HEMOSTASE EN DELOCALISE

Dominique Lasne

- Liens d’intérêt
  - Consultant/formation en 2017 : Roche Diagnostics

EBMD : cadre règlementaire

- **Définition – NF EN ISO 22 870**

Examen réalisé à proximité du patient ou à l'endroit où il se trouve, dont le résultat peut entrainer une éventuelle modification des soins prodigués au patient

Mise en place d'un projet d'EBMD (norme 22870/15189)

QUI

- Décisions du comité d'encadrement des EBMD de l'établissement (analyse médico-économique)
- Implantation : biologiste(s) et équipe clinique

ETAPES

- Evaluation des besoins cliniques (délais, prélèvements non invasifs)
- Définition des besoins : quelle précision ?
- Choix des appareils : critères cliniques, analytiques, connectiques

Pg qualité

Définir les responsabilités (gestion des stocks, maintenance, procédures dégradées…)

Contrôles de qualité...

Former et habiliter les utilisateurs

BIOLOGISTE

HÉMOSTASE EN DÉLOCALISÉ

Volume 70, Hors série n°1, Février 2012 - Recommandations pour l'Accréditation des laboratoires de biologie médicale - Volume 2

Qualité-Accréditation

Ann Biol Clin 2015 ; 73 (2) : 225-54

Recommandations pour l'accréditation de l'*Activated clotting time* (ACT) pour la surveillance de l'anticoagulation par l'héparine non fractionnée selon la norme EN ISO 22870

Guidelines for certification of Activated clotting time (ACT) according to the EN ISO 22870 standards

Article original

Ann Biol Clin 2018 ; 76 (3) : 271-99

Recommandations pour l'accréditation de l'*International normalized ratio* (INR) pour la surveillance des traitements par antivitamine K en biologie délocalisée selon la norme EN ISO 22870

Guidelines for certification of International Normalized Ratio (INR) for vitamin K antagonists monitoring according to the EN ISO 22870 standards

Recommandations Ddimères EBMD en cours

EBMD – Analyses dérogatoires

5 août 2016 JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Texte 47 sur 167

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques

NOR : *AFSP1622324A*

EBMD ≠ TROD*

EBMD = examen de biologie médicale délocalisé

TROD = test d'orientation diagnostique

HÉMOSTASE EN DÉLOCALISÉ

cofrac

Portées-types d'accréditation

SH INF 50 - Révision 07

Code	Nature de l'échantillon biologique/de la région anatomique	Nature de l'examen/analyse	Principe de la méthode	Référence de la méthode	Remarques (Limitations, paramètres critiques, …)
BM CB04	Liquides biologiques d'origine humaine	Détermination des paramètres d'Hémostase Type de paramètres : TP (INR), TCA, ACT, Tests viscoélastiques	- Chronométrie, Chromogénie, Turbidimétrie, - Néphélémétrie, - Immunoturbidimétrie, - Immuno-enzymatique, ELISA, - Electrochimie - Thromboelastographie, Sonorhémométrie - Impédence - Photométrie	Méthodes reconnues (A)	Examens de Biologie Médicale Délocalisée (EBMD) NF EN ISO 22870 Site(s) et Pôle(s) clinique(s) à préciser #
BM CB08	Liquides biologiques d'origine humaine	Détermination des paramètres d'Hémostase Type de paramètres : TP (INR), TCA, ACT, Tests viscoélastiques	Tests unitaires simples	Méthodes reconnues (A)	Bandelettes, supports solides, lecteurs automatisés #

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 8 mars 2021 fixant les examens représentatifs et les compétences associées pour l'accréditation des lignes de portée des examens de biologie médicale

NOR : *SSAP2107482A*

Le ministre des solidarités et de la santé,

BM CB04	Un ER de biologie délocalisée de la sous-famille CB ER exemplaire de la phase pré-analytique et de la phase post-analytique

« Un examen de biologie médicale délocalisée réalisé dans plusieurs sites hospitaliers ou pôles cliniques peut être considéré comme représentatif d'une ligne de portée pour l'ensemble des sites et des pôles cliniques s'il repose sur une procédure et une validation de méthodes uniques et communes à l'ensemble de ces sites et de ces pôles cliniques. »

EBMD en hémostase - particularités

- Spécificités pré-analytiques et complexité analytique
- Certains examens d'EBMD n'ont pas d'équivalents au laboratoire (ACT, tests viscoelastiques)
- Certains EBMD permettent l'évaluation d'étapes de l'hémostase non explorées par les techniques usuelles (fibrinolyse, fermeté du caillot, qualité des plaquettes)

