factor Pathway Inhibitor

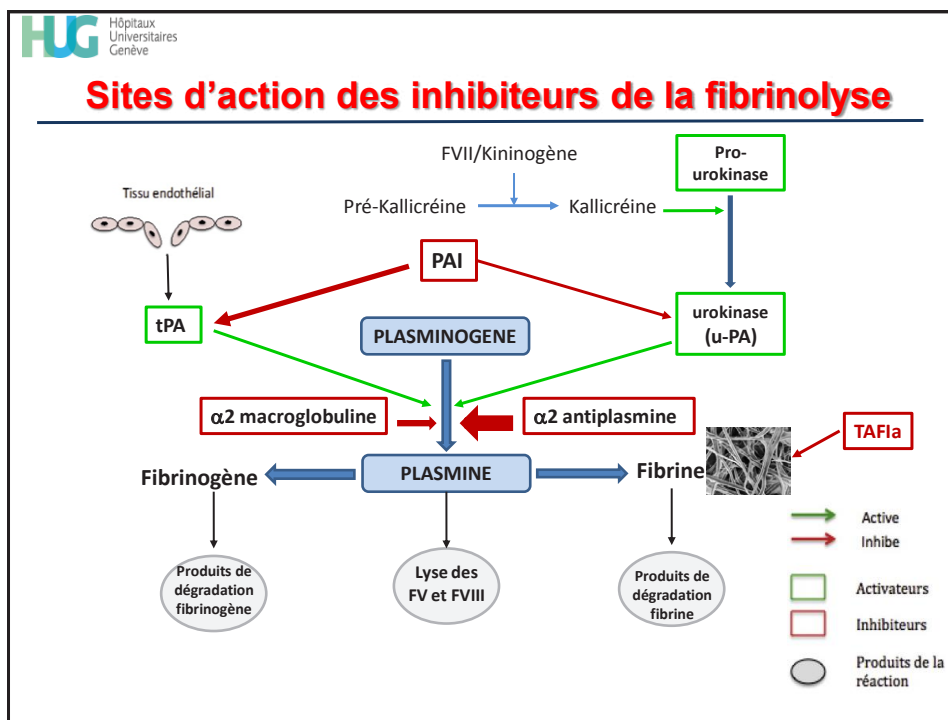


- protéine plasmatique avec des formes multiples (forme active TFPIa)
- présent dans le plasma lié au FV, à l'endothélium et aux LDL
- le domaine K1 (Kunitz type) inhibe le complexe FVIIa-TF
- le domaine K2 inhibe le FXa
- le domaine K3 active la protéine S (PS)
- **la concentration plasmatique du TFPI augmente après le traitement anticoagulant par héparine**

Bronze and Girard, *Frontiers in Bioscience*, 17, 262-280, 2012







Ne pas oublier

L'hémostase est un processus auquel participent les vaisseaux sanguins, les thrombocytes et des nombreuses protéines plasmatiques

- Il est localisé à la surfaces des phospholipides
- La vitamine K est un cofacteur indispensable à la coagulation (facteurs vitK dépendants: II,VII,IX ,X) et à son rétrocontrôle (inhibiteurs vitK dépendants: PC,PS)
- Les facteurs V et VIII sont des cofacteurs activés par la thrombine et inactivés par le complexe PC-PS. Ils augmentent considérablement la vitesse des réactions de coagulation.
- Déficit de coagulation ou déficit en inhibiteurs de la fibrinolyse = hémorragie
- Déficit en inhibiteurs de la coagulation ou déficit de fibrinolyse = thrombose

Particularités de l'hémostase dans certains états physiologiques

Sommaire

- **Evolution de l'hémostase avec l'âge**
- **Variation circadienne**
- **Influence du stress physique et mental**
- **Influence hormonale**
 - changements pendant le cycle menstruel
 - grossesse
 - contraception orale
 - traitement hormonal substitutif

Maturation de l'hémostase (1)

Vie fœtale

- Les facteurs de coagulation ne passent pas la barrière placentaire; l'échantillon de sang fœtal reflète le niveau de synthèse chez le fœtus
- La production des facteurs de coagulation commence dès la 5^{ème} SA (fibrinogène) et augmente progressivement jusqu'à la naissance

✓ 19-23 SA: 10-30% des valeurs d'adulte

✓ 30-38 SA: 10-50% des valeurs adultes

Toulon, Int. Jnl. Lab. Hem. 2016

Maturation de l'hémostase (2)

Nouveau-né

Les valeurs obtenues lors de dosage des différents paramètres d'hémostase dépendent de:

- l'âge gestationnel à la naissance
- l'évolution post-natale

Cette variabilité est due à :

- l'immaturité hépatique
- clearance augmentée
- absence de passage trans-placentaire de la vitamine K

Maturation de l'hémostase (3)

Enfant

- Les modifications les plus importantes surviennent dans la première année de vie mais la «maturation» de l'hémostase se poursuit durant toute l'enfance et l'adolescence.
- Pour certains paramètres, les valeurs identiques à celles des adultes ne sont pas attendues avant 18 ans.

Maturation de l'hémostase (4)

Facteur	Naissance	Valeur adulte
FII, FVII, FIX, FX	abaissés	qq jours à 6 mois VII>X>II>IX
XI, XII, PK, HMWK	abaissés	4 à 6 mois
Fibrinogène	N (foétale)	1 année
FVIII	augmenté	qq jours
FvW	augmenté ++	6 mois- 1année
FV, FXIII	N	-
AT	abaissé	3 mois
PC	abaissé	10-12 ans
PS	abaissé	3-6 mois
α 2 macroglobuline	augmenté ++	18 ans
plasminogène	abaissé	6 mois
PAI	augmenté	18 ans
tPA	augmenté à partir de J1	18 ans
α 2 antiplasmine	abaissé	1 semaine

Variation circadienne

Le matin

Élevés :

agrégation plaquettaire
FVII et FVIII
PC et PS

Abaissés

la fibrinolyse (t-PA bas ; PAI élevé)
AT (max. dans l'après-midi)

Stables

FV et FvW



Influence du stress

Stress physique

L'effet dépend de l'intensité de l'effort, de l'âge du sujet
et de sa condition physique

Elevés

agrégation plaquettaire (ADP, epinephrine)
FVIII, FvW (2-5 fois)
activation de la coagulation (markers TAT et F1+2 élevés)
activation de la fibrinolyse (effet de courte durée)
D-Dimers

Stables

FII, FV, FVII, FXII et le fibrinogène

Influence du stress

Stress mental

Les études montrent des résultats conflictuels.

Modifications incontestables lors d'un stress intense (77h)

Elevés

FVIII, FvW

FVII (uniquement chez les hommes)

Fibrinogène

t-PA

Abaissés

FV, FIX (l'effet dure au moins 5 jours après stress intense)

Influence hormonale

Cycle menstruel

- FII; FX, FVII, AT, rAPC, Plg, l'antiplasmine, D-Dimers restent relativement stables tout au long du cycle
- La concentration de fibrinogène baisse en période menstruelle et augmente pendant la phase lutéale
- La concentration de FVII augmente entre j1 et j14
- La concentration de PS baisse entre j1 et j14
- La concentration de FvW baisse entre j1 et j4

Influence hormonale

Grossesse

- La concentration de la majorité des protéines pro-coagulantes augmente (état pro-thrombotique)
- Le fibrinogène et le FVIII augmentent 1,5-2 fois
- La concentration du FvW augmente 3 fois et reste élevée quelque temps en postpartum
- La concentration de PS baisse de 30% et reste basse quelque temps en postpartum
- La concentration des D-dimers augmente progressivement pendant toute la grossesse

Influence hormonale

Contraception orale (CO)

- L'effet sur l'hémostase dépend principalement de la concentration d'estrogène
- Les données de la littérature sont nombreuses mais souvent controversées.
- Il est presque certain que le fibrinogène et le FvW sont augmentés
- Apparemment le mode d'administration (oral, transdermique, anneau vaginal) n'a pas d'importance

Influence hormonale

Traitement hormonal substitutif (THS)

- activation de la coagulation est prouvée par l'augmentation des markers d'activation (TAT, F1+2)
- la concentration de PS est plus basse chez les femmes sous ttt substitutif
- Dans le cas d'une administration transdermique, la coagulation est moins activée que si le traitement est administré par voie orale

A retenir

- L'interprétation des résultats doit être faite en prenant en compte l'âge du patient, le sexe, le traitement hormonal éventuel, etc...
- Un diagnostic correct d'hémophilie B ou de vWD chez les nourrissons, doit être posé sur la base des dosages effectués à 6 mois ou plus.
- Le diagnostic d'exclusion d'une MTEV est difficile à faire chez la femme enceinte car le cut-off habituel de 500 ng/mL n'est pas applicable
- Pour un diagnostic fiable de vWD chez la femme fertile, la prise de sang ne doit pas être faite entre j1 et j4

Tests de routine et pas seulement Principes, instruments et réactifs



LES TESTS

- **Tests d'hémostase primaire**
- **Tests de coagulation**
- **Tests de fibrinolyse**
- **Dosage des inhibiteurs physiologiques**
- **Tests pour le contrôle du ttt
(anticoagulant/substitutif)**

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

LES METHODES

Méthodes fonctionnelles

- Tests coagulants (chronométriques)
- Tests chromogéniques

Méthodes quantitatives

- Tests immunologiques

Méthodes génétiques

- Séquençage; Mutations punctiformes

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Exploration de l'hémostase primaire

Inherited thrombocytopenias*

With small platelets

Wiskott-Aldrich syndrome

X-linked thrombocytopenia

With normal-sized platelets

Familial platelet disorder and predisposition to acute myelogenous leukemia

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia

Amegakaryocytic thrombocytopenia with radius-ulnar synostosis

Thrombocytopenia with absent radii syndrome

Autosomal dominant thrombocytopenia

With large platelets

Bernard-Soulier syndrome

Velocardiofacial syndrome

Platelet-type von Willebrand disease

Benign macrothrombocytopenia

Dyserythropoietic thrombocytopenia

X-linked thrombocytopenia

Paris-Trousseau-Jacobsen's syndrome

MYH9-related disease (May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, Epstein syndrome)

Gray platelet syndrome

Montreal syndrome

Macrothrombocytopenia

Inherited thrombocytopathie

Abnormalities of the platelet receptors for adhesive proteins

GP IIb/IIIa (αIIbβ3) (Bernard-Soulier syndrome, platelet-type von Willebrand disease, Bolin-Jamieson syndrome)

GP Ia/IIa (α2β1)

GPVI

GPV

Abnormalities of the platelet receptors for soluble agonists

Thromboxane A2 receptor

α₂-adrenergic receptor

P2Y₁₂ receptor

Abnormalities of the platelet granules

δ-granules (δ-storage pool deficiency, Hemansky-Pudlak syndrome, Chediak-Higashi syndrome, thrombocytopenia with absent radii syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome)

α-granules (α-storage pool deficiency, Quebec platelet disorder, Paris-Trousseau-Jacobsen syndrome)

α- and δ-granules (α,δ-storage pool deficiency)

Abnormalities of the signal-transduction pathways

Abnormalities of the arachidonate/thromboxane A2 pathway

Gq deficiency

Partial selective PLC-β₂ isozyme deficiency

Defects in pleckstrin phosphorylation

Defective Ca²⁺ mobilization

Hyperresponsiveness of platelet Gsz

Abnormalities of membrane phospholipids

Scott syndrome

Strommen syndrome

Miscellaneous abnormalities of platelet function

Primary secretion defects

Other platelet abnormalities (Montreal platelet syndrome, osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan's syndrome, hexokinase deficiency, glucose-6-phosphate deficiency)

Thrombocytopenie

Thrombocytopathie

Les 2

Récepteurs

Transduction

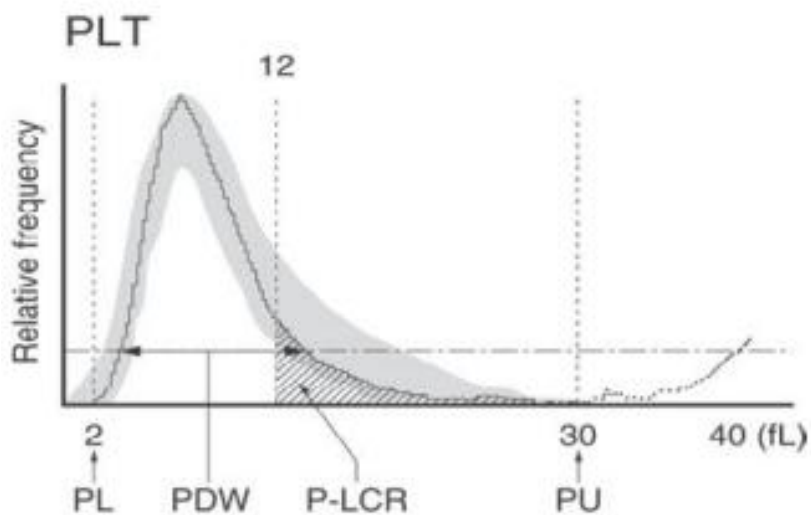
Granules

Cattaneo M, *J Thromb Hemost* 2003;1:1628

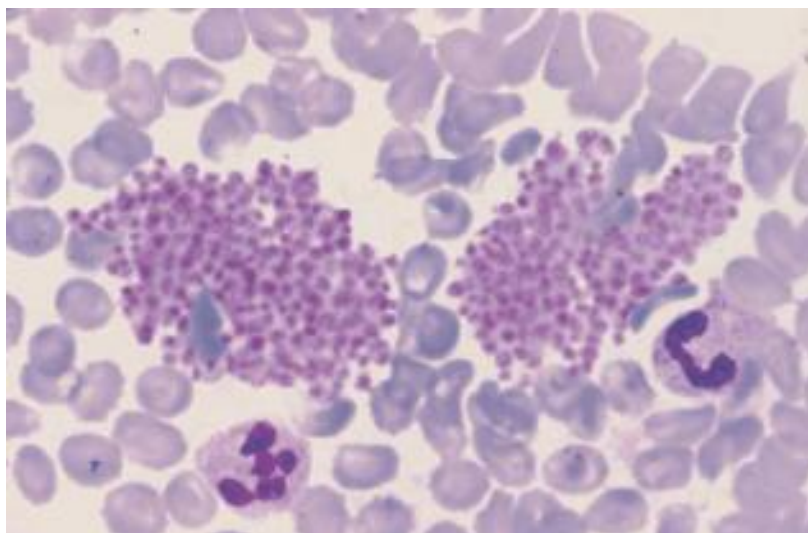
Les thrombocytes

- **Numération**
- Evaluation de la **morphologie**
- Evaluation de la **fonction globale**
- Evaluation des **voies spécifiques** d'activation
- Evaluation de **contenu des granules**
- Quantification **des récepteurs**
- Analyse **génétique**

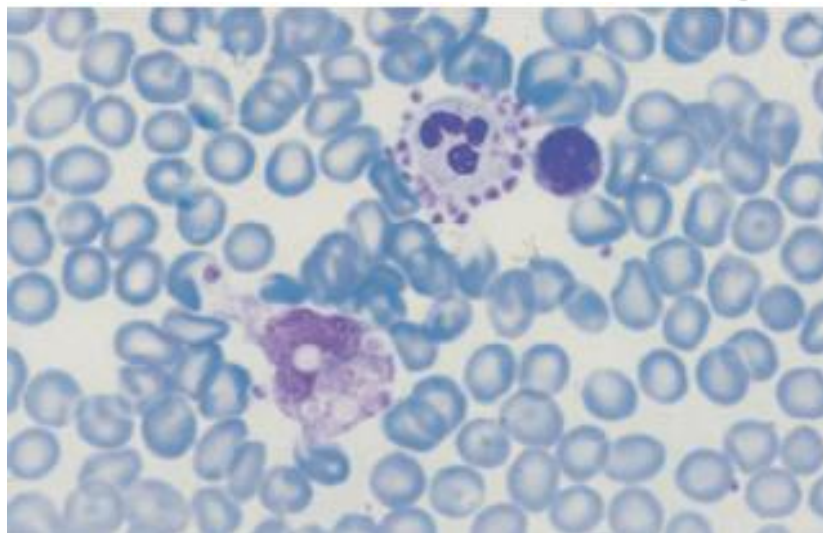
Numération

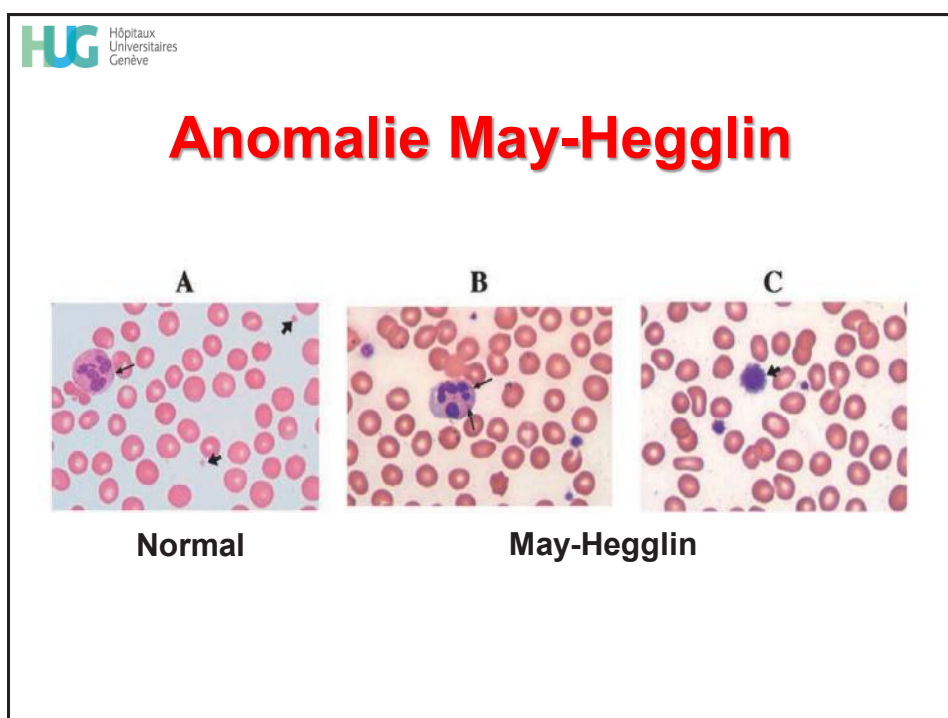
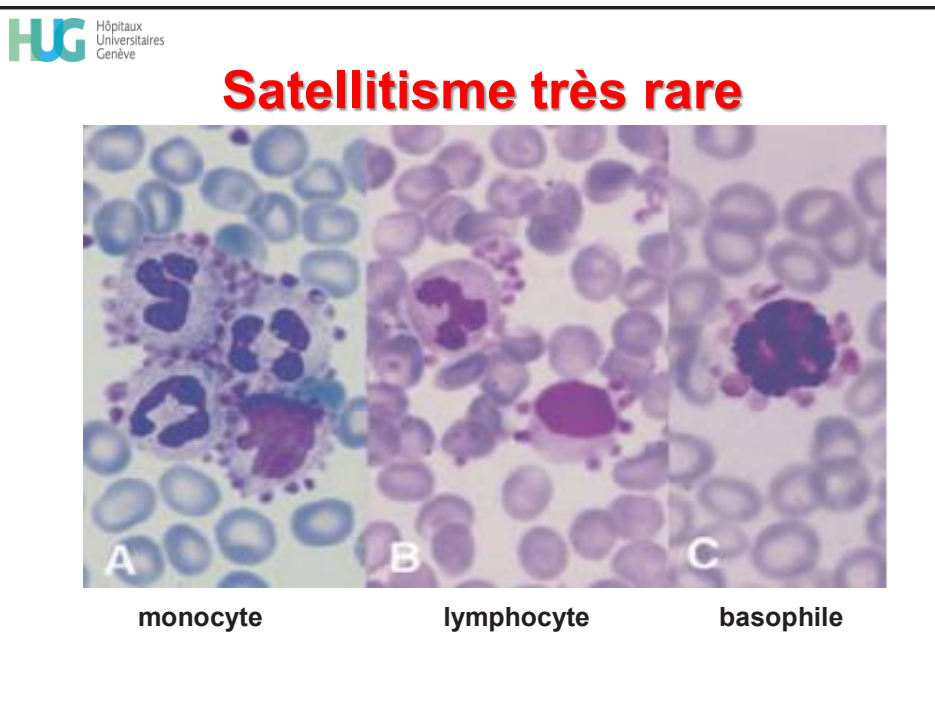


Pseudo-thrombopénie à l'EDTA



Satellitisme autour des neutrophiles

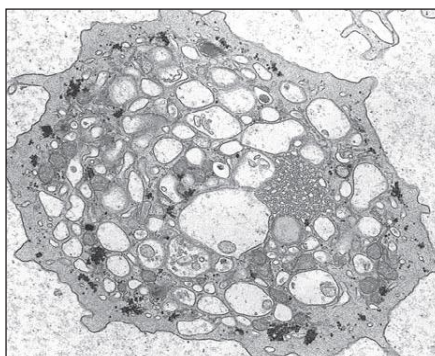




Morphologie - Gray syndrome



Thrombocyte normal (x22.000)



Large platelet from a patient with gray platelet syndrome. The megakaryocytes form α granules, but the organelles cannot retain their contents. As a result, the circulating platelets contain many empty vacuoles that were α granules. Magnification $\times 11.000$

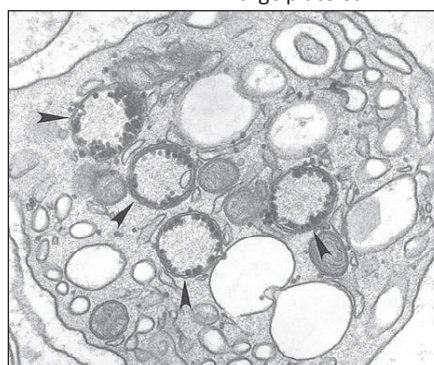
A.Michelson: Platelets-2013

Morphologie - Medich syndrome



Thrombocyte normal (x22.000)

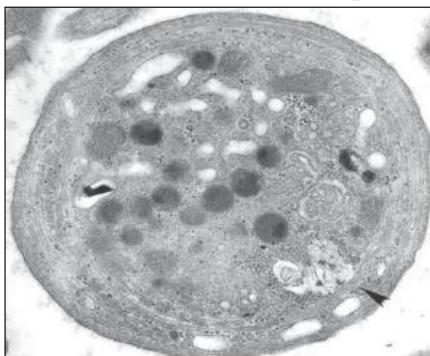
Large platelet



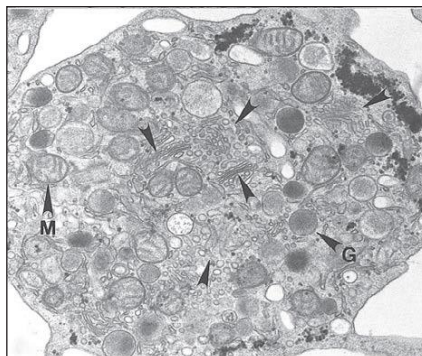
Giant platelet syndrome platelet containing cross-sections of four tubular inclusions (arrowheads). Glycogen particles are clustered on the inner membranes. Magnification $\times 11.000$.

A.Michelson: Platelets-2013

Morphologie - White platelet syndrome



Thrombocyte normal (x22.000)



There are five well-developed Golgi complexes shedding numerous smooth and coated vesicles in the cytoplasm. Mitochondria (M) are more numerous than α granules. Magnification $\times 11.000$

A. Michelson: Platelets-2013

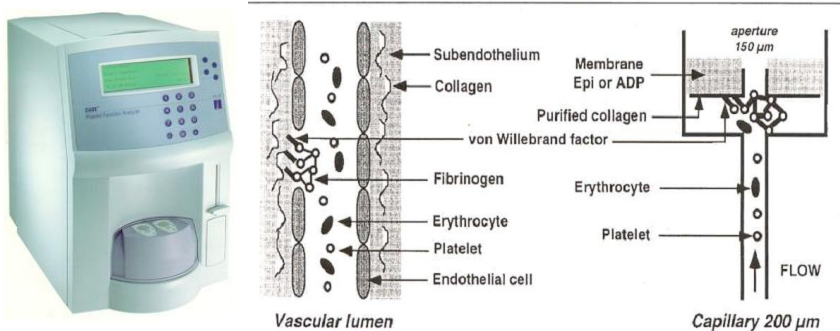


Temps de saignement

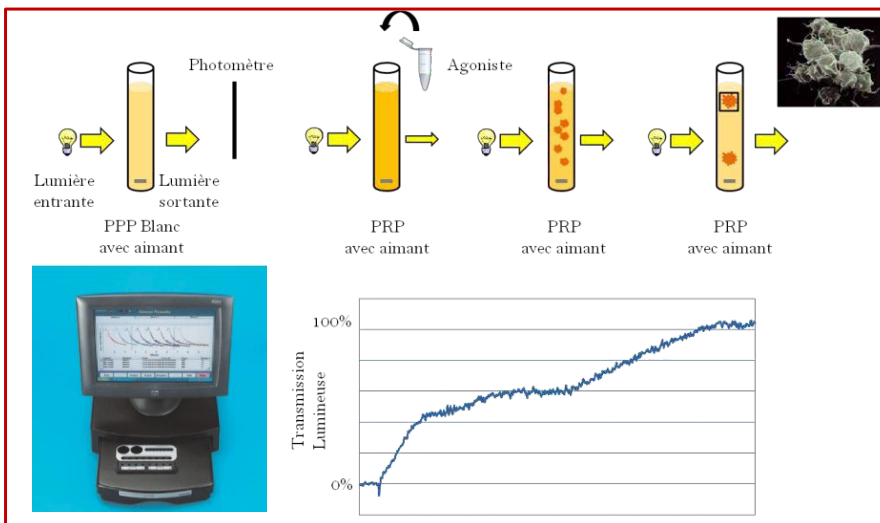


Pierre FONTANA- colloque interne hémostase 2014

Platelet Function Analyzer PFA-100™



Agrégation plaquettaire (agrégométrie à transmission lumineuse)



HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Agrégation plaquettaire

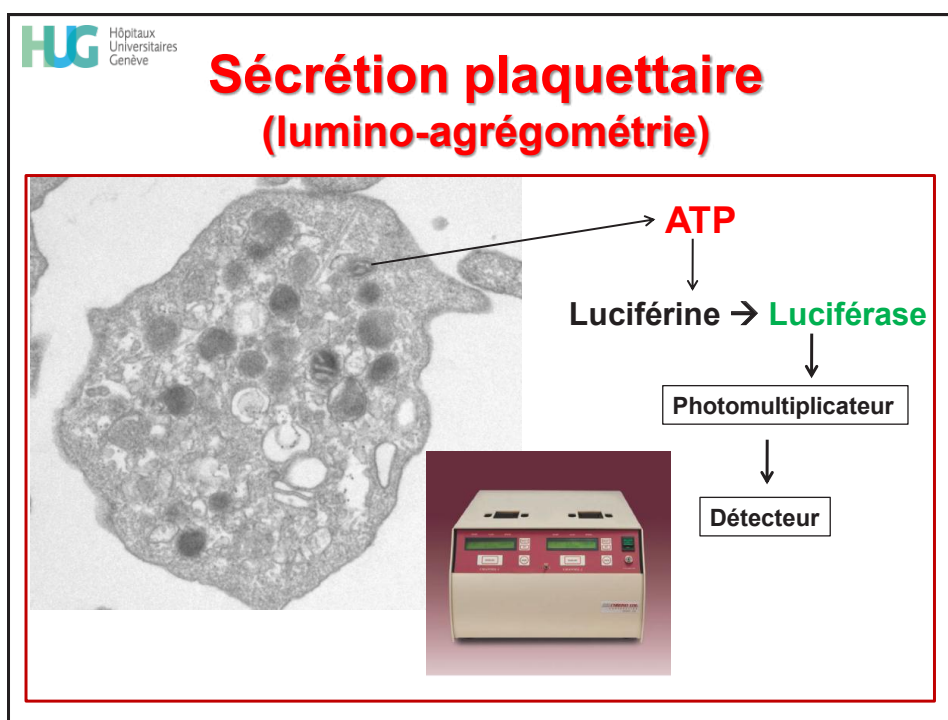
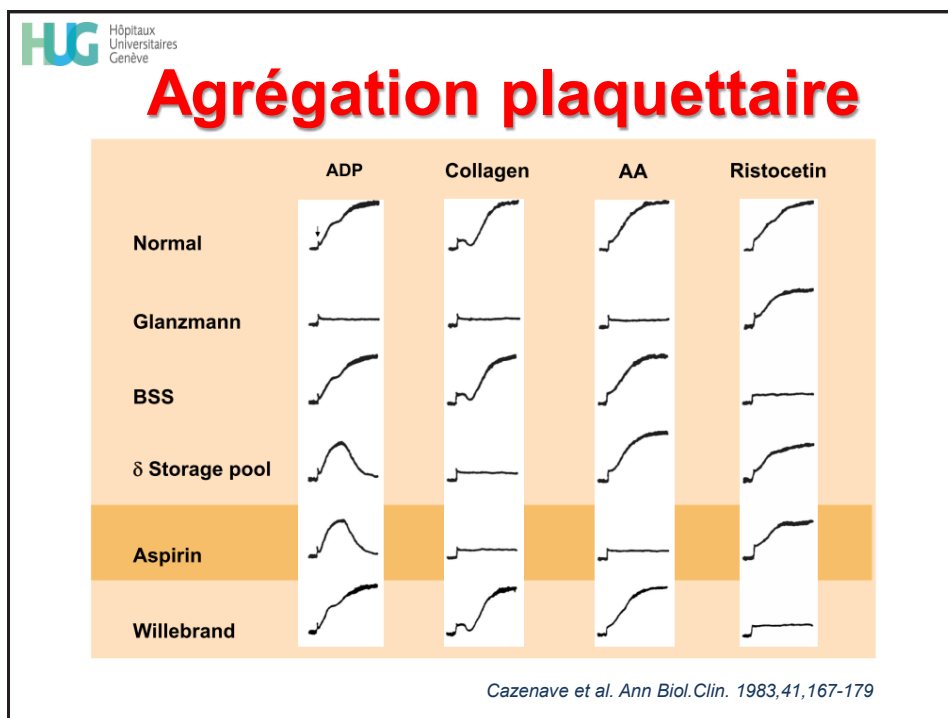
Agonistes:

- Acide arachidonique
- Adénosine diphosphate
- Collagène
- ...etc

Pierre FONTANA- colloque interne hémostase 2014

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Défauts fonctionnels et maladies associées



Système VerifyNow

ttt antiagrégant efficace

Aggregation

Rate and extent of change in light transmittance measured

Agglutinated beads fall out of solution

No aggregation

EFS-Alsace

Platelets in whole blood

Fibrinogen-coated beads

Insert U949

blood and beads

Hôpitaux
Universitaires
Genève

Le facteur vWillebrand

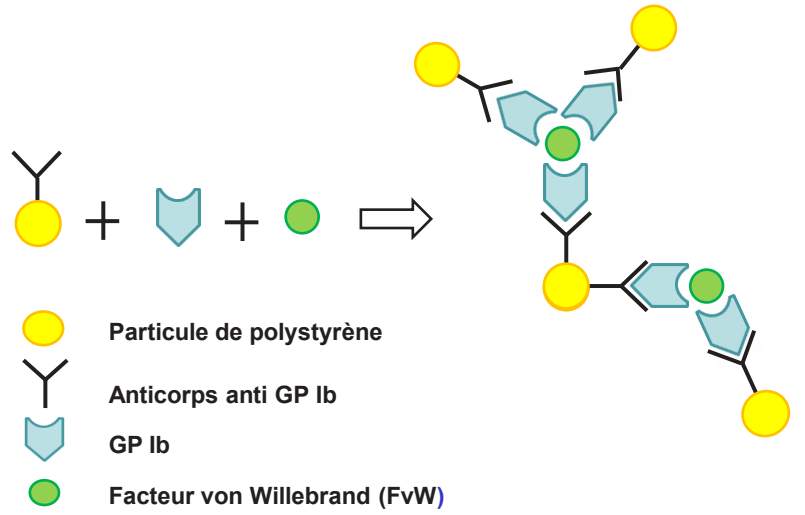
Différents types de maladie von Willebrand (vWD)

Type 1	Quantité insuffisante de FvW (le FvW fonctionne normalement)
Type 2	Mauvaise qualité / fonction du FvW (la quantité de FvW peut être normale ou basse)
Type 3	Absence de FvW

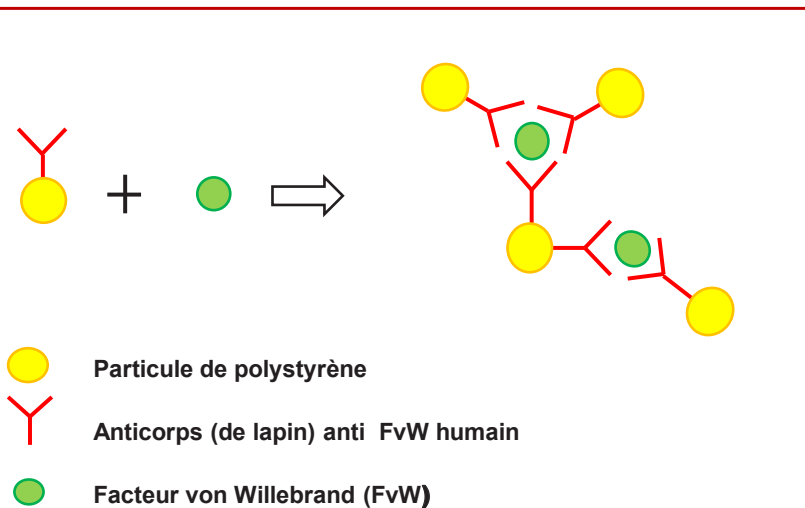
Tests de laboratoire disponibles

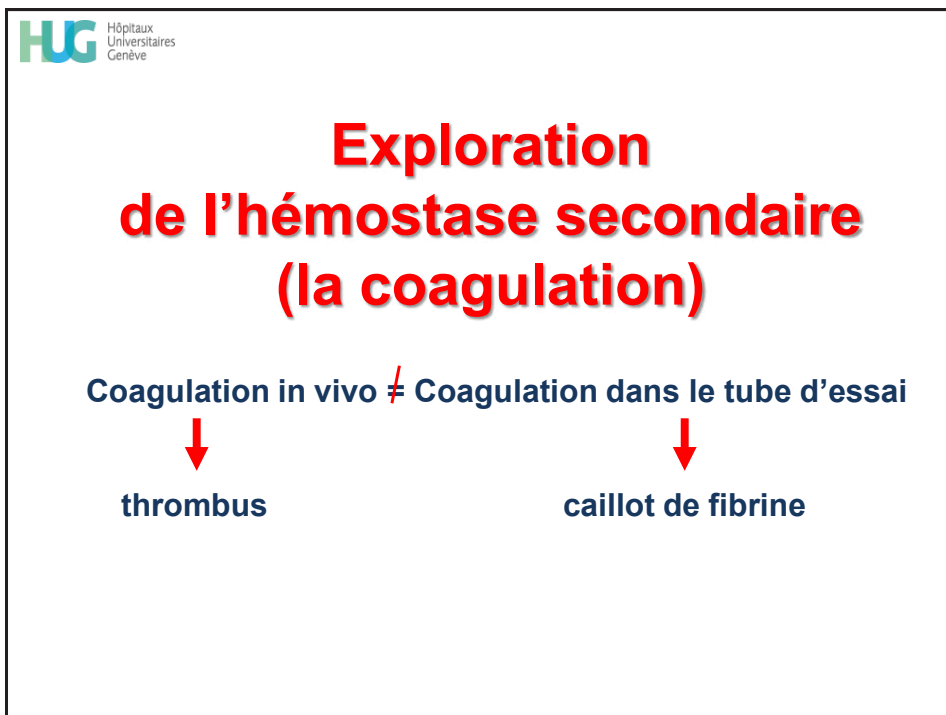
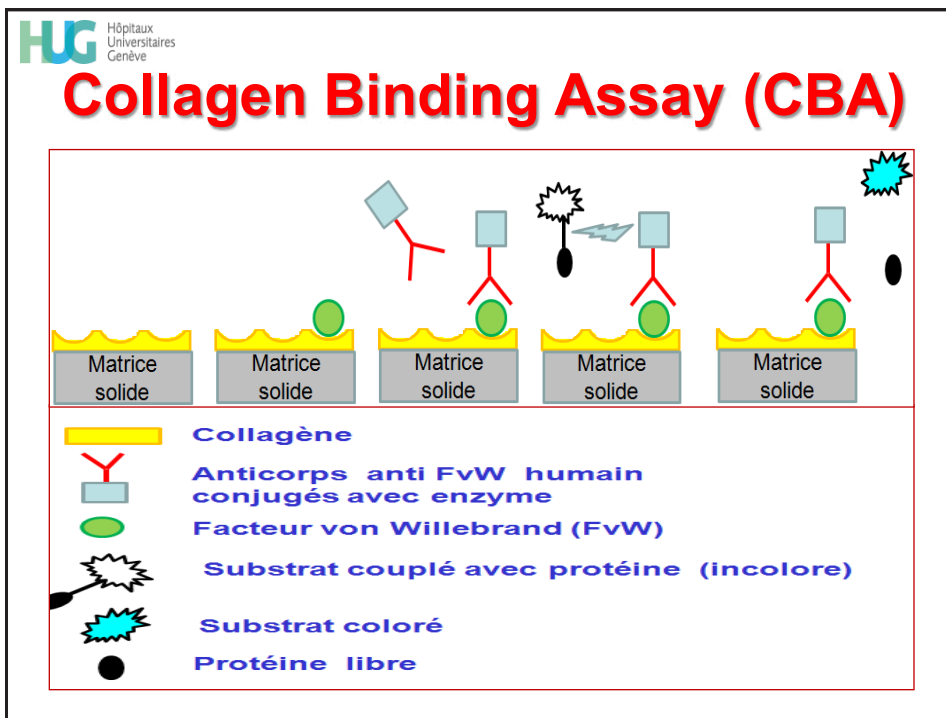
- PFA-100™ (test collagène/ADP anormal)
- vWF: activité, vWF: antigène
- CBA-vWF: **C**ollagène **B**inding **A**ssay
- vWF: FVIII binding assay
- FVIII (activité coagulante)
- **A**grégation **P**laquettaire **I**nduite par la **R**istocétine (RIPA)
- Dosage des multimères
- Analyse génétique (mutations)

Dosage FvW- activité



Dosage FvW- antigène






HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Coagulation « in vitro »

- Pas de facteur tissulaire (si prise de sang non traumatique!)
- Pas de surface d'activation (tube plastique ou siliconé)
- Pas de Ca^{++} (le citrate forme un complexe avec les ions de Ca^{++})
- Pas de plaquettes (le tube est centrifugé à 2000g x 10 min)
- **La thrombine est générée par adjonction de réactifs qui « miment » l'activité du facteur tissulaire ou des activateurs de contact et des plaquettes**



The diagram illustrates the process of in vitro coagulation. It starts with a test tube containing blood. The tube is then centrifuged, as shown by the centrifuge icon. The resulting components are separated into three layers: Plasma (top, yellow), Buffy Coat (middle, thin white layer), and Red Cells (bottom, dark red). Labels indicate these layers: Plasma, Buffy Coat, and Red Cells.

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Tests chronométriques

Mesurent **le temps** nécessaire à la formation d'un caillot de fibrine dans le tube d'essai

La détection peut être:

- visuelle**
observation et arrêt manuel du chronomètre
- automatique**
à l'aide d'un système optique, magnétique ou électrique avec arrêt automatique du chronomètre

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Méthode électromagnétique

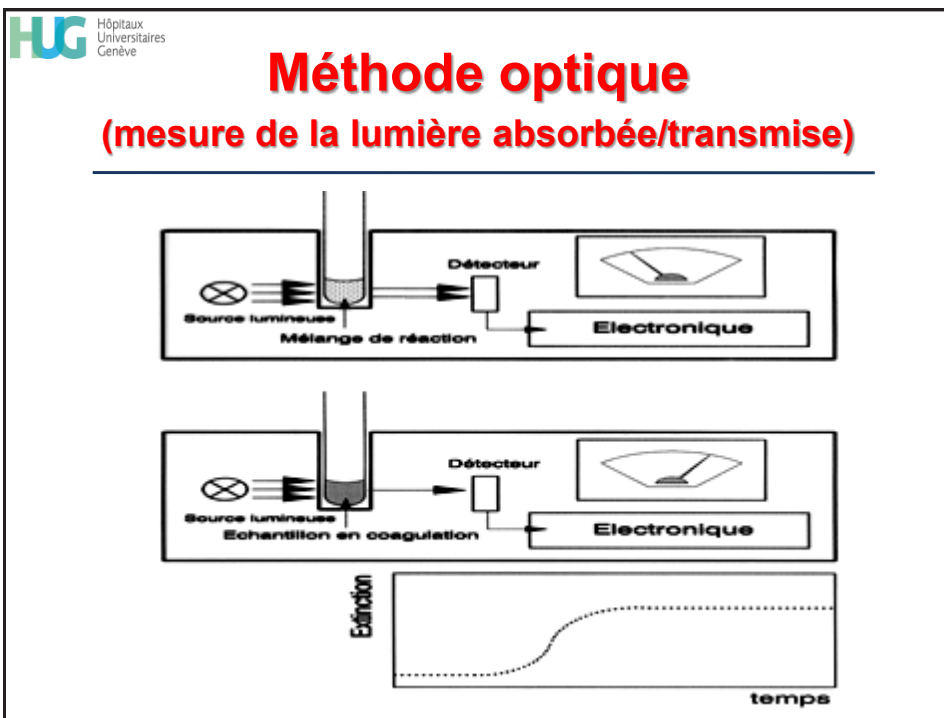
Rotation
Thermostat 37°C

Rotation
Mélange de réaction
Caillot
Boule en acier
Détecteur de champ magnétique

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

LES COAGULOMETRES « STAGO »

Stago



HUG Hôpitaux Universitaires Genève

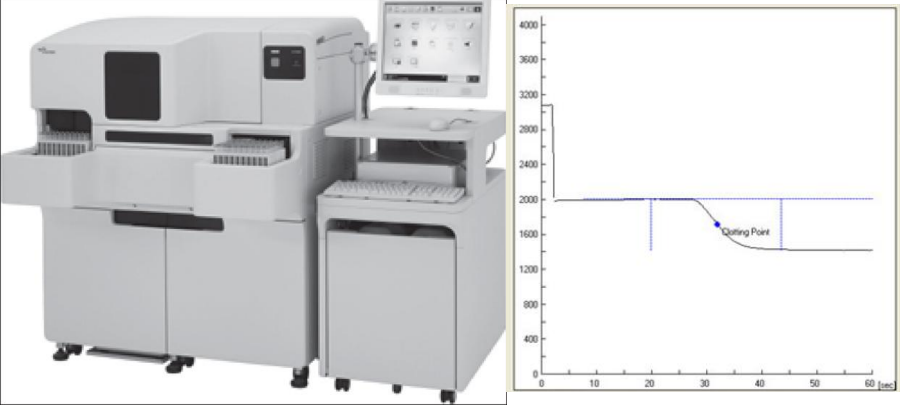
COAGULOMETRE BCS-XP

The image shows the BCS-XP coagulometer, a laboratory instrument used for measuring blood coagulation. It is a white, boxy machine with a glass viewing window. Next to it is a computer monitor displaying a 'Measurement curve' graph. The graph plots 'Abs' (Absorbance) on the y-axis (ranging from 0 to 2000) against '[sec]' (time in seconds) on the x-axis (ranging from 0.0 to 120.4). The curve shows a sigmoidal increase in absorbance over time, reaching a plateau. A horizontal line is drawn at 800.9 units, and a vertical line is drawn at 36.1 seconds, indicating the time to reach that absorbance level.

Lumière absorbée

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

COAGULOMETRE CS 5100

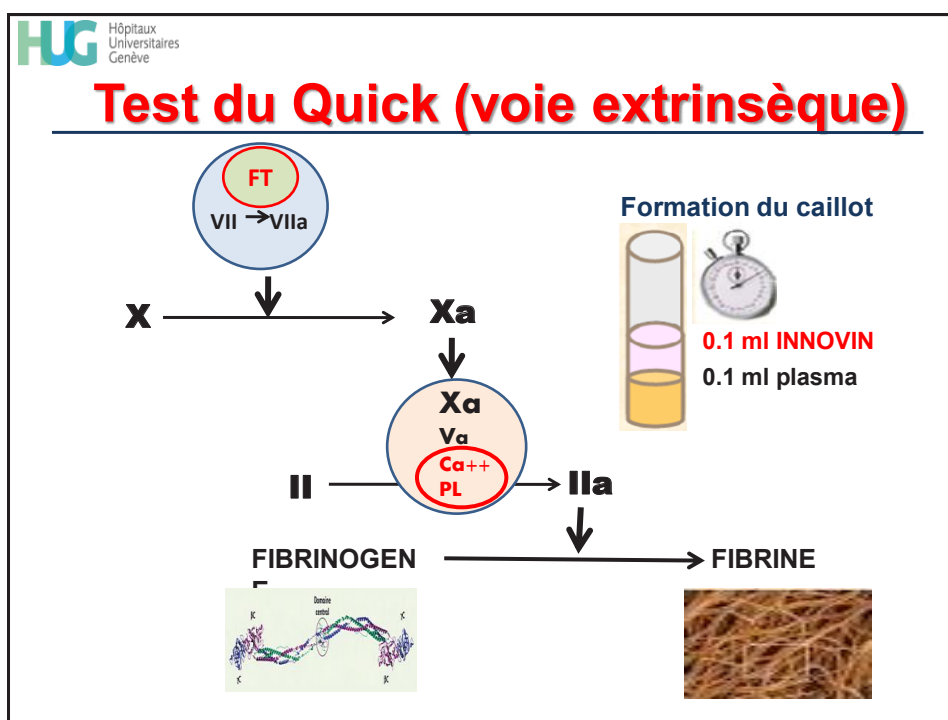
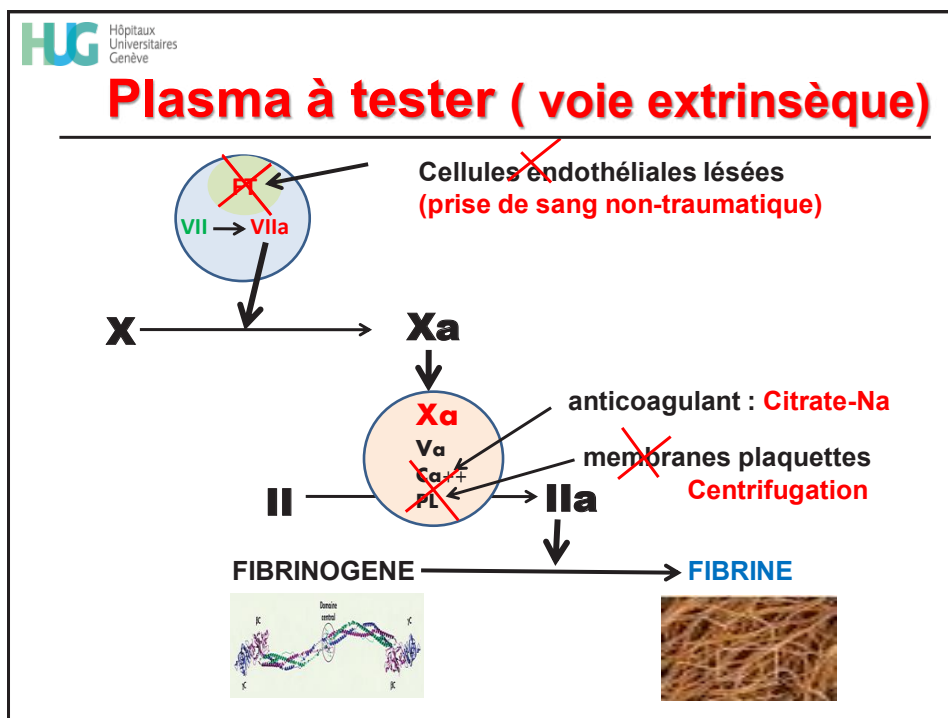


Lumière transmise

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

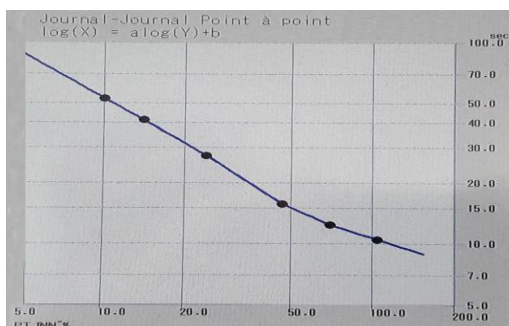
Tests de screening

- Temps de **P**rothrombine (PT)/Quick
- Temps de **T**hromboplastine **P**artielle **A**ctivée (aPTT)/Temps de **C**éphaline **A**ctivée (TCA)
- Dosage du fibrinogène coagulant
- *Temps de Thrombine (TT)*
- *D-Dimers*



LES RESULTATS

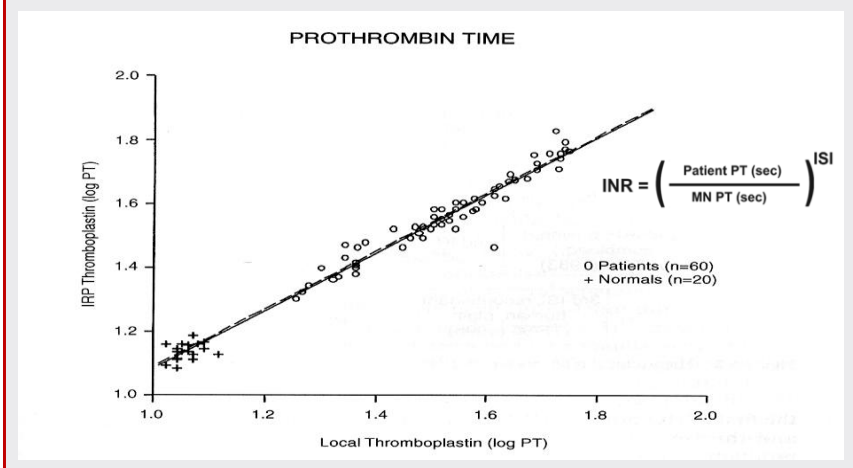
- TEMPS (en secondes)
- RAPPORT : temps patient/temps plasma témoin
- POURCENTAGE (à l'aide d'une courbe d'étalonnage)



- INR (monitoring du traitement anticoagulant)

INR

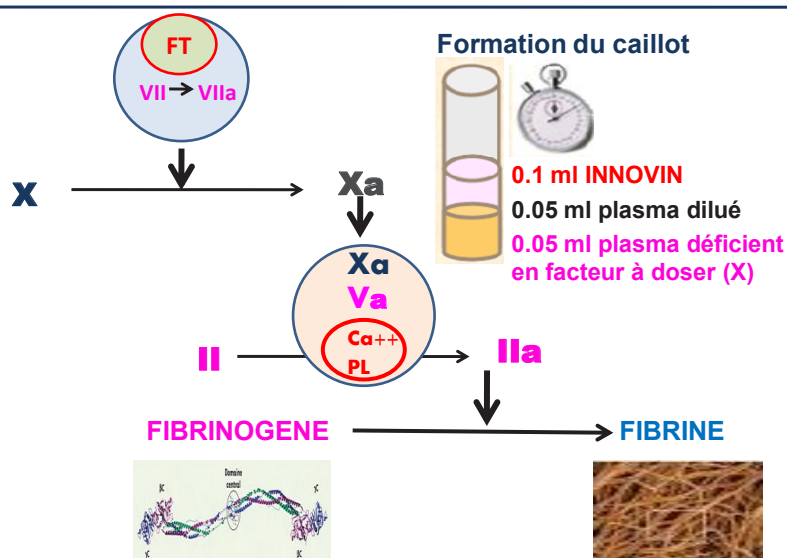
Calibration d'un réactif local contre le réactif de référence OMS

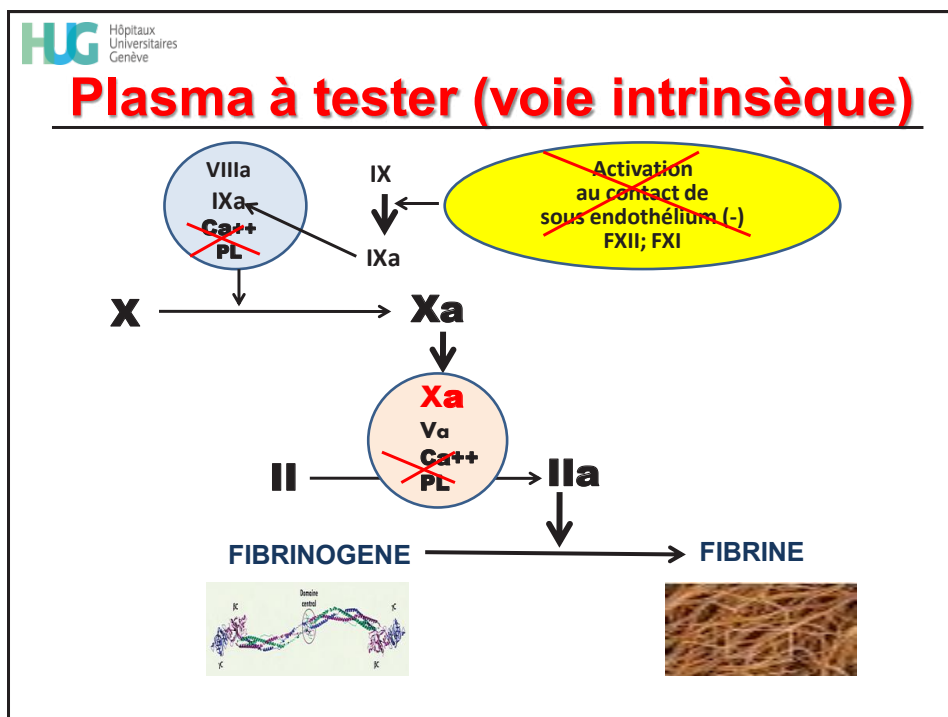
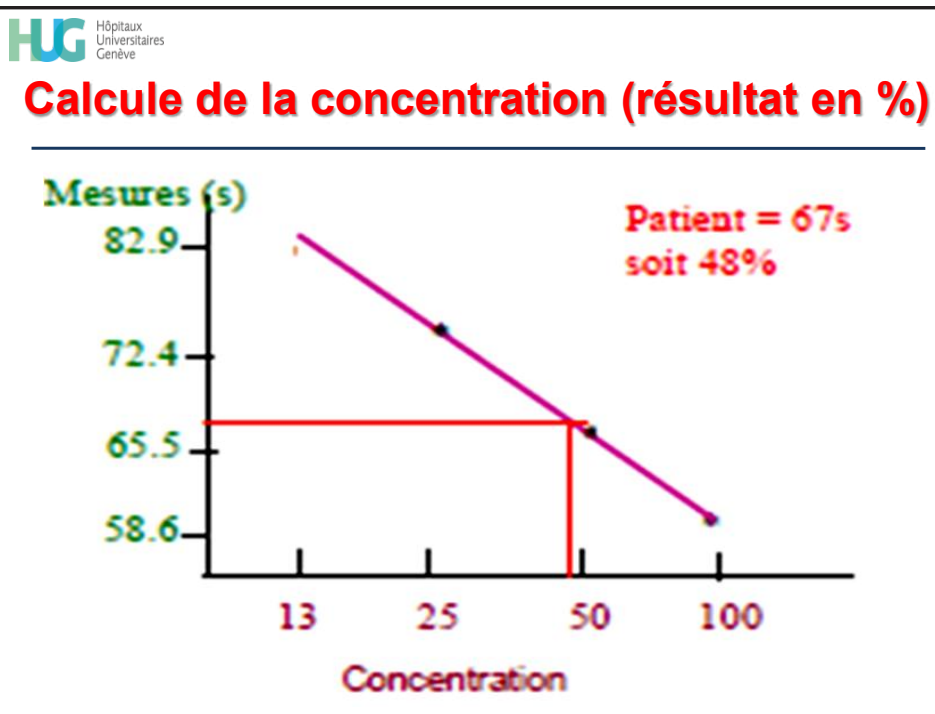


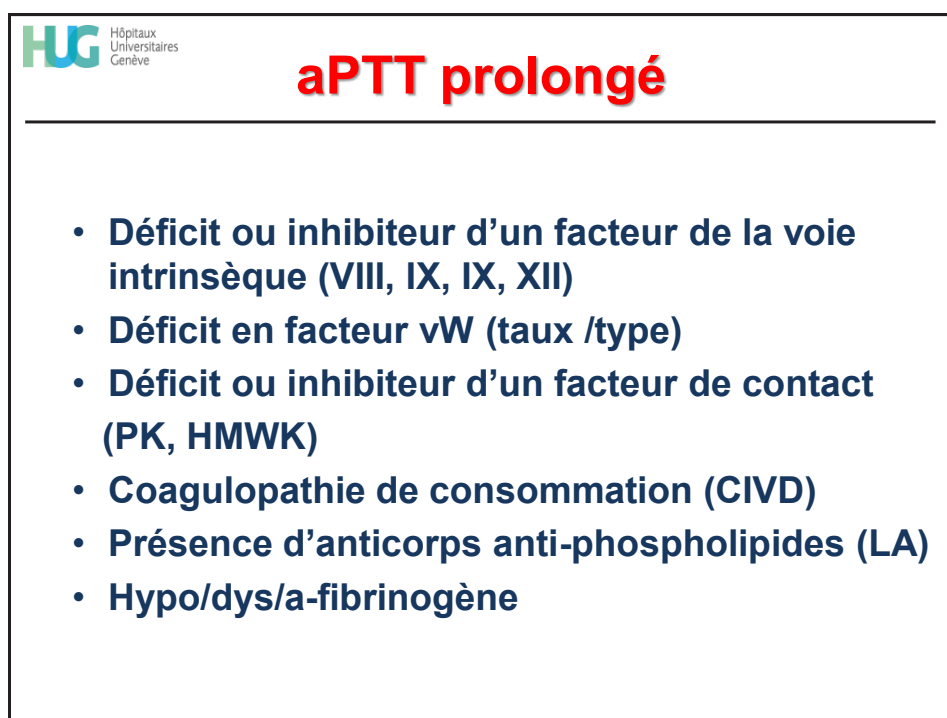
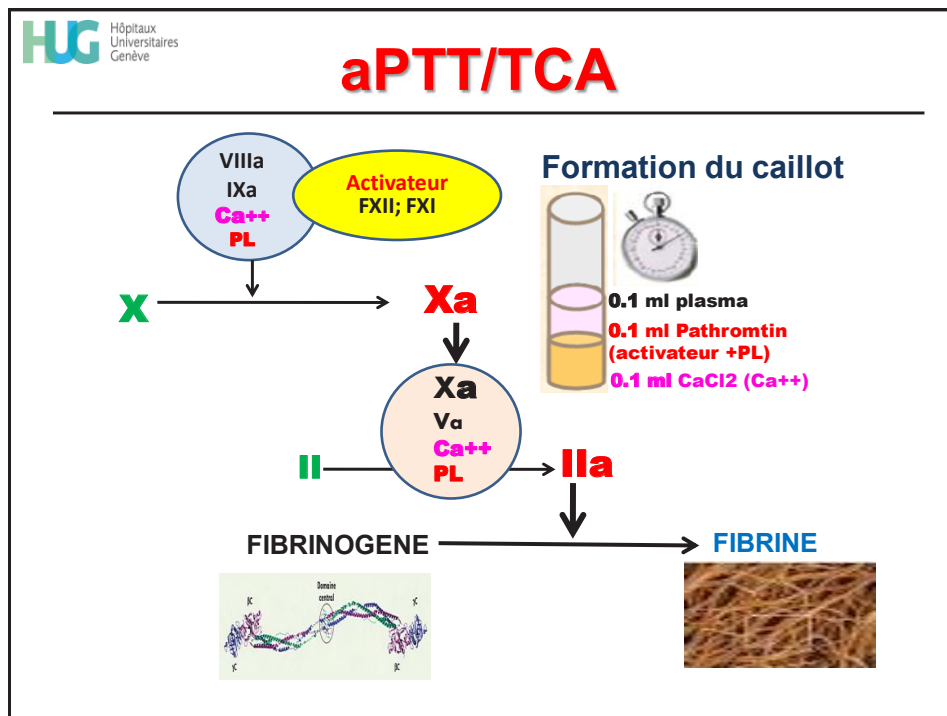
Quick prolongé causes physiopathologiques

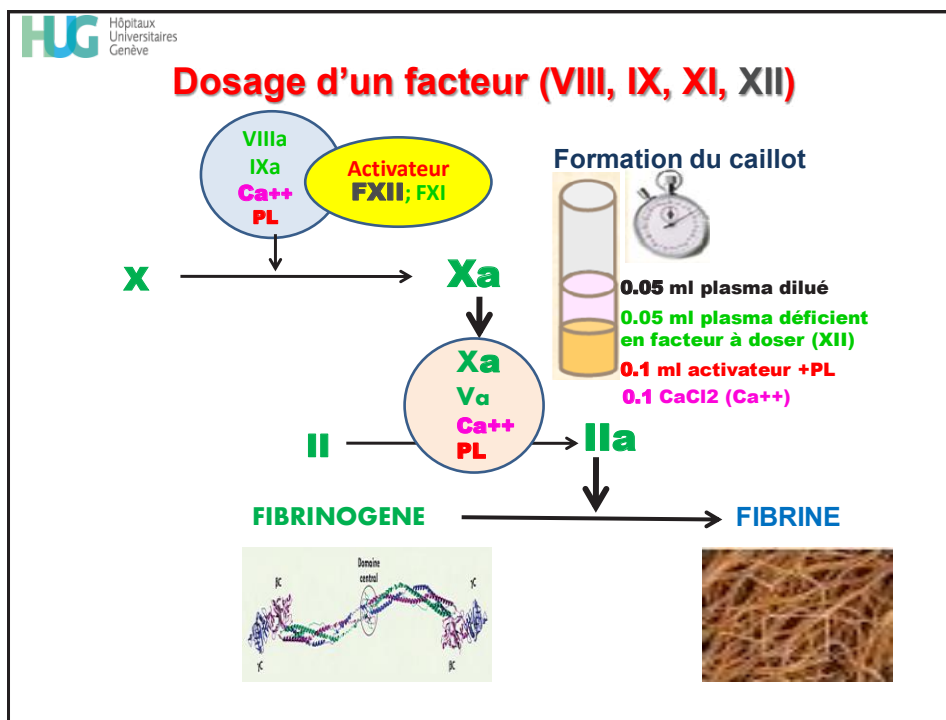
- Maladie hépatique
- Déficit en vitamine K
- Coagulopathie de consommation (CIVD)
- Déficit (ou inhibiteur) d'un des facteurs de la voie extrinsèque
- Hypo/dys/a-fibrinogène

Dosage d'un facteur (II/V/VII/X)









HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Dosage d'un anti-facteur

Note: les inhibiteurs (anti-facteurs) ne sont pas détruits par la chaleur

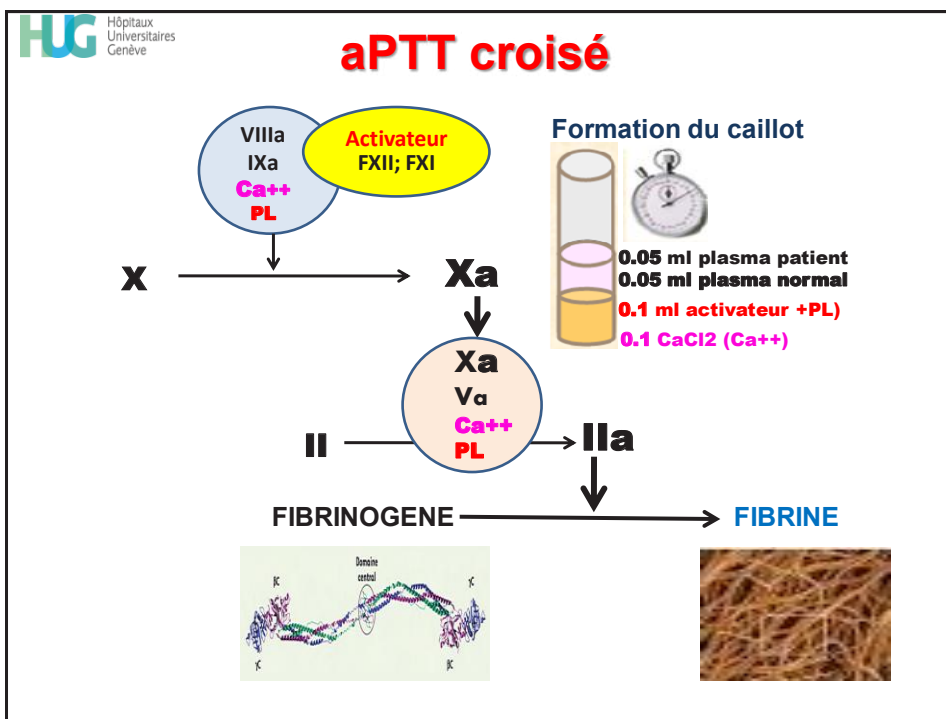
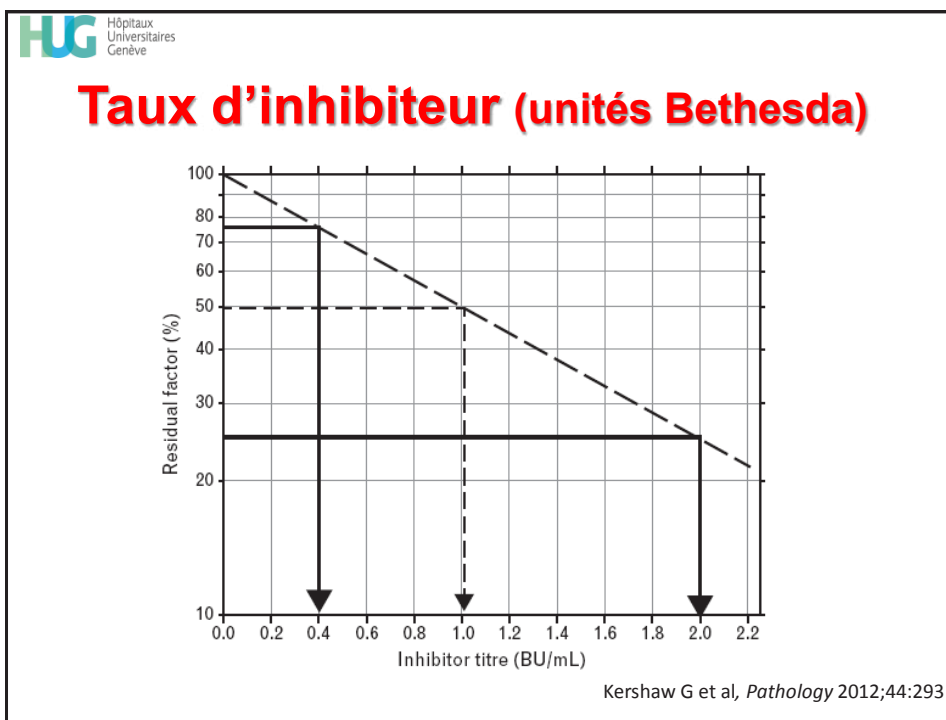
Tube Témoin (T) :
Plasma témoin (100% facteur «n») + plasma déficient (0% facteur «n»)

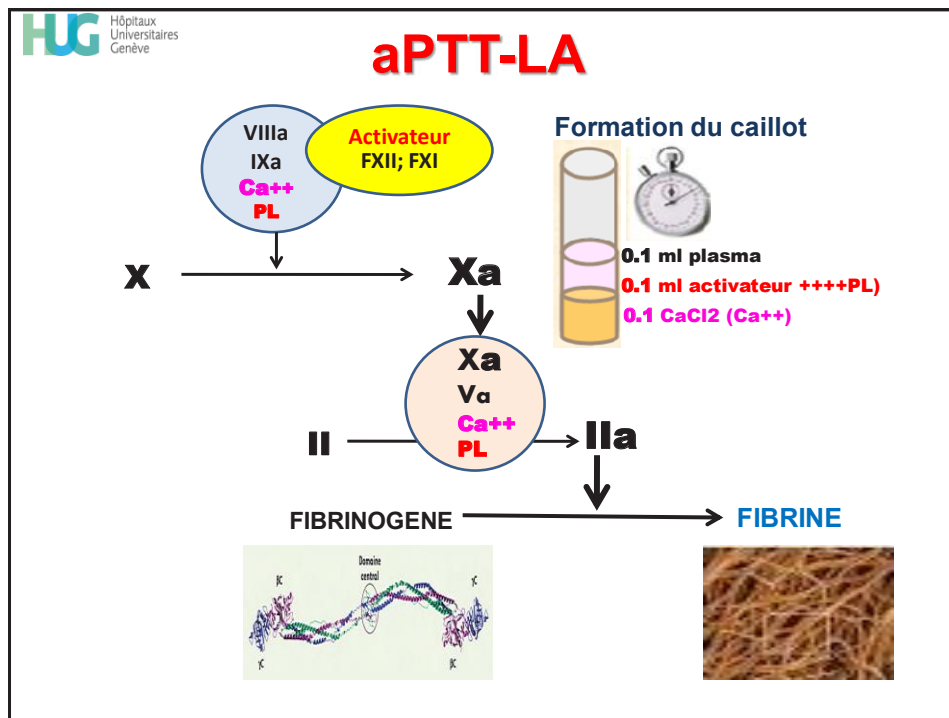
Tube Patient (P) :
Plasma témoin (100% facteur «n») + plasma patient chauffé à 56°C (0% facteur «n» + inhibiteur anti-facteur «n»???)

Incubation pendant **2h à 37°C**

Dosage du facteur pour lequel on suppose la présence d'un inhibiteur (anti-facteur)

%Facteur résiduel = P/T x 100





HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Dosage d'un anticorps anti-phospholipides

Tube (T1) :
Test aPTT avec un réactif à **faible** concentration de phospholipides

Tube (T2) :
Test aPTT avec un réactif à **forte** concentration de phospholipides

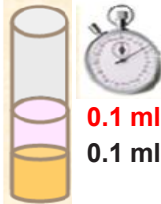
Rapport T1/T2 > 1,2 (1,3) : anticorps présent

Rapport T1/T2 < 1,2 (1,3) : anticorps absent

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

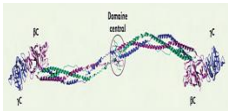

Dosage du fibrinogène

Formation du caillot

 0.1 ml Thrombine excès
0.1 ml plasma

Ila (Réactif)

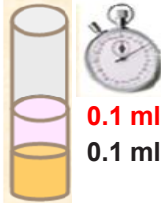
FIBRINOGENE → FIBRINE

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

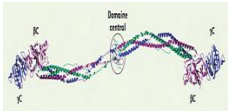

Temps de thrombine (TT)

Formation du caillot

 0.1 ml Thrombine diluée
0.1 ml plasma

Ila (Réactif)

FIBRINOGENE → FIBRINE

TT prolongé

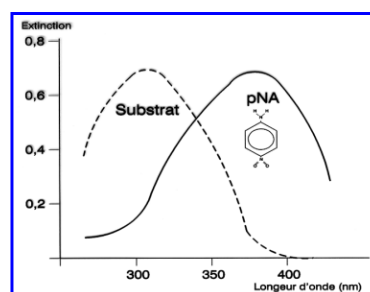
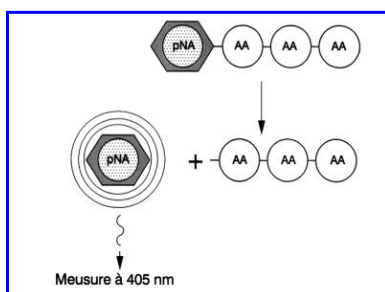
- **A/dys/hypo-fibrinogénémie**
- **Présence de certains médicaments anticoagulants**
- **Présence des inhibiteurs de polymérisation de la fibrine**
- **Présence des produits de dégradation de fibrine ou du fibrinogène (D-Dimers↑)**

Tests chromogéniques ou fluorimétriques

Méthodes avec **un substrat artificiel**

- chromogène : développement d'une couleur (photomètre)
- fluorigène : émission de lumière (fluorimètre)

Applicables uniquement si la substance à doser est un enzyme protéolytique



Méthodes immunologiques

Méthodes utilisant **un anticorps**

Sont des mesures **quantitatives** qui ne donnent aucune indication sur l'activité



Exemples :

- Latex
- RIA/IRMA (**R**adio **I**mmuno **A**ssay)
- ELISA (**E**nzyme **L**inked **I**mmuno**s**orbent **A**ssay)
- EIA (**E**lectro **I**mmuno **A**ssay)

Tests de fibrinolyse

Pas de tests de screening disponibles

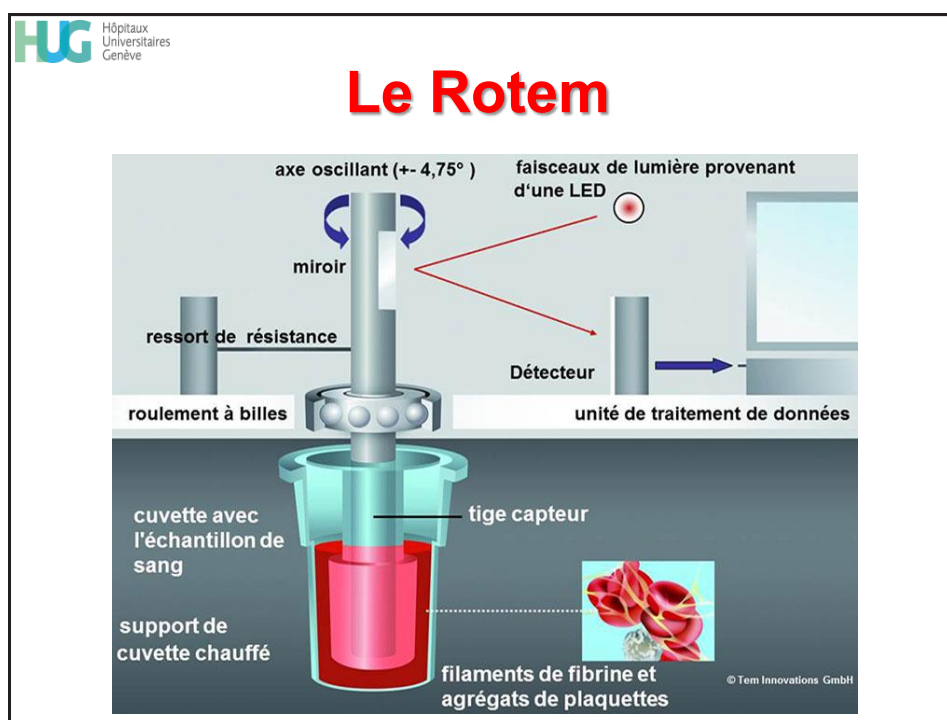
Tests spécifiques:
(chromogènes et/ou immunologiques):

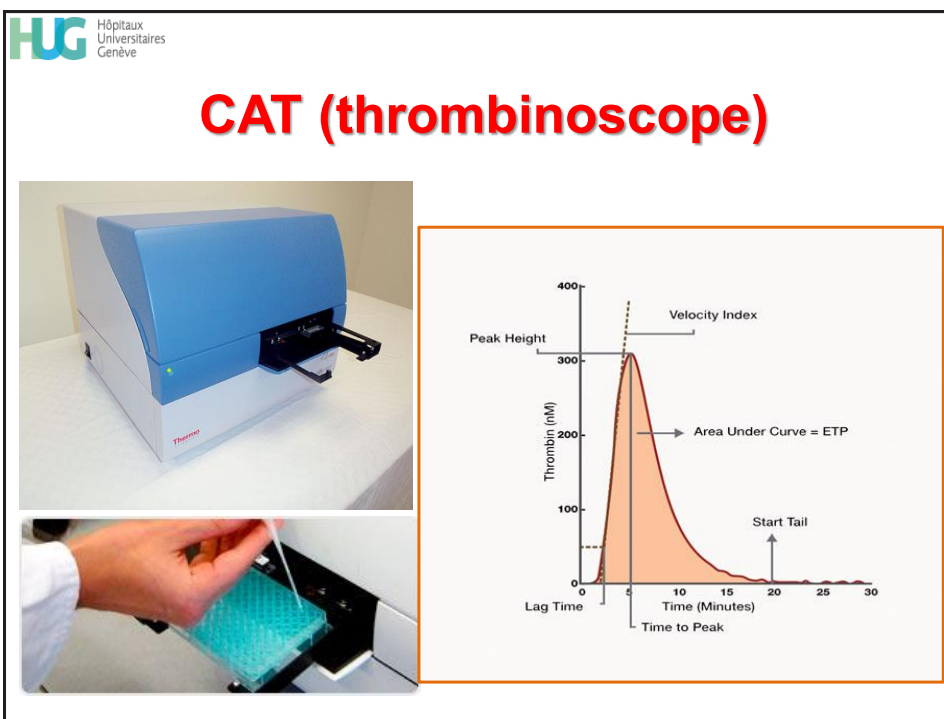
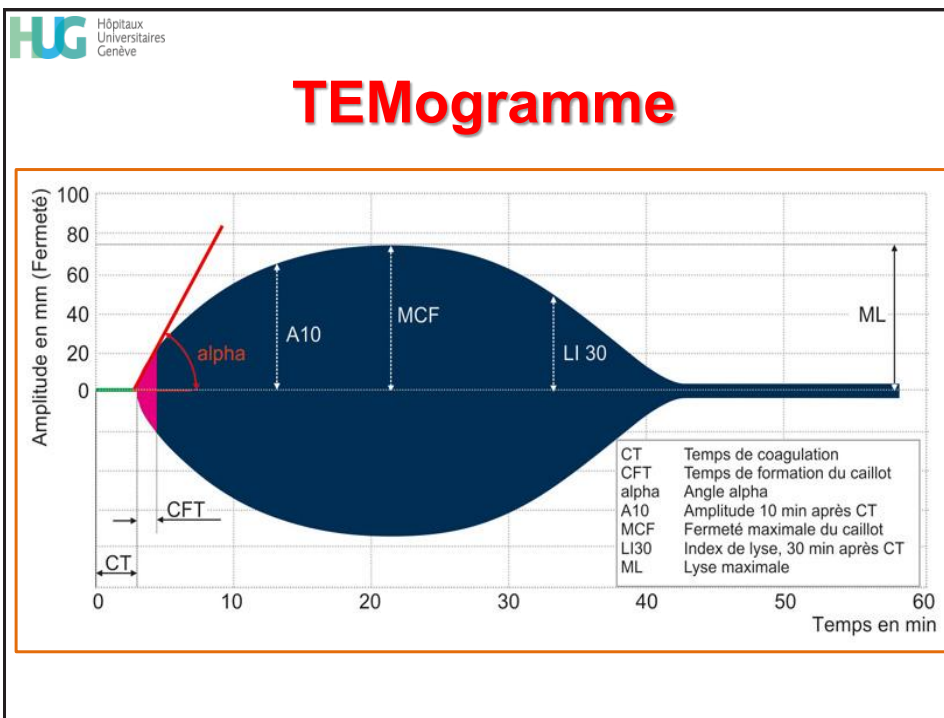
- Activateur tissulaire du plasminogène (tPA)
- Plasminogène (Plg)
- D-Dimers

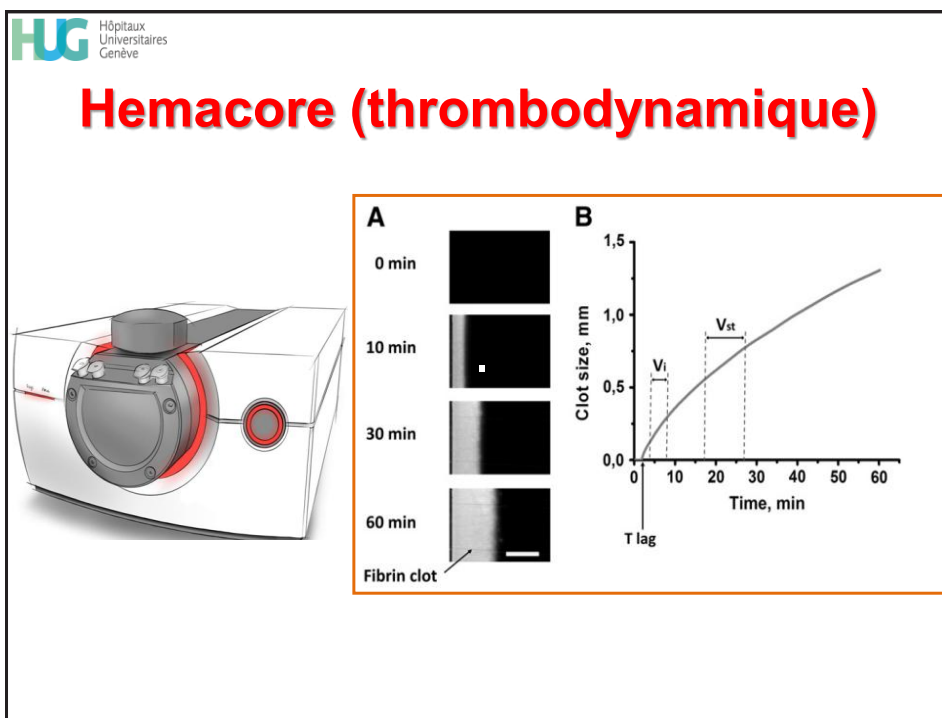
HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

TESTS GLOBAUX

- **Thrombélastométrie (Rotem)**
- **Génération de thrombine (CAT)**
- **Test throbodynamique (Hemacore)**







HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Dosages des inhibiteurs

Paramètres concernés:

- Antithrombine
- Protéine C
- Protéine S
- Anticorps anti-phospholipides (LA, ACL, b2GP1)
- Résistance à la protéine C activée (rAPC)
- α 2-Antiplasmine
- PAI

Méthodes utilisées:

- chromogéniques
- fluorométriques
- immunologiques
- génétiques

Les médicaments anticoagulants

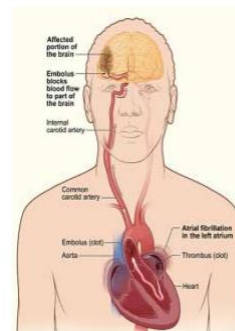
**mode d'action
surveillance du traitement
effet sur les tests d'hémostase**

Quand les utiliser?

Prophylaxie de la thrombose après une chirurgie lourde

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Fibrillation atriale



Pourquoi autant d'intérêt?

La maladie thromboembolique - enjeu majeur de **santé publique** :

- Surmortalité
- Séquelles fonctionnelles sévères
- Nombre croissant de sujets atteints
- Conséquences médicales, sociales, économiques

Risque iatrogène très élevé :

- Récidive de thrombose en cas de sous dosage
- Risque hémorragique en cas de surdosage

Les anticoagulants en 2019

LES ANTIVITAMINE K

Anticoagulants oraux (coumarines, dérivés d'indanedione)



LES HEPARINES/HEPARINOIDES

Anticoagulants injectables (IV/SC)

Héparine Non Fractionnée (HNF)

Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

Pentasaccharides de synthèse : Fondaparinux (ARIXTRA)

LES ANTI-THROMBINE INJECTABLES

Hirudines (ANGIOX)

Argatroban (ARGATRA)

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)

Les anti-Xa: Rivaroxaban (XARELTO)

Apixaban (ELIQUIS)

Edoxaban (LIXIANA)

Les anti-IIa: Dabigatran (PRADAXA)

Les anti-vitamine K (AVK)

LES COUMARINES

Découverts vers 1920 grâce à leur effets indésirables (maladie intestinale hémorragique chez des veaux qui avaient ingéré du trèfle doux avarié)



La Vitamine K

Découverte fin des années 1920

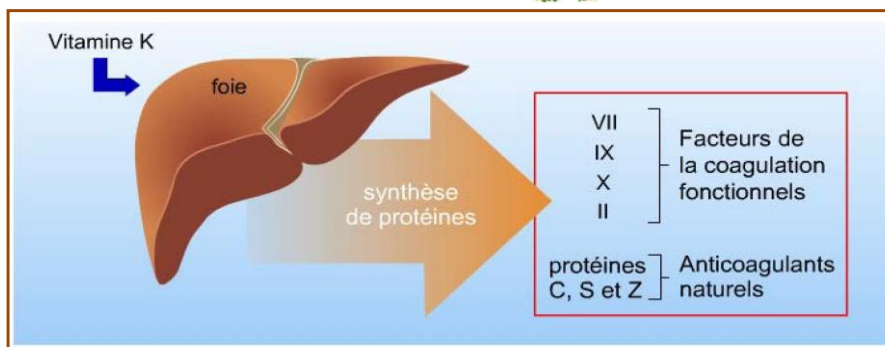
la carence en vitamine K provoque des saignements chez des poulets soumis à un régime pauvre en cholestérol



Décryptage du mécanisme d'action

Les coumarines sont des anti-vitamine K

Vitamine K

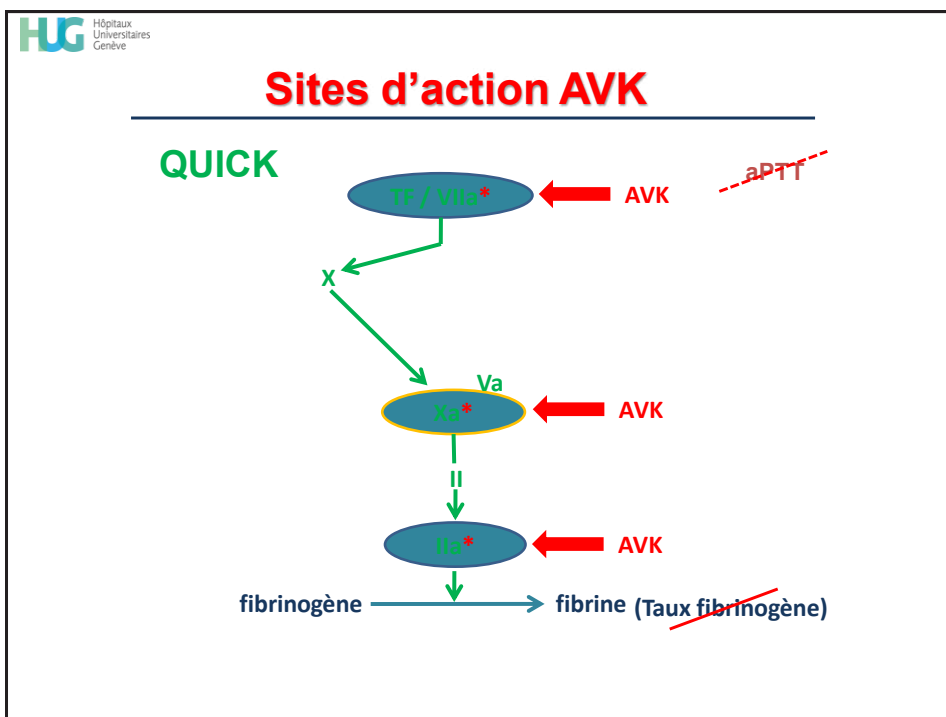
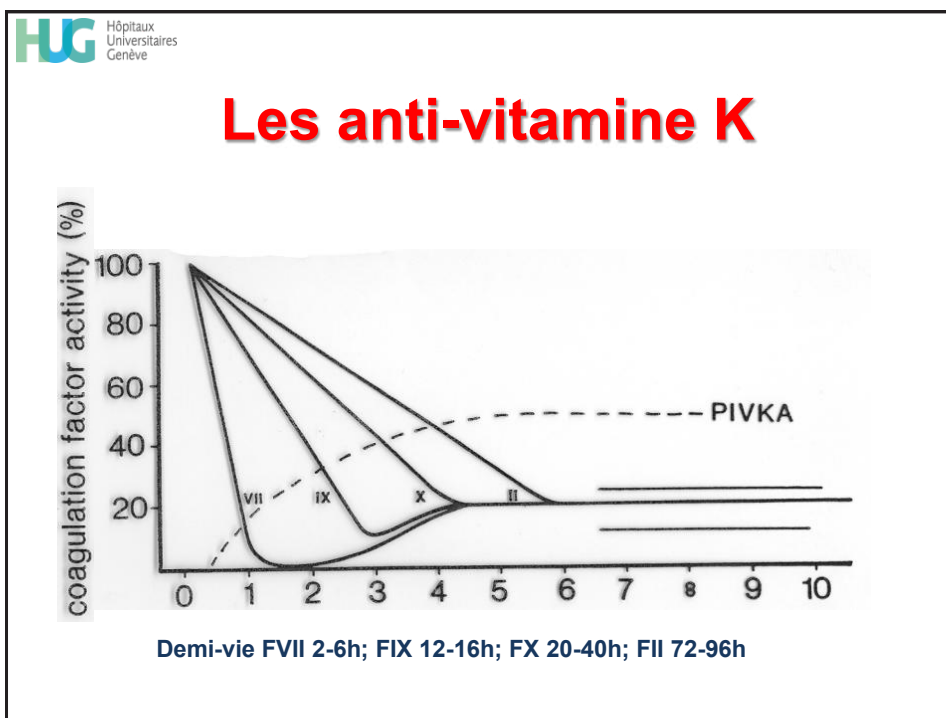


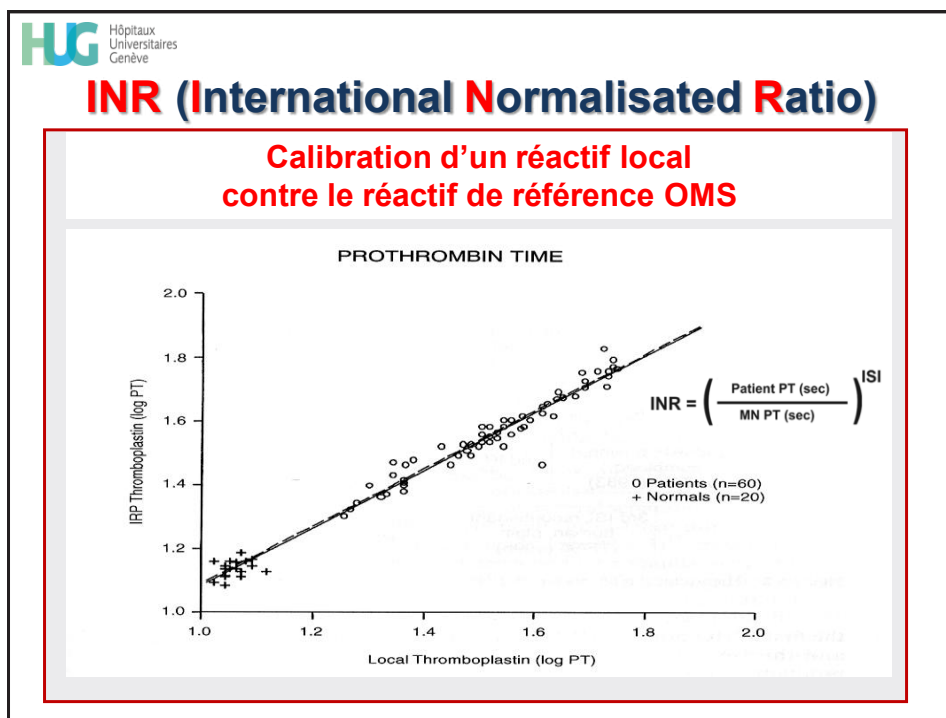
Chaque molécule de facteur (II,VII,IX,X) contient 9-12 résidus d'acide glutamique (Glu).

La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase qui transforme l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique (Gla).

Gla se fixe aux phospholipides par l'intermédiaire des ions de Ca⁺⁺.

En absence du domaine Gla, ces facteurs sont inactifs.





HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Pourquoi le test de Quick?

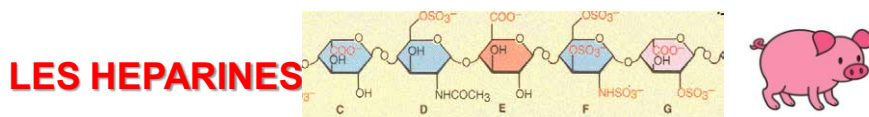
- Test standardisé
- Bonne corrélation dose-résultat
- Insensible à la présence d'héparine à doses thérapeutiques (le réactif contient du dextran)
- Disponible dans tous les laboratoires d'hémostase
- POCT disponible

NOTE :
Mauvaise corrélation dose-résultat chez les patients:
avec anticorps anti-FII (LA+++)
avec hypo/dys-fibrinogénémie
avec déficit en FV

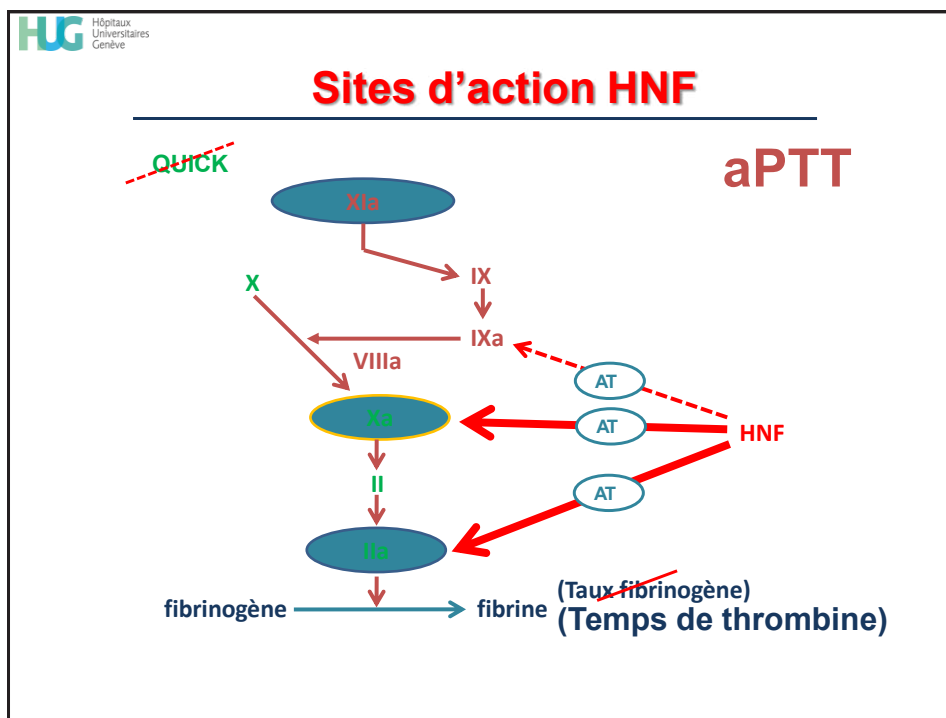
AVK

Avantages	Inconvénients
Anticoagulants oraux	Grande variabilité individuelle
Produits synthétiques	Délai/durée d'action longs
Longue expérience d'utilisation	Fenêtre thérapeutique étroite
Administrables en cas d'insuffisance rénale sévère	Multiplés interactions médicamenteuses et alimentaire
Antidote disponible	Multiplés effets iatrogènes (inactivent aussi PS, PC)
Monitoring facile et standardisé	Surveillance biologique obligatoire

Les héparines et les héparinoïdes



- molécules anticoagulantes découvertes en 1916
- mélange de pentasaccharides isolé de l'intestin de porc (**héparines non-fractionnées: HNF**)
- 1980 préparation des héparines fractionnées ou de bas poids moléculaire (**HBPM**)
- 2002 molécules synthétiques semblables aux héparines (**fondaparinux**)



HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Limites du test aPTT

- Réactifs avec des sensibilités différentes
- Exigences pré-analytiques contraignantes
- Mauvaise reproductibilité des valeurs élevées
- Pas de standardisation
- Multiples causes d'allongement du PTT autres que le ttt)

Conclusions:

- grande variabilité des résultats inter laboratoires
- pas une très bonne corrélation dose-résultat

Limites du test TT

- Intervalles dose-résultat à établir dans chaque laboratoire (idéalement en utilisant le même lot d'héparine que celui utilisé pour le traitement)
- Utilisable uniquement pour HNF et pas pour HBPM
- Pas de standardisation

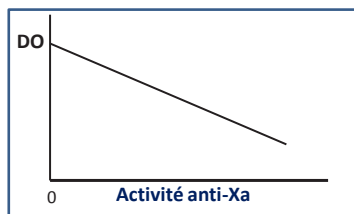
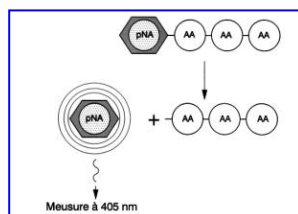
Avantage par rapport au test aPTT

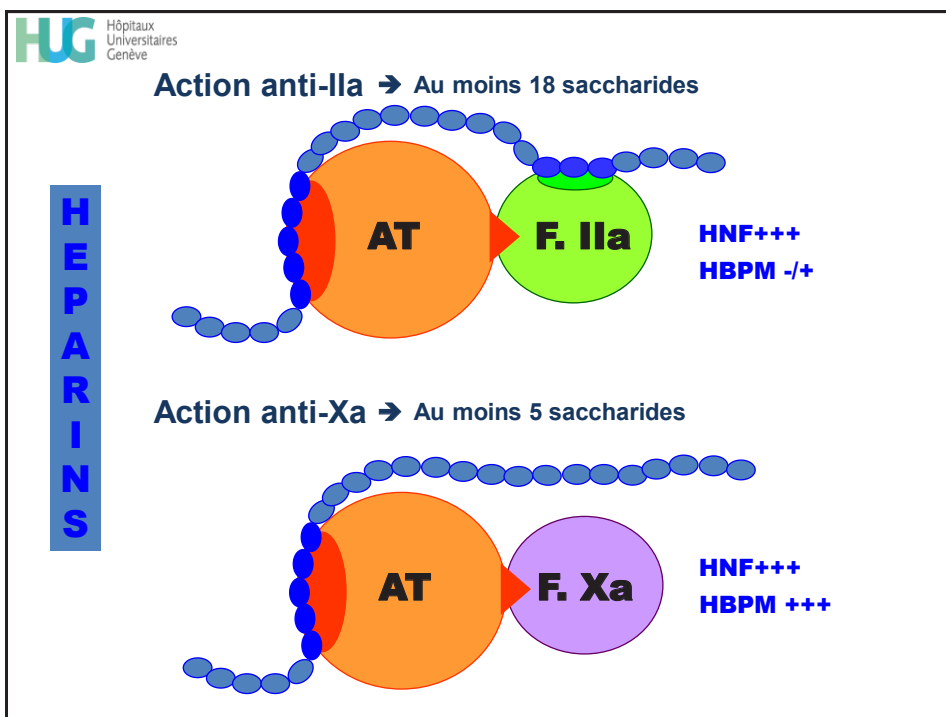
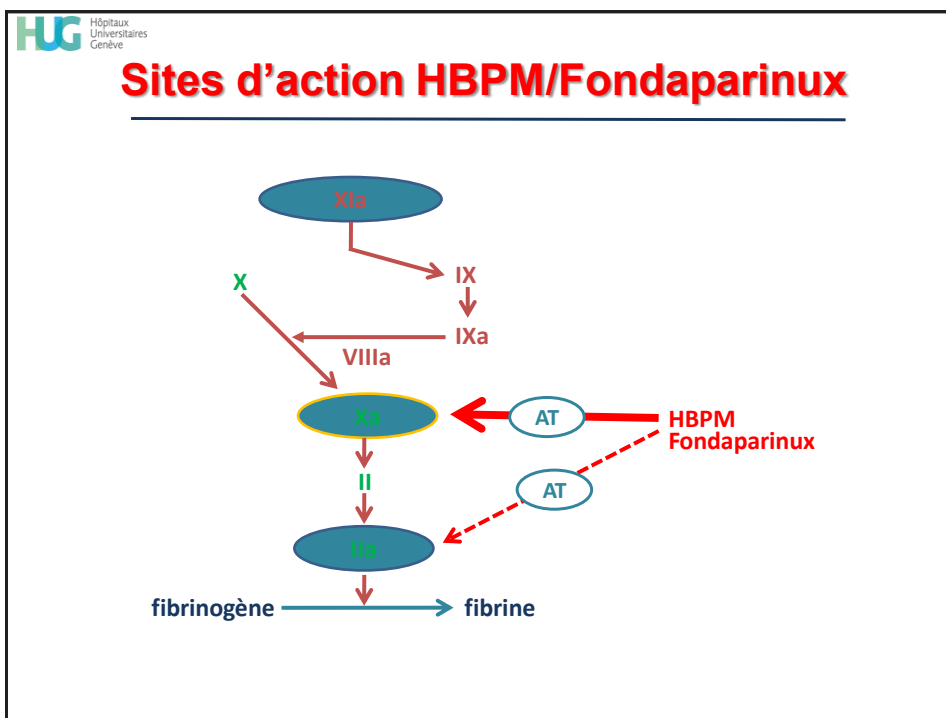
- Meilleure corrélation dose-résultat

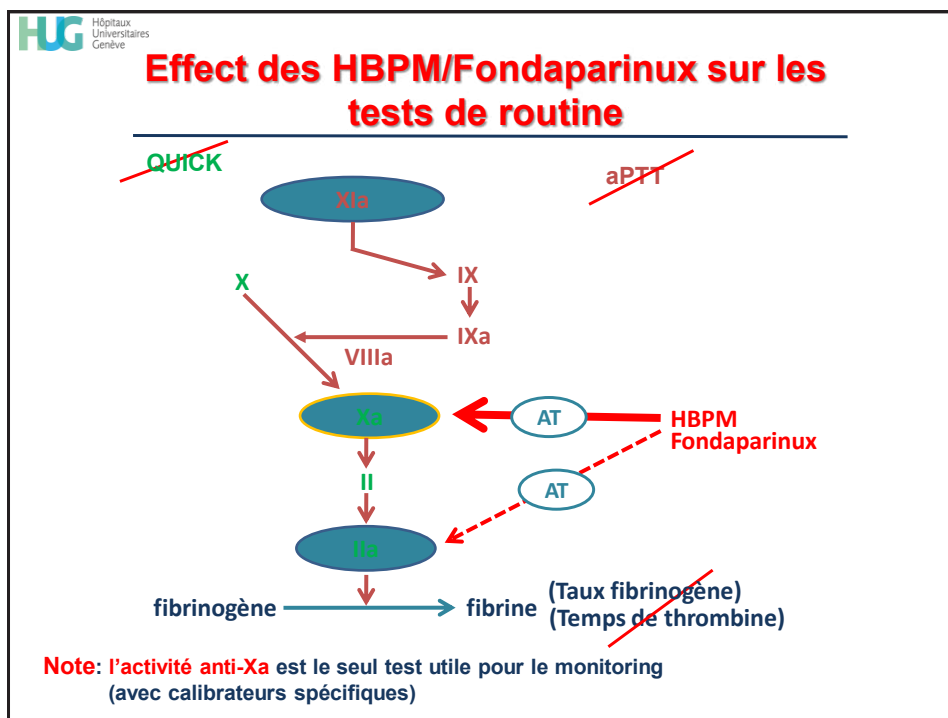
Dosage de l'activité anti-Xa

Principe de la méthode:

- F-Xa humain purifié est ajouté au plasma à tester
- Un substrat chromogène spécifique du F-Xa est ajouté à ce mélange
- Le F-Xa résiduel (non inhibé par l'anticoagulant) hydrolyse le substrat
- L'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la concentration d'anticoagulant présent dans le plasma
- Les réactifs sont identiques pour le dosages de tous les anticoagulants anti-Xa mais les protocoles et les calibrateurs sont spécifiques.







HUG Hôpitaux Universitaires Genève

HNF/HBPM

Avantages	Inconvénients
Longue expérience d'utilisation	Grande variabilité individuelle
HNF administrable en cas d'insuffisance rénale sévère	Produit injectable avec demi-vie courte
Antidote disponible en cas de surdosage	Produit d'origine animale (risque infectieux)
	Pas d'action anticoagulante directe (AT)
	Multiplés effets iatrogènes (risque de TIH)

Fondaparinux

Avantages	Inconvénients
Produit synthétique	Produit injectable
Bonne biodisponibilité (pas de surveillance biologique nécessaire)	Pas d'action anticoagulante directe (AT)
Pas de risque de TIH	Non administrable en cas d'insuffisance rénale sévère
Plus efficace que les héparines	
Demi-vie de 17h	

Les anti-thrombine injectables

L'Hirudine

Années 1950 : peptide naturel

isolé de la salive de sangsue (*Hirudo medicinalis*)

1976 : découverte de la structure

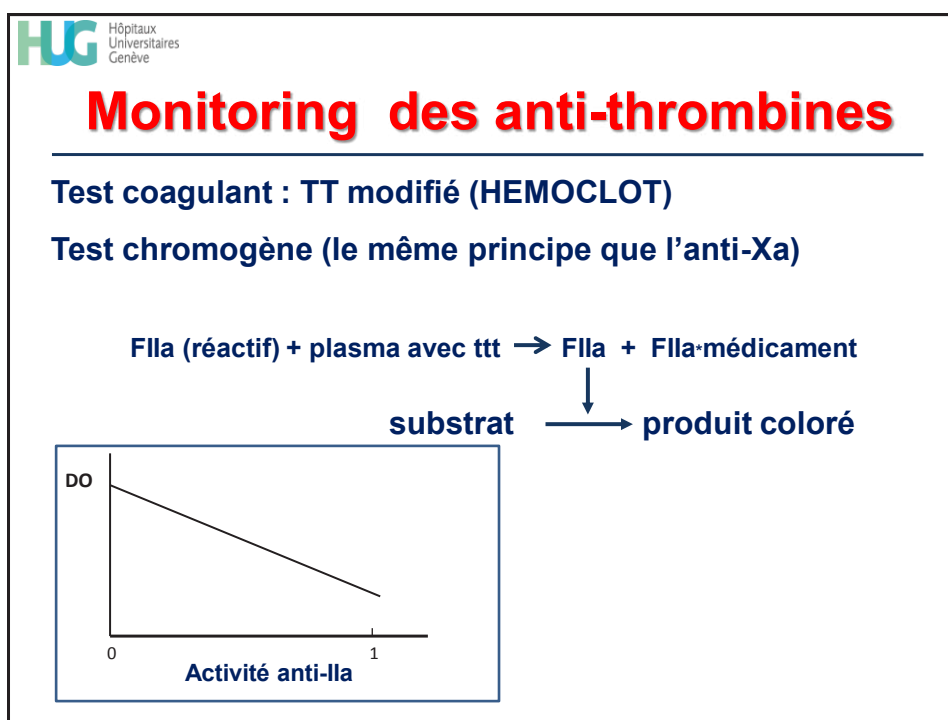
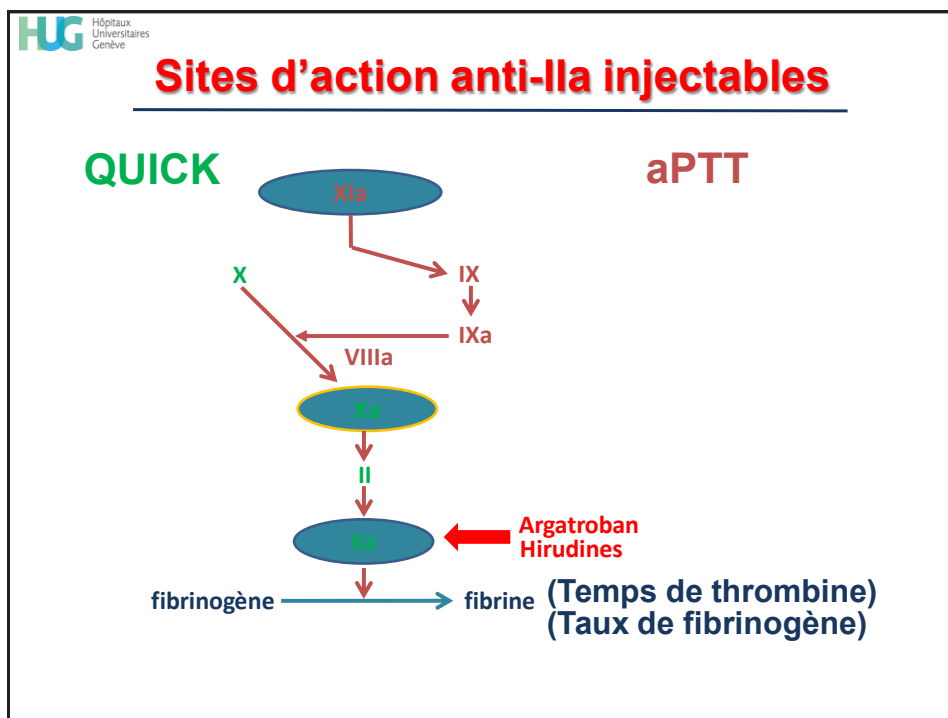
1997 : commercialisation des hirudines de synthèse
obtenues par génie génétique



L'Argatroban

Peptide de synthèse (2011)

NOTE: risque hémorragique très élevé (utilisés uniquement si TIH)



HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Antithrombines injectables

Avantages	Inconvénients
Produits synthétiques	Produits injectables
Produits administrables si TIH	Très grand risque hémorragique
Argatroban éliminé par voie hépatique (utilisable en cas d'insuffisance rénale sévère)	Surveillance biologique obligatoire mais inaccessible dans tous les laboratoires d'hémostase

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (NACO/NACOD/AOD/ACOD)

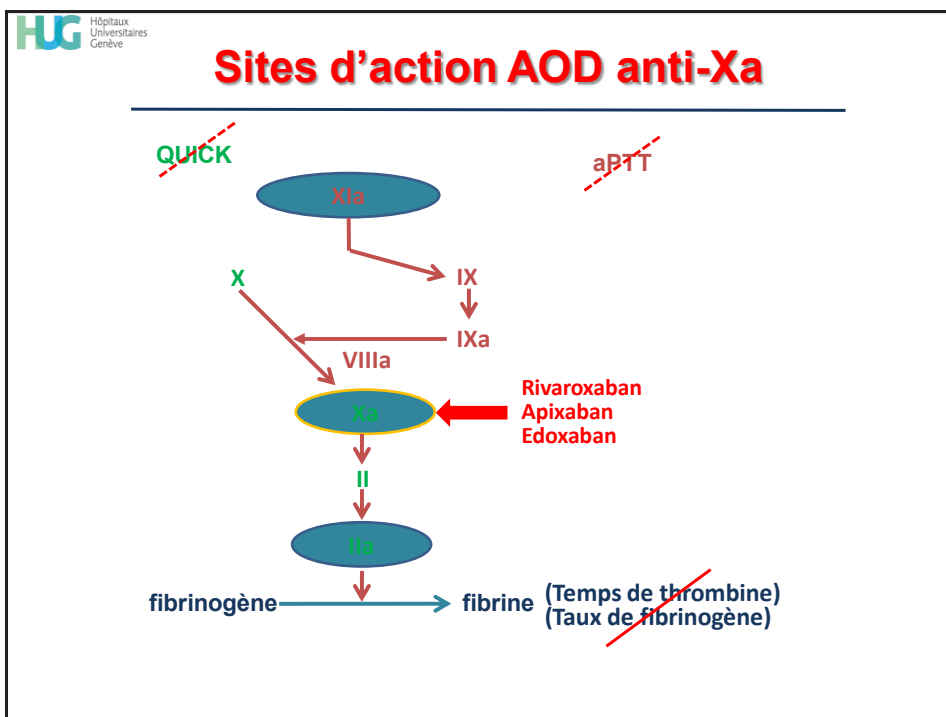
Les anti-Xa:
 Rivaroxaban (XARELTO)
 Apixaban (ELIQUIS)
 Edoxaban (LIXIANA)

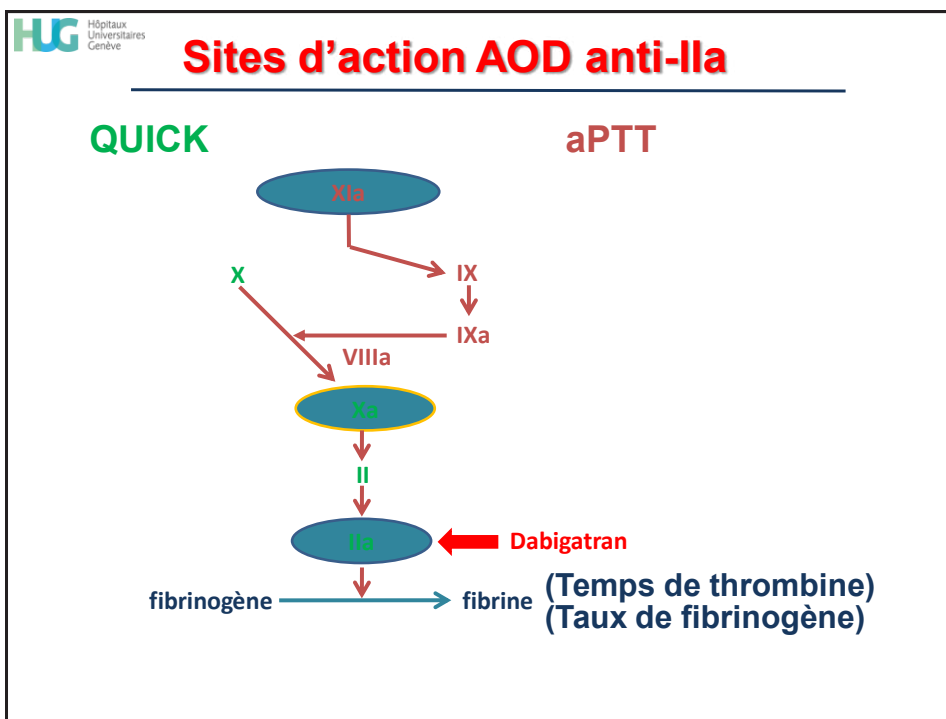
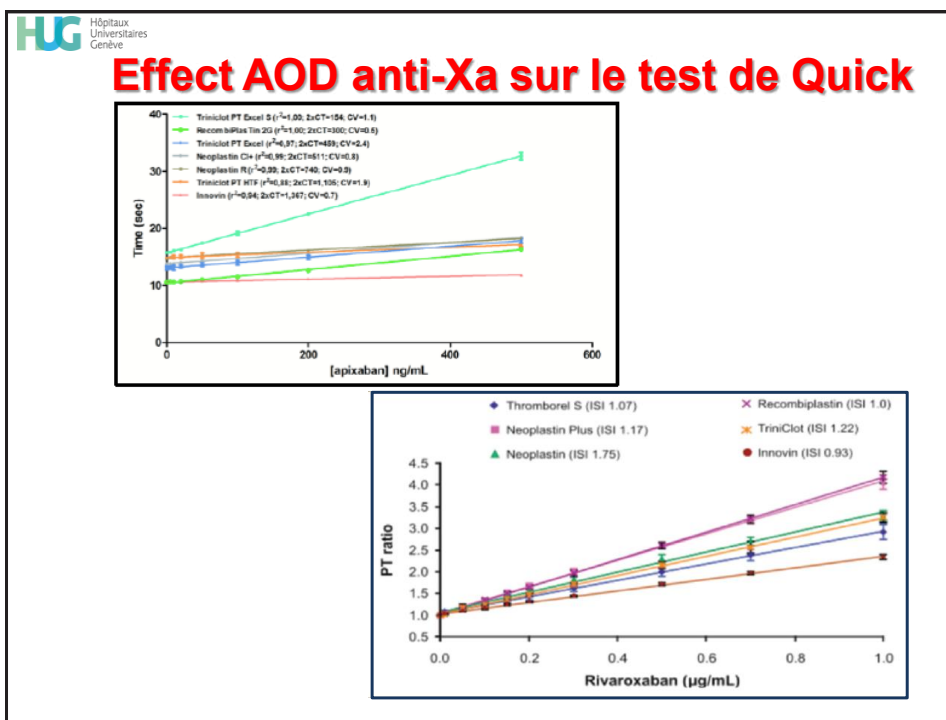
Les anti-IIa:
 Dabigatran (PRADAXA)

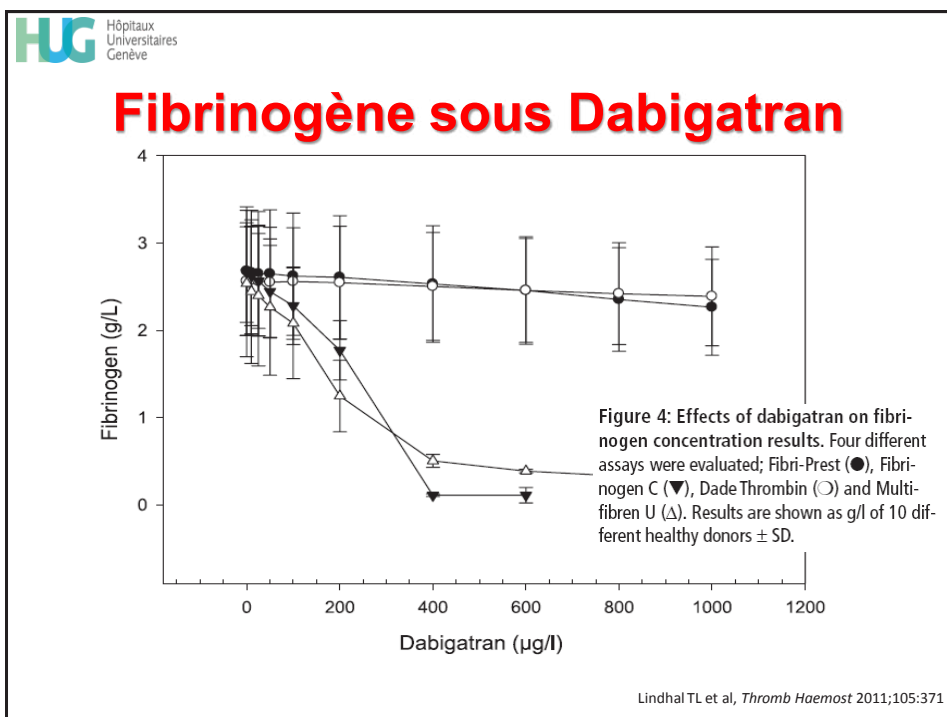
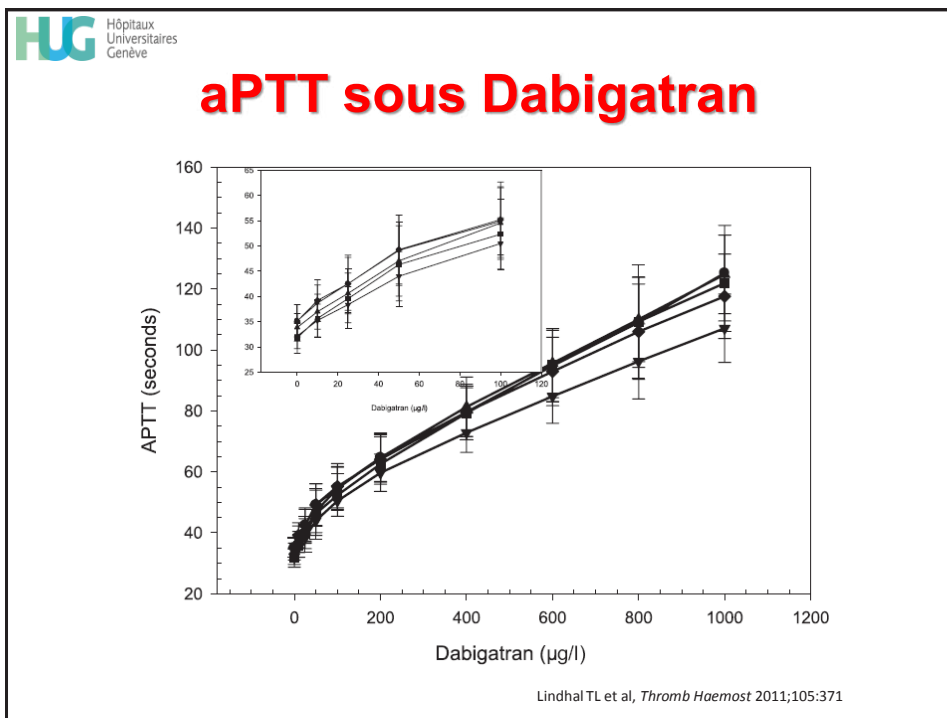
HUG Hôpitaux Universitaires Genève

L'anticoagulant idéal

	HNF	HBPM	AVK	AOD
Inhibition rapide du thrombus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Administration par voie orale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Large marge thérapeutique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pharmacocinétique et relation dose-réponse prévisible	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Faible taux de liaison non-spécifique aux prot. plasmatiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Absence de monitoring de laboratoire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antidote à disposition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Molécule synthétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Administration si insuffisance rénale sévère	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peu d'interaction médicamenteuse ou avec alimentation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> ???







Quantification des AOD

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

Test chromogène anti-Xa avec des calibrateurs spécifiques pour chaque molécule

Choix des réactifs insensibles à la présence des HNF.....

Dabigatran :

Temps de thrombine modifié (HEMOCLOT)

Test chromogénique anti IIa

Quand faut-il quantifier ?

- Avant intervention chirurgicale urgente
- Si saignements/hémorragies
- Événement thromboembolique
- Suspicion de détérioration de la fonction rénale
- Déshydratation
- Nouvelle grossesse confirmée
- Patients très âgés
- Suspicion d'intoxication

Harenberg J et al, Exp Rev Hematol 2012;5:107

Les « xabans »

Avantages	Inconvénients
Anticoagulants oraux	Non administrable en cas d'insuffisance rénale sévère
Faible variabilité individuelle	Pas d'antidotes disponibles (recherches en cours)
Pas de monitoring mais quantification parfois nécessaire	
Action indépendante de la concentration d'AT	Prix élevé

Le dabigatran

Avantages	Inconvénients
Anticoagulant oral	Grand risque hémorragique
Faible variabilité individuelle	Non administrable en cas d'insuffisance rénale sévère
Pas de monitoring mais quantification parfois nécessaire	Traitement pas applicable dans toutes les situations de risque de MTEV
Antidote disponible mais administrable uniquement en milieu hospitalier	Prix élevé

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Tableau récapitulatif des interférences

Anticoagulant	TP (Quick)	aPTT	Fib	TT	II,V,VII,X	VIII,IX,XI,XII	AT	PC coag	PS ag	rAPC	LA
AVK	↑	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↓	↓	↔	± (doses↑)
HNF	± (doses↑)	↑		↑	↔	↓	↓	↑	↔	Faux nég. (doses↑)	± (doses↑)
HBPM	↔	↔	↔	↔	↔	↔	±	↔	↔	↔	± (doses↑)
Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	±	↔	↔	↔	↔
Hirudine Argatroban	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↔	Faux pos.	Faux pos.
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	±	±	↔	↔	↔	↔	↔	±	↔	±	Faux pos.
Dabigatran	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↔	Faux pos	Faux pos.

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Difficultés dans l'interprétation des résultats

- Interprétation du taux mesuré sans connaître l'heure de la prise de médicament (HNF, HBPM, Arixtra, AOD)
- Difficulté d'interprétation en cas d'erreur de prescription (ex: demande de dosage HNF si patient sous AOD)
- Interprétation des résultats lors de changement d'anticoagulant (surtout si AOD anti-Xa → HNF/HBPM)

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Corrélation entre différents dosages anti-Xa

Valeur mesuré (OD)	HNF (UI/ml)	HBPM (ng/ml)	Fondaparinux (ng/ml)
0.739	0.00	0.00	0.00
0.527	0.34	0.37	0.32
0.382	0.65	0.72	0.66
0.284	0.96	1.05	0.96
0.214	1.30	1.36	1.26

Valeur mesuré (mA/min)	Apixaban (ng/ml)	Edoxaban (ng/ml)	Rivaroxaban (ng/ml)
619	377	530	494
830	321	455	372
1118	244	352	250
1613	113	177	125
2180	0	0	0

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Corrélation entre différents dosages anti-Xa

Rivaroxaban (ng/ml)	HBPM (UI/ml)
161	1.58
9	0.07
19	0.18
85	0.80
137	1.23
262	2.18
29	0.21
63	0.48
99	1.06
195	1.20
110	1.21
308	2.79
39	0.55
185	1.70
182	1.71
258	2.25
52	0.81
209	2.19
412	3.21
276	2.48

Apixaban (ng/ml)	HBPM (UI/ml)
151	1.48
138	1.29
12	0.14
52	0.56
70	0.79
102	1.09
34	0.47
136	1.59
166	1.50
109	1.07
116	1.14
210	1.92
249	2.39
121	1.44
259	1.93
51	0.72
321	2.33
191	1.57
77	1.11
131	1.48

Edoxaban (ng/ml)	HBPM (UI/ml)
12	0.25
100	0.71
12	0.21
34	0.29
13	0.29
80	1.15
202	1.37
76	0.65
105	0.68
111	1.32
46	0.62
63	0.86

Nouveaux défis pour le laboratoire

- **Difficulté de garantir le bon résultat pour le bon anticoagulant en absence des renseignements cliniques**
- **Gestion de plus en plus complexe des dosages: (réactifs, calibrateurs, CQI, courbes d'étalonnage)**
- **Quel test utiliser après la commercialisation des nouveaux antidotes ?
Etc...etc.**

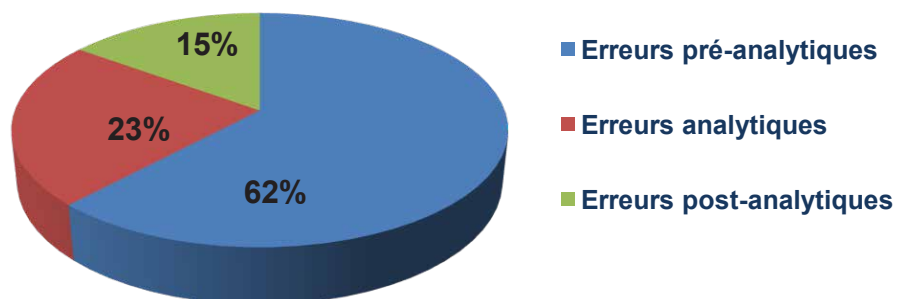
A retenir

- **Le seul test de routine réellement utile dans le suivi du traitement AVK est le test de Quick (PT) (le résultat doit être exprimé en INR !!!)**
- **Il est important de connaître les limites des tests utilisés dans le monitoring du traitement anticoagulant (tests coagulants ou tests chromogéniques ?)**
- **Utiliser le bon test pour le bon anticoagulant**
- **Les nouveaux anticoagulants n'ont pas besoin d'être dosés sauf cas exceptionnels (saignements, chirurgie urgente, risque hémorragique élevé....)**



Variables pré-analytiques et leur effet sur les résultats

Fréquence moyenne des erreurs dans les laboratoires d'Europe (2016)



Petites erreurs **GRAND** effet

- les étapes pré-analytiques se déroulent généralement en dehors du laboratoire
- imprévisibles/aléatoires
- non-détectables par les systèmes classiques de contrôle de qualité
- coûteuses (tests à refaire)
- dangereuses (erreur de diagnostic/traitement)

Plan de la présentation

- **Le patient :**
variables pré-pré-analytiques
- **Le médecin :**
erreurs de prescription
- **Le préleveur :**
les consignes « oubliés »
- **Le transporteur :**
effets du transport par pneumatique
- **Le laboratoire :**
exemples : résultats sur échantillons non-conformes

Le patient

Influence de l'alimentation : (à priori pas d'obligation d'être à jeûne)

- Sodas et alcools forts (augmente l'activité enzymatique du foie)
- Consommation excessive de caféine ou du thé (idem)
- Consommation abusive de vin rouge (idem)
- Consommation excessive de matières grasses (activation tests)
- Hydratation insuffisante (activation des plaquettes)

Le patient

Variations biologiques

- IBM>30 (hypercoagulabilité)
- Grossesse (hypercoagulabilité, fibrinogène élevé, D-Di etc.)
- Cycle menstruel (allongement aPTT, etc.)
- Ménopause (hypo/hypercoagulabilité)
- Enfants, nouveaux nés (déficit en vit K, protéine C, etc.)
- Group sanguin (taux plus bas de FVIII et FvW chez «O»)
- Age avancé (déficit possible en vit K, altérations des fonctions plaquettaires, etc.)
- Exercice physique (cf. exemples)

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Effet de l'exercice physique

	A	B	C	D
Fbg (mg/dL)	264 (189-325)	220 ^a (156-291) -25%	196 ^a (179-286) -30%	269 (196-348)
F1+2 (nmol/L)	0.8 (0.2-1.3)	7.1 ^a (1.5-10) +633%	2.3 ^b (0.8-6.2) +211%	1.0 (0.6-1.8)
TAT (ng/mL)	3.0 (2.1-4.2)	37.5 ^a (3.5-54.0) +848%	5.5 ^b (2.0-38.3) +303%	2.5 (2.2-10.1)
ELT (min)	207 (125-280)	122 ^a (60-190) -41%	173 ^a (90-205) -23%	222 (125-290)
t-PA ag (ng/mL)	3.2 (2.3-4.8)	11.3 ^a (6.9-21.8) +361%	3.9 ^a (2.4-10.1) +41%	3.7 (2.5-6.8)
PAI-1 act (IU/mL)	8.5 (2.8-24.5)	7.4 (2.7-17.4)	7.4 (2.7-18.4)	8.4 (2.5-22.4)
PAI-1 ag (ng/mL)	13.2 (6.6-24.2)	27.5 ^a (7.1-60.0) +235%	29.2 ^a (12.4-43.9) +221%	12.8 (8.2-22.1)
D-D (ng/mL)	174 (42-247)	338 ^a (187-1675) +215%	263 ^a (73-728) +55%	119 (60-272)

A = Baseline; B = Immediately after the race; C = 24 hours after the race; D = 48 hours after the race.
^a vs A = p < 0.001; ^b vs A = p < 0.01; * vs A = p < 0.05.

Prisco & al. Thrombosis Research 89,1998

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Recommandations:

- Pas de tabac dans les 30 minutes avant le prélèvement.
- Pas de caféine dans les 2h avant le prélèvement (café + thé).
- Repos 10 min avant le prélèvement
- Prélèvement le matin.
- Petit déjeuner léger autorisé (pauvre en matières grasses) .

Tests plaquettaires

- AINS : 3 jours de non prise
- Inhibiteurs irréversibles (aspirine, thiénopyridines) : 10 jours

Erreurs de prescription

Deux erreurs dont il faut se méfier:

- Bilan de thrombophilie chez des patients anticoagulés
- Demande de dosage des anticoagulants avec activité anti-Xa sans indiquer le ttt ou avec une information erronée

Erreurs de prescription

Traitement	Effet sur les tests
AVK	Sous-estimation PC, PS Faux résultat LA (si INR>3.0)
HNF	Faux LA positif Sous-estimation AT
AOD anti-IIa (Dabigatran)	Faux LA positif Surestimation AT Surestimation PC coagulante Faux rAPC pathologique
AOD anti-Xa (Xarelto, Apixaban, Edoxaban)	Faux résultat LA Surestimation AT Surestimation PC coagulante

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Corrélation entre différents dosages anti-Xa

Valeur mesuré (OD)	HNF (UI/ml)	HBPM (ng/ml)	Fondaparinux (ng/ml)
0.739	0.00	0.00	0.00
0.527	0.34	0.37	0.32
0.382	0.65	0.72	0.66
0.284	0.96	1.05	0.96
0.214	1.30	1.36	1.26

Valeur mesuré (mA/min)	Apixaban (ng/ml)	Edoxaban (ng/ml)	Rivaroxaban (ng/ml)
619	377	530	494
830	321	455	372
1118	244	352	250
1613	113	177	125
2180	0	0	0

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Recommandations au préleveur

- Prélèvement veineux (veine palpable, compacte et souple)
- Choisir un site de ponction éloigné de toute perfusion ou en dessous de la voie veineuse.
- Si prélèvement via VAD (flush avec SF, **jeter les premiers 5-10 ml**)
- **Laisser le patient se reposer 10 min avant le prélèvement**
- Le pouls radial doit être palpable malgré le garrot.
- **Le garrot ne doit pas rester en place durant la ponction de sang**
- **Respecter l'ordre de prélèvement des tubes**
- **Utiliser des aiguilles de 19-22G.**
- **Mélanger immédiatement en renversant le tube 3-6 fois**

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Prélèvement incorrect

	TAT (ng / ml)	F ₁₊₂ (nmol/l)
Valeurs référence	< 5.1	0.4 - 0.8
Echantillon correct	1.75	0.59
Mélange incomplet sang/anticoagulant	4.18	0.7
Garrot (3min)	47.4	1.5

Kiechle &al. An introduction to Phlebotomy 2007

Test	Effect (garrot 3 min)
PT (%)	3.1 % plus court
Fibrinogène (g/L)	10.1 % plus élevé
D-Dimers (ng/ml)	13.4 % plus élevés
FVII-act (%)	10.6 % plus élevé
FVIII-act (%)	10.2 % plus élevé

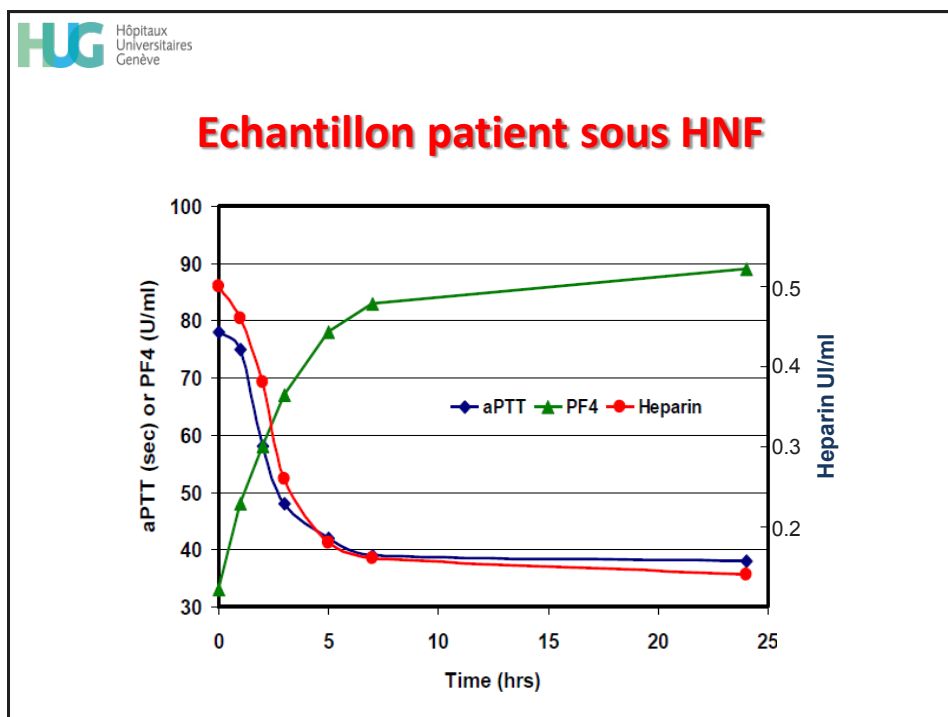
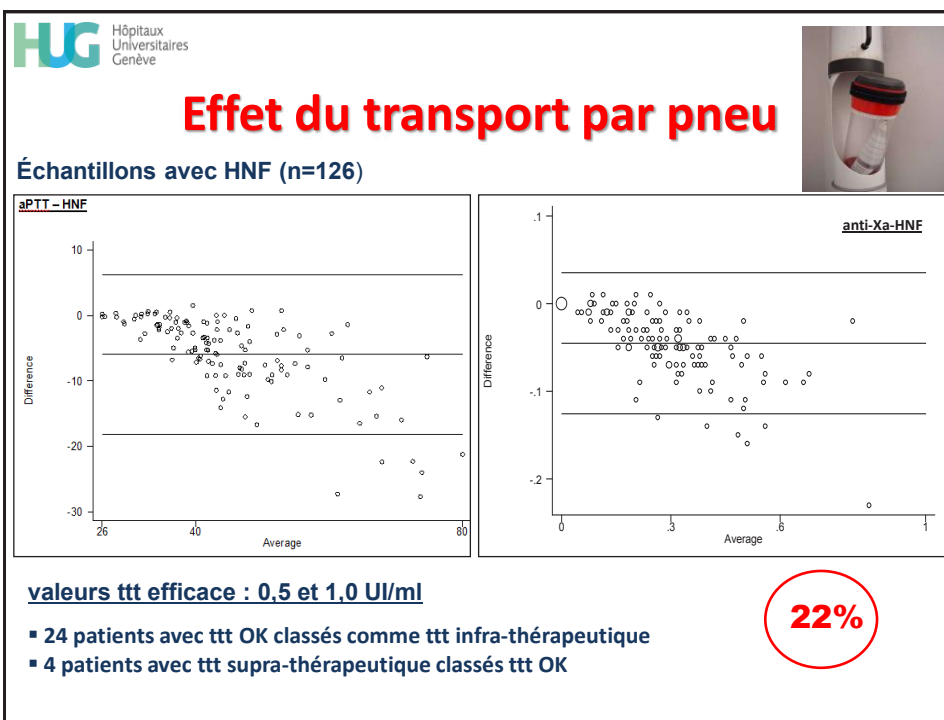
Lippi &al. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 16,2005

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Recommandations pour le transport



- Transport à température ambiante
(jamais sur glace : activation FVII, FIX, FX, activation des plaquettes, perte vWF, FXIII, fibrinogène)
- Eviter les t° >30°C pendant un transport >1h (dégradation FV, FVIII)
- Idéalement : transport dans l'heure qui suit à la prise
- En position verticale si possible
- Transport par pneumatique possible sous conditions (jamais pour les tests de la fonction plaquettaire)
- Pour transport longue distance : plasma congelé



HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

STABILITE DES TESTES
PRELEVEMENTS CONSRVES A T° AMBIANTE

Test	Temps après la prise de sang (sang non centrifugé ou plasma)
INR !	< 24 h
Facteurs vit.K dépendants (II, VII, IX, X)	< 24 h
Quick patient sans ttt anticoagulant	< 4 h
Facteurs labiles (V, VIII)	< 4 h
aPTT sans HNF	< 4 h
aPTT avec HNF	< 1 h (sang non centrifugé) < 4 h (plasma)
Protéine S	< 8 h
Fibrinogène	7 jours
Protéine C	7 jours
Antithrombine	7 jours

Heil & al. Clin. Chem Lab Med.36,1998

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Tests d'hémostase
pas vraiment comme les autres !

- 1) Utilisation des tubes de prélèvement avec **un anticoagulant liquide**
- effet de dilution dépendant du rapport sang/anticoagulant
- 2) Certains tests impliquent la « **neutralisation de l'anticoagulant** »
- remplissage du tube
- concentration de l'anticoagulant (0.109M vs 0.129M)
- l'hématocrite
- 3) **Le type d'anticoagulant** affecte non seulement la stabilité des composants à doser mais interfère avec certains méthodes de dosage
- 4) La présence de **micro-caillots** implique la consommation ou l'activation des composants à doser
- 5) **Les chocs** activent les thrombocytes et influencent certains dosages
- 6) Nombreux dosages impliquent la participation de **plusieurs composants**
- 7) Le **pH** influence les résultats de certains tests
- 8) **Pas de décongélation à t° ambiante**

Erreurs fréquentes



- Type de tube
- Rapport sang/anticoagulant (9/1) non respecté
- Echantillon coagulé ou activé
- Echantillon hémolysé
- Echantillon lipémique
- Echantillon ictérique
- Traitement pré-analytique de l'échantillon



Si pas de tube primaire, il est difficile de savoir si un échantillon est conforme ou non

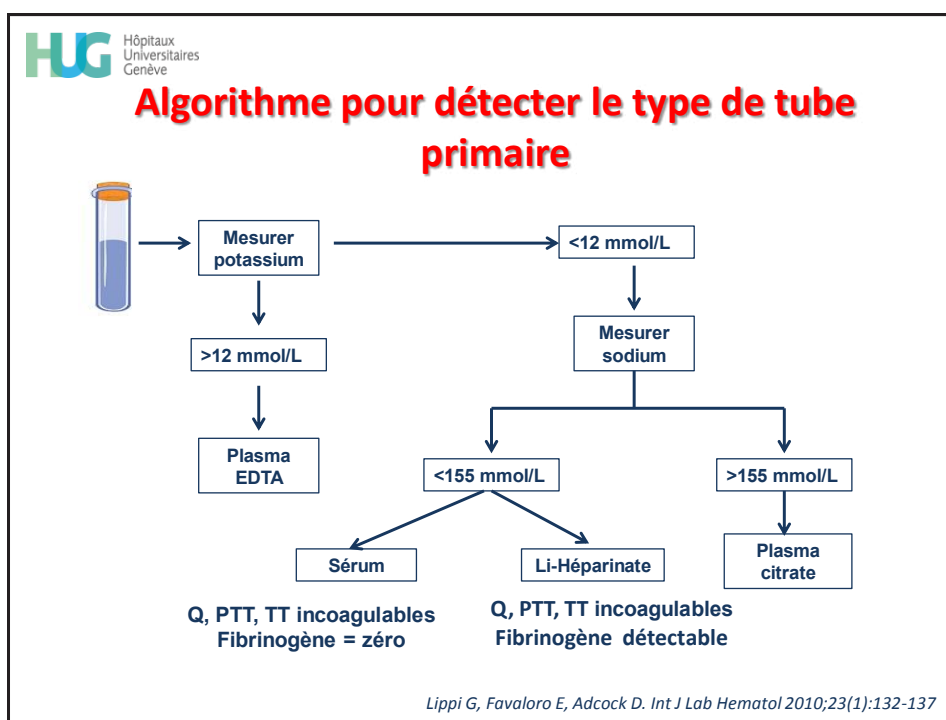
Les résultats reflètent les propriétés de l'échantillon et non l'état clinique du patient

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

INFLUENCE DE L'ANTICOAGULANT (50 sujets « normaux »)

Test	3.2 % Na-Citrate	EDTA	Na/Li-Héparine	Sérum
aPTT (sec)	29 (25-33)	68 (45-92)	> 180	> 180
PT (sec)	12.4 (11.5-13.2)	23 (19-27)	> 60	> 60
F V-act (%)	113 (84-142)	79 (39-103)	81 (59-103)	23 (13-33)
F VII-act (%)	115 (50-180)	116 (51-182)	77 (43- 107)	308 (80-437)
F VIII-act (%)	141 (80-202)	7.2 (2-19)	<1	4.5 (1.3-7.7)
F IX-act (%)	122 (97-148)	115 (63-168)	<1	350 (135-565)
vWF-act (%)	114 (41-188)	131 (46-215)	37 (13-60)	74 (25-124)
vWF-ag (%)	122 (50-194)	143 (59-228)	70 (42-98)	101 (32-169)
PC-act (%)	111 (66-155)	152 (100-205)	<1	21.6 (0-70)
PC-ag (%)	97 (60-134)	115 (97-159)	125 (94-156)	120 (71-169)

Valcour; Laboratory Corporation of America, 2007



HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

**INFLUENCE DE LA CONCENTRATION DU
Na-CITRATE SUR %PT (Innovin)**

CONCENTRATION Na- CITRATE	3.2 % (0.109M)	3.8 % (0.129M)	p value
Sans ttt anticoagulant	11.2+/-2.5	11.8 +/-2.3	<0.0004
HNF	16.4 +/-8.3	17.8 +/-9.9	<0.0005
HNF + AVK	25.1+/-28.0	26.3 +/-28.0	<0.2
AVK	27.6 +/-13.0	34.3 +/-17.0	<0.0001

Adcock&al, Am j Clin Path, 107, 1997

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

**INFLUENCE DE LA CONCENTRATION DU
Na-CITRATE SUR aPTT (Actin FS)**

CONCENTRATION Na- CITRATE	3.2 % (0.109M)	3.8 % (0.129M)	p value
Normal	28.2+/-4.0	30.3+/-3.5	0.0006
HNF	44.0+/-11.0	48.6+/-14.0	0.0001
HNF + AVK	65.5+/-16.0	69.0+/-14.0	0.0109
AVK	40.2+/-9.7	44.1+/-13	0.0001

Adcock&al, Am j Clin Path, 107, 1997

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

TYPE DE TUBE CITRATE

TEMPS DE QUICK (INNOVIN / RECOMBIPLASTINE) (33 centres/20 sujets normaux)

Recombiplastin

Tubes Sarstedt	12.2 sec	
Tubes Vacutainer	11.4 sec	p<0.01

Innovin

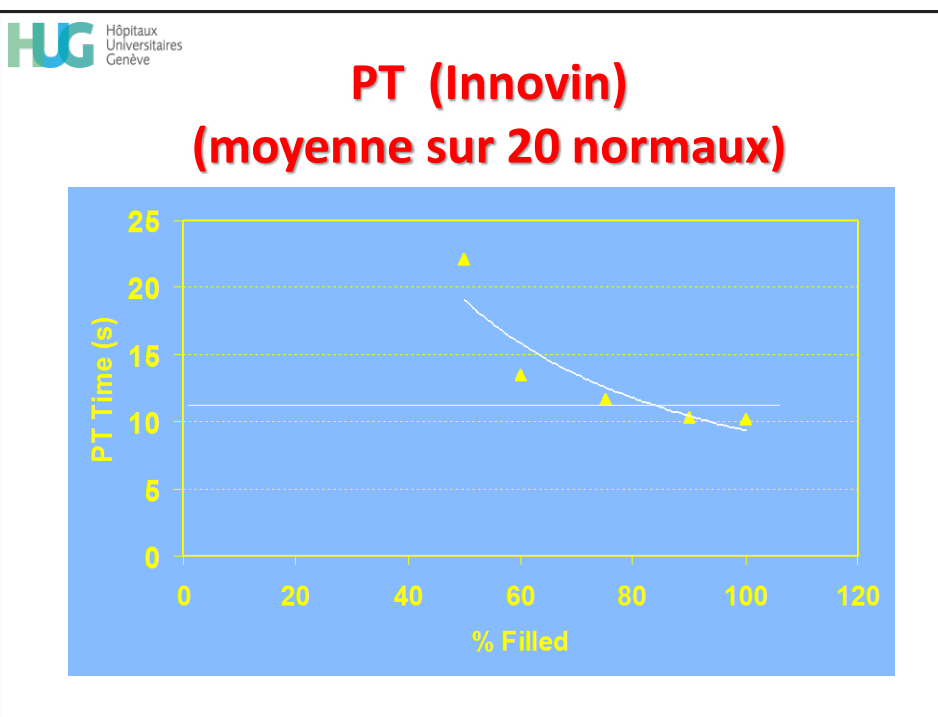
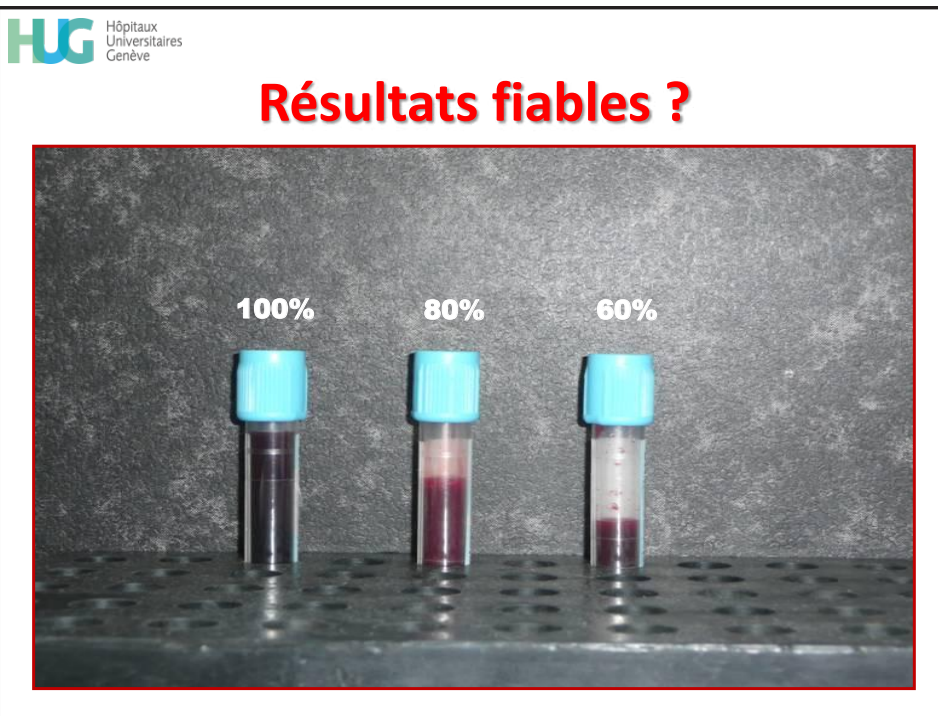
Tubes Sarstedt	11.4 sec	
Tubes Vacutainer	10.4 sec	p<0.01

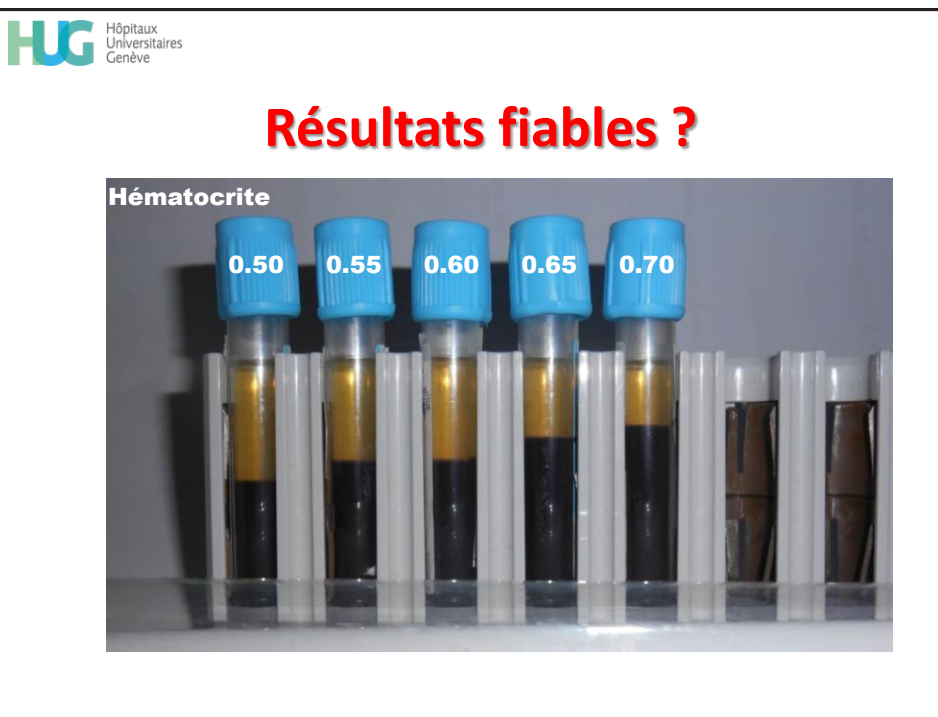
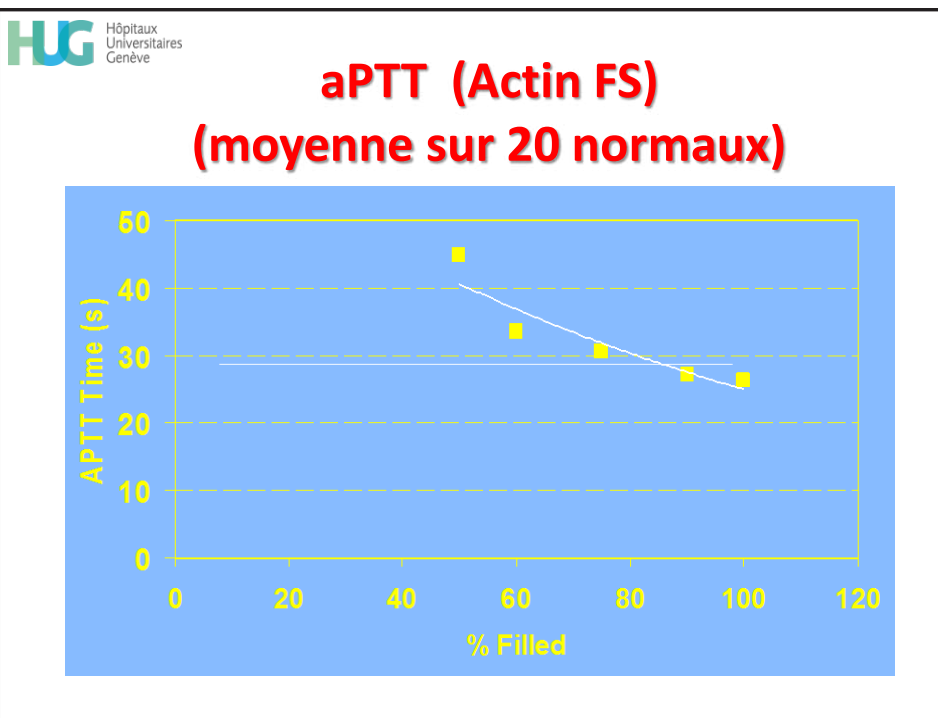
Kitchen 2008

HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Erreurs fréquentes

- Type de tube
- Rapport sang/anticoagulant (9/1) non respecté
- Echantillon coagulé ou activé
- Echantillon hémolysé
- Echantillon lipémique
- Echantillon ictérique
- Traitement pré-analytique de l'échantillon





Influence de l'hématocrite

HCT	INR Rapport 9/1	INR Rapport corrigé
0.65	6.2	2.8
0.65	4.4	2.9
0.66	1.3	1.2
0.66	3.5	2.0
0.66	2.6	1.4
0.67	2.6	1.6
0.68	2.3	1.4
0.69	8.9	3.4
0.69	1.5	1.2
0.71	11.0	2.9

Recommandations (Ht hors des valeurs de référence)

Si hématocrite <0.4 – ne rien modifier

Si hématocrite >0.55 calculer le volume de citrate/tube avec la formule:


$$\text{Vol. citrate/tube} = (1 - \text{Ht}/5,95 - \text{Ht}) \times \text{Vol. du tube}$$

Exemple : Ht = 0.65; tube citrate de 2.7 ml (0.27 ml citrate)

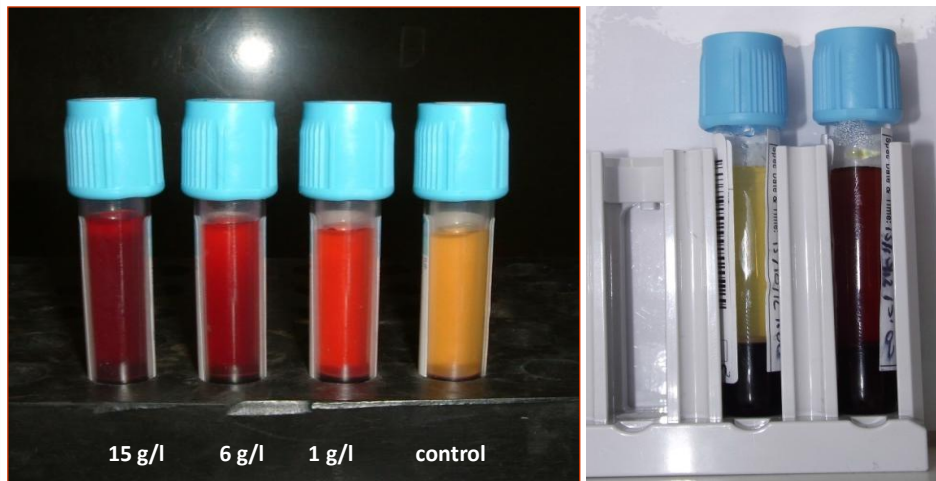
$$\text{Vol. citrate/tube} = (1 - 0.65/5.95 - 0.65) \times 2.7 = 0.177 \text{ ml}$$

(éliminer 0.093 ml de citrate)

Erreurs fréquentes

- 
- Type de tube
 - Rapport sang/anticoagulant (9/1) non respecté
 - Echantillon coagulé ou activé
 - Echantillon hémolysé
 - Echantillon lipémique
 - Echantillon ictérique
 - Traitement pré-analytique de l'échantillon

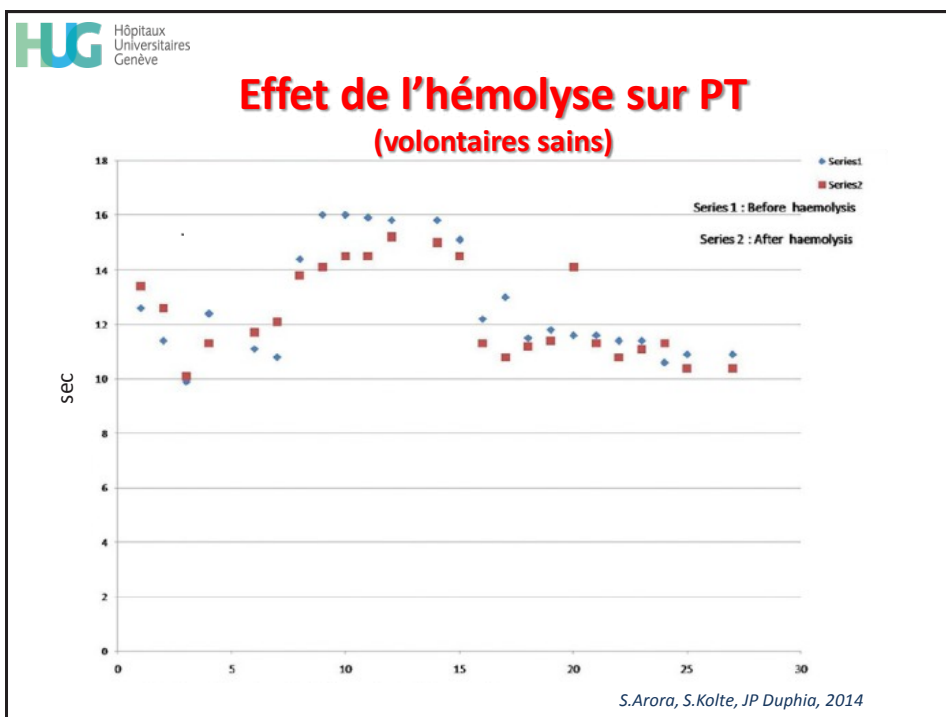
Résultats fiables ?

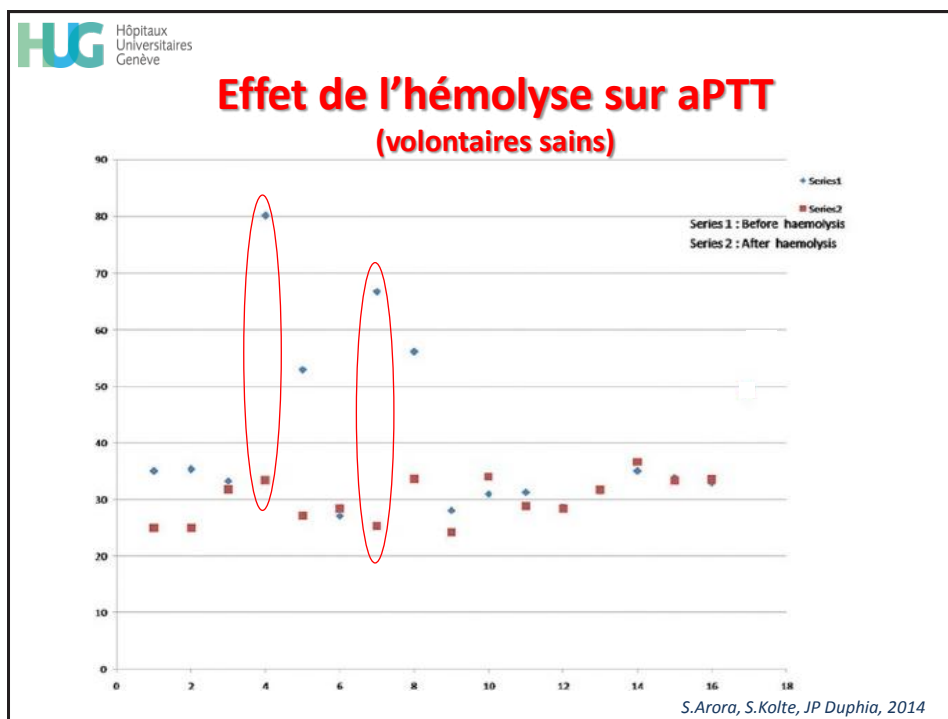
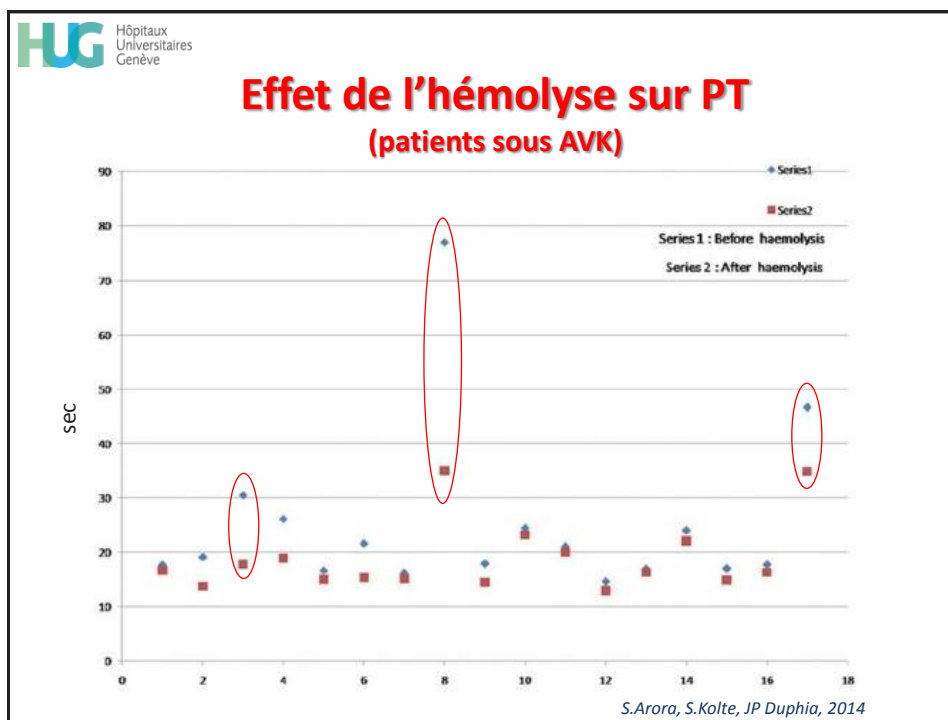


HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Causes d'hémolyse

patient	prélèvement	transport	processing
Anémie hémolytique	Diamètre de l'aiguille	Envoie sang total par poste	Durée avant centrifugation
Maladies Métaboliques	Antiseptique utilisé	Transport par pneumatique	Température de centrifugation
Valves Mécaniques	Prélèvement traumatique	Envoie sang total sur glace	Vitesse de centrifugation
Agents Infectieux	Transfer à partir d'une seringue	Durée de transport	Recentrifugation Aliquotage
Etc. etc	Etc. etc	Etc. etc	Etc. etc





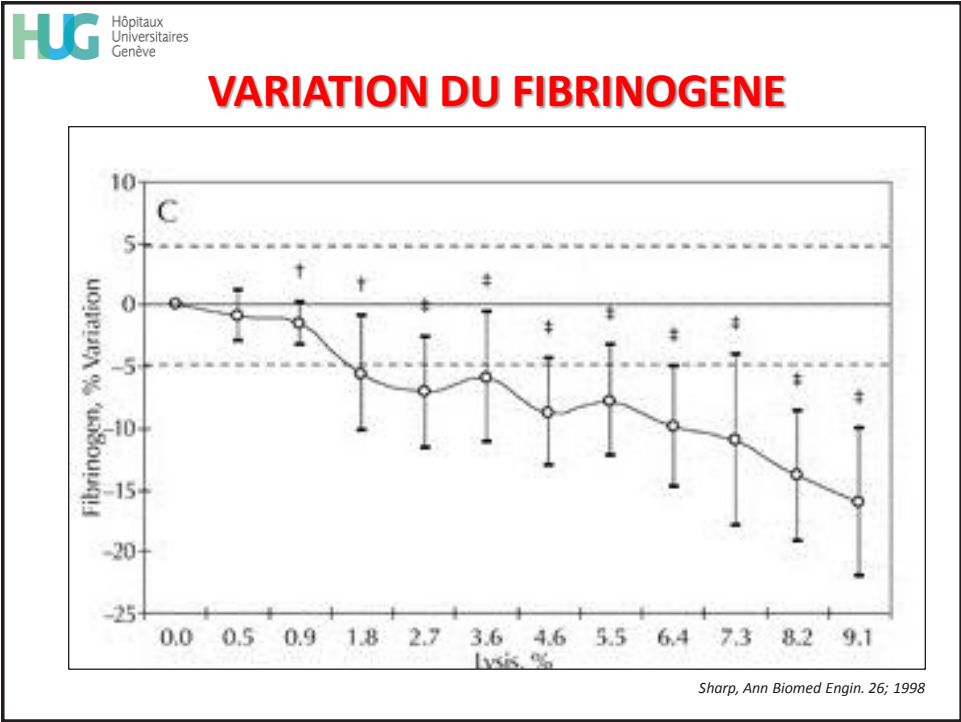
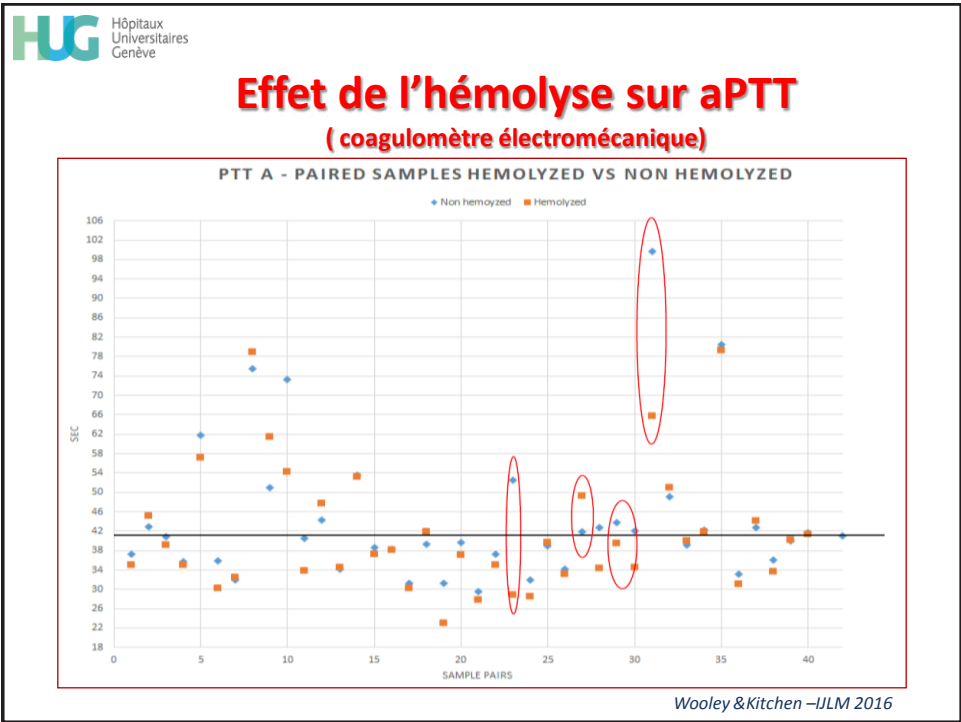
Erreurs fréquentes

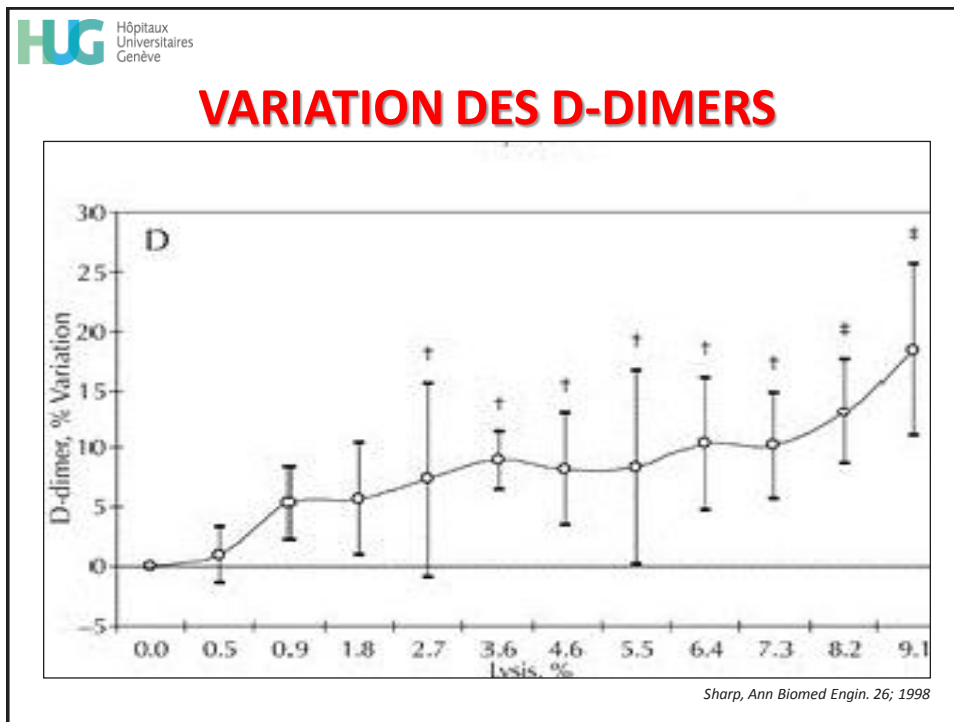


- Type de tube
- Rapport sang/anticoagulant (9/1) non respecté
- Echantillon coagulé ou activé
- Echantillon hémolysé
- Echantillon lipémique
- Echantillon ictérique
- Traitement pré-analytique de l'échantillon

Conclusions et recommandations

- Inutile de demander un nouveau prélèvement
- Seules les méthode optiques sont affectées si échantillon ictérique
- La lipémie affecte non seulement les méthodes optiques mais aussi certaines méthodes mécaniques (effet pro-coagulant des lipides)
- Les résultats vont être communiqués aux prescripteurs avec un commentaire d'avertissement





HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

Conclusions et recommandations

- L'hémolyse influence indiscutablement les résultats des tests de coagulation
- L'effet n'est pas toujours en relation avec le taux d'hémolyse
- L'hémolyse affecte non seulement les méthodes optiques mais aussi les méthodes mécaniques
- En fonction de la situation clinique et du degré d'urgence les résultats peuvent être communiqués aux prescripteurs avec un commentaire d'avertissement
- Un nouveau prélèvement va être demandé systématiquement (sauf si l'hémolyse est liée à une pathologie)

Erreurs fréquentes



- Type de tube
- Rapport sang/anticoagulant (9/1) non respecté
- Echantillon coagulé ou activé
- Echantillon hémolysé
- Echantillon lipémique
- Echantillon ictérique
- Traitement pré-analytique de l'échantillon

Centrifugation

- Centrifugation à température ambiante (centrifuge avec thermostat obligatoire)
- Vitesse 2000-2500g/10 min ou 1500g/15 min (le compte plaquettaire doit être $<10 \times 10^9/l$)
- Double centrifugation pour les tests affectés par la lyse des plaquettes (LA, HNF, rAPC) (si la vitesse choisie est 1500g/15 min)
- Double centrifugation avant congélation (si la vitesse choisie est 1500g/15 min)

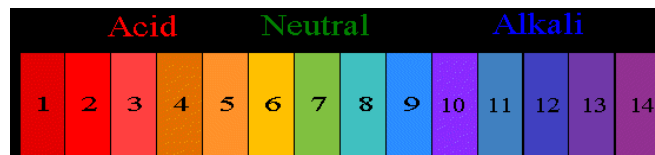
Effet du pH

Le citrate de sodium à un effet « tampon » (pH 7.3-7.45)

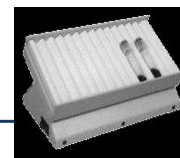
Le pH du sang complet est plus stable que celui du plasma (effet tampon de l'hémoglobine)

Les tubes de sang non fermés perdent du CO₂ (le pH augmente)

A pH élevé les temps aPTT et PT(Quick) se prolongent



Echantillons congelés



- **Décongélation rapide (max.10 min)**
à 37°C (bain marie)
- **Homogénéisation immédiate après décongélation**
(sans faire de mousse)


Remarques:

- Un temps de décongélation prolongé et les t°>37°C détruisent FV et FVIII
- Une décongélation lente à t° ambiante peut conduire à une réduction significative de protéines cryoprecipitables
(perte d'act. > perte d'ag : vWF, FVIII, Fibrinogène, FXIII)



**CLINICAL AND
LABORATORY
STANDARDS
INSTITUTE®**

Guides : CLSI
ou
guides locaux



HUG Hôpitaux
Universitaires
Genève

TESTS D'HEMOSTASE PROTOCOLE STANDARD

	Recommandé	Acceptable	Non-conforme
Taille de l'aiguille	19-22 G	23G pédiatrie	autres
Garrot	<1 min		>3 min
Ponction	Sang veineux éloigné de toute perfusion	Sang artériel/cathéter Après rejet de 5-10 ml	autres
Ordre de prélèvement	2-ème tube après tube sec sans activateur	1-er tube	Après tube sec avec activateur ou tube avec autre anticoagulant
Transport	18°C-22°C position verticale si possible		<4°C ou >30°C
Délai avant analyse	En fonction du paramètre analysé (cf. tableau stabilité)		
Centrifugation	2000-2500g 15 min	4500-11000g 2 min	<1500g /<10 min
Double CT	APL, TGT avant congélation		
T° centrifugation	18°C-22°C		CT sans thermostat
Conservation	-70°C	-20°C (<15 jours)	>-20°C
Décongélation	rapide à 37°C (<10')		T° ambiante ou >37°C

Glossaire

AINS = anti-inflammatoires non-stéroïde
aPTT = test de screening pour explorer la voie endogène de la coagulation
AOD = anticoagulants oraux directs
AT = antithrombine
D-D(i) = D-Dimères (produits de dégradation de la fibrine)
ELT = temps de lyse des euglobulines (marker d'hyper fibrinolyse)
Fbg = fibrinogène
FvW = facteur von Willebrand
F₁₊₂ = fragments 1 et 2 de la prothrombine (marker d'activation de la coagulation)
HIL = hémolyse, ictère, lipémie
HNF = héparine non-fractionnée
LA = anticoagulant de type lupique
PAI = inhibiteur de l'activateur du plasminogène (marker de fibrinolyse)
PC = protéine C (inhibiteur naturel de la coagulation)
PS = protéine S (inhibiteur naturel de la coagulation)
PT = temps de prothrombine (Quick); explore la voie exogène de la coagulation
rAPC = résidence à la PC activée (test du bilan de thrombophilie)
SF = sérum physiologique
TAT = complexe thrombine-antithrombine (marker d'activation de la coagulation)
tPA = activateur tissulaire de plasminogène (marker de fibrinolyse)
VAD = voie d'administration directe

Quiz

1. Les facteurs vitamine K dépendants sont...
2. Dans la maladie von Willebrand le taux du FVIII est généralement...
3. Le test d'exclusion d'une MTEV est
4. Le sérum ne contient pas de...
5. Le monitoring du ttt AVK se fait avec le test ...
Le résultat est exprimé en....
6. La stabilité du FV dans le plasma test est de 24h (vrais/faux)
7. Les HBPM prolongent le test aPTT (vrai/faux)
8. L'héparine est le... de l'antithrombine (AT).
9. Les tubes des patients sous HBPM peuvent être envoyés par pneumatique (vrais/faux)
10. Le dosage de l'apixaban est perturbé par la présence de HNF (vrais/faux)
11. Les patients avec une dysfibrinogénémie font des
 - hémorragies
 - thromboses
12. Les patients avec LA ont un temps aPTT souvent...
13. L'apixaban et le rivaroxaban sont des cofacteurs de l'AT (vrai/faux)
14. Le dabigatran a une action anti...
15. Un déficit en α_2 -antiplasmine fait
 - saigner
 - thromboser

Cas clinique 1a

Patient de 66 ans hospitalisé aux HUG

Pas de renseignements cliniques sur la requête

Q=59 % (N>70%)

PTT=38'' (N:25-37 '')

Tests supplémentaires?

Cas clinique 1b

Patient de 66 ans hospitalisé aux HUG

Pas de renseignements cliniques sur la requête

Q=59 % (N>70%)

PTT=38'' (N:25-37 '')

FV=90% (N>70%)

FVII+X=88% (N>70%)

Fib=11 g/L (N: 2-4 g/L)

**Est-ce que ces résultats sont cohérents ?
Avez-vous des propositions/commentaires?**

Cas clinique 1c

Patient de 66 ans hospitalisé aux HUG

Pas de renseignements cliniques sur la requête

Q=59 % (N>70%)

PTT=38'' (N:25-37 '')

FV=90% (N>70%)

FVII+X=88% (N>70%)

Fib=0.8 g/L (N: 2-4 g/L)

**Est-ce que ces résultats sont cohérents ?
Avez-vous des propositions/commentaires?**

Cas clinique 2

Patiante de 45 ans avec syndrome APL (anti-phospholipides)
(LA+++; ACL-IgG+; anti-b2GPI ++)

ttt AVK pour EP post TVP

Résultat : Q= 12%; INR= 6

(INR recommandé pour ttt efficace: 2.0-3.0)

La dose d'anticoagulant est juste/trop/pas assez?

Cas clinique 3

Patient de 72 ans ; soins intensifs

Pas de renseignements cliniques

Tube arrivé par pneumatique avec mention «T» (transporteur)

Résultat sur automate: PTT >160 sec; anti-Xa-HNF >1.2 UI/mL

Résultat rendu: non réalisé voir NC (erreur de transport)

Cette attitude est elle juste?

Cas clinique 4

Patient de 53 ans hospitalisé aux urgences

Pas de renseignements cliniques

Résultats:

PTT= 35.3 sec

anti-Xa HNF = 1.17 UI/mL

Tube arrivé par pneu malgré l'indication « T »

Résultat annulé; commentaire « transport inadéquat »

Etes vous d'accord avec cette démarche?

Cas clinique 5

Patient de 55 ans;
bilan préopératoire (hernie hiatale)
aPTT = 39'' (N: 25-37'') (résultat d'un laboratoire externe)

chez nous: Q = 90% (N>70%)
PTT = 39'' (N: 25-37'')
Fib = 2.6 g/l (N: 2-4 g/L)

Proposeriez-vous des examens supplémentaires?

Cas clinique 6

Patient de 85 ans
Hématome important au bras après traumatisme mineur

chez nous: Q = 90% (N>70%)
PTT = 56'' (N:25-37'')
Fib = 3.8 g/L (N: 2-4 g/L)

Proposeriez-vous des examens supplémentaires?

Cas clinique 7

Demande de dosage anti-Xa sans spécifications sur un prélèvement arrivé congelé

- pas de renseignements cliniques
- le médecin traitant est inatteignable
- patient de 58 ans connu dans notre fichier :
(traité l'an passé avec HBPM)

Feriez-vous un dosage HBPM?

Cas clinique 8

Demande HUG: dosage anti-Xa –HBPM chez une patiente de 76 ans

renseignements cliniques : traitement anticoagulant dose 7,5 mg/jour.

Résultat : anti-Xa-HBPM = 1.9 UI/ml

Est bien/trop/pas assez?

Cas clinique 9

**Patient de 84 ans hospitalisé aux HUG
Pas de renseignements cliniques**

**Résultats: PTT= 51.3 sec
anti-Xa HNF = 0.55 UI/mL**

**Le médecin prescripteur téléphone pour demander
d'ajouter le dosage anti-Xa HBPM.
Il veut savoir s'ils restent des traces de Claxane (HBPM)
arrêté il y a 6 heures.**

Quoi faire?

Cas clinique 10

**Patient de 72 ans hospitalisé aux HUG
Pas de renseignements cliniques**

Résultats: anti-Xa HBPM = 1.1 UI/mL

**Le médecin prescripteur téléphone pour demander
d'ajouter le dosage anti-Xa apixaban. Il veut savoir s'ils
restent des traces d'Eliquis arrêté il y a 12 heures.**

Quoi faire?

Cas clinique 11

Patiente de 35 ans traitée avec HBPM pendant grossesse en cours

Elle a eu une injection HBPM le matin et il fallait savoir si la dose du soir doit être maintenue/modifiée (en fonction des résultats)

Résultats:

PTT > 160 sec (incoagulable)

anti-Xa HBPM > 3.0 UI/mL

Explication possible de ces résultats?

Cas clinique 12

Patient de 52 ans hospitalisé aux SI; ttt avec argatroban (anti-IIa)

Résultats : Q = 23%

INR = 2.73

PTT = 75.7 sec

Fib = 1.8 g/L

Argatroban = 0.92 mg/L (0.37-1.5)

Est-ce que le prescripteur a oublié de signaler le ttt AVK ?

Cas clinique 13

**Patient de 63 ans sous rivaroxaban (depuis plusieurs jours)
et sous AVK (depuis 1 jour)**

**Résultats : *INR = 1.9 (ttt efficace: INR = 2.0-3.0)*
*aPTT = 37.3 sec. (N=25-37 sec)***

**Est une faute médicale de lui donner les deux
anticoagulants en même temps?**

Faut-il des informations ou des tests supplémentaires?

Cas clinique 14

**Patient de 63; pas de renseignements cliniques
Demande : bilan de thrombophilie
(AT, PC, PS, rAPC LA, ACL, b2GP1, FVLeiden, Mutation FII)**

Résultats: PC et PS abaissées; LA positif

Pathologie complexe?

Explication possible?

Partenaire de référence auprès des professionnels de santé, Siemens Healthineers permet à ses clients d'offrir des soins de qualité tout en réduisant les coûts, contribue à améliorer la prise en charge et l'expérience des patients et œuvre à la transition vers la médecine de précision et la digitalisation du secteur de la santé.

Près de 5 millions de patients à travers le monde bénéficient chaque jour des technologies innovantes et des services proposés par Siemens Healthineers dans les domaines de l'imagerie médicale diagnostique et interventionnelle, du diagnostic de laboratoire et de la

biologie moléculaire. L'entreprise développe également des services de santé numériques et des services dédiés aux établissements de santé.

Leader technologique dans le secteur médical, Siemens Healthineers peut se prévaloir de plus de 170 ans d'expérience et détient près de 18.000 brevets d'invention à l'échelle mondiale. Avec un effectif de près de 48.000 salariés répartis dans 75 pays, l'entreprise entend poursuivre sur la voie de l'innovation afin de façonner le secteur de la santé de demain.

Référent

Oana Bulla

Biologiste responsable HUG

Organisation des événements

Martine Bise

Senior Sales Diagnostics

Contact

Siemens Healthcare SA
5, avenue des Baumettes
1020 Renens
Phone: +41 581 99 11 22
siemens-healthineers.ch/fr