Activated Clotting Time

- **Justification du besoin sans équivoque en chirurgie cardiaque avec CEC et en cardiologie interventionnelle**
  - CEC : HNF 300 à 500 UI/Kg –

    ACT Kaolin > 480 sec

  EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmmonary bypass in adult cardiac surgery. BJA 2019

Recommendations for periprocedural anticoagulation management

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Heparin management			
ACT above 480 s during CPB should be considered in CPB with uncoated equipment and cardiotomy suction. The required target ACT is dependent on the type of equipment used.	IIa	C	

  - Ablation de FA ACT ≥ 300 sec

  HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation pf atrial fibrilation. Heart rythm 2017

Activated Clotting Time

- **Recommandations du GFHT**

Recommandations pour l'accréditation de l'Activated Clotting Time (ACT) pour la surveillance de l'anticoagulation par l'héparine non fractionnée selon la norme EN ISO 22870. Lasne et al, Ann Biol Clin 2015 ; 73 (2) : 225-54).

- **Différents analyseurs non interchangeables**

Gamme Hemochron/Accriva ; HMS Plus/Medtronic ; I-Stat/Abbott ...

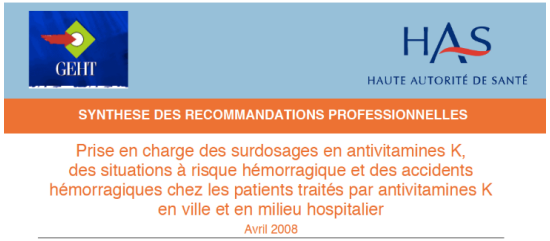
- **Pas d'équvalent au laboratoire**
- **CIQ liquides proposés par le fabricant**
- **EEQ : UK-NEQAS**
- **PAS DE COTATION**

TP/INR

➢ INR EBMD chez les patients sous AVK

- Surdosage aux AVK : délai < 30 min si hémorragie grave
- Avant un acte invasif

- Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, <u>pouvant être réalisés sans interrompre les AVK -</u>INR entre 2 et 3 <u>à contrôler avant le geste</u>
- Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie). Mesurer l'INR la veille de l'intervention
  - Surveillance de l'INR en cas de capital veineux fragile (pédiatrie/gériatrie)


GEHT

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier

Avril 2008

TP/INR

- **TQ pour guider la transfusion au bloc opératoire en cas de coagulopathie**
  - Utiles dans des algorithmes *(Samama CM & Ozier Y. Vox Sanguinis 2003;84:251-255)*
  - Expression des résultats en TQ/TP/INR *(Toulon et al, Thromb Haemost 2009)*
  - Recommandations européennes de la prise en charge du saignement et de la coagulopathie dans le trauma *(Spahn et al. Critical Care 2019)*

TP/INR

- **Différents analyseurs**

Fournisseur	Roche Diagnostics®	Roche Diagnostics®	Siemens®	Abbott®	Gamida®/Werfen	ALERE®
	Automate mono-paramétrique (TQ, INR)	Automate multi-paramétrique	Automate mono-paramétrique (TQ, INR)	Automate multiparamétrique	Automate multiparamétrique	Automate mono-paramétrique (TQ, INR)
Modèle	CoaguChek® XS Plus CoaguChek® XS Pro	CoaguChek Pro II	Xprecia®Stride Coagulation Analyser	i-STAT®	Hemochron Signature Elite®	INRatio® 2

- **Mode de détection de la génération de thrombine variable : sensibilité au fibrinogène variable**

Brionne-François M, et al. Ann Biol Clin 2018; 76(3):271-299

aPTT (TCA)

- Bien connu au laboratoire
- Non spécifique des déficits en facteur exposant à un risque hémorragique
- Pas d'étude permettant de valider son utilisation en EBMD pour le dépistage des coagulopathies au BO

DDimères

- Enquête du GFHT Ddimères en 2013 : pas de besoin en EBMD
- Nouvelle enquête en 2020 (CFH Lyon 2021) : rédaction en cours de propositions pour l'accréditation des Ddimères (Pr Laurent Macchi et Dr Francois Grand – CHU Poitiers)
- Problème des seuils à valider

Tests viscoélastiques

- Tests viscoélastiques : évaluent les propriétés visqueuses et élastiques du sang pendant les différentes phases de la coagulation et au delà
- Evaluation « globale » de l'hémostase
- Le plus souvent test sur sang anticoagulé par du citrate de sodium
- Le plus souvent réalisé en biologie délocalisée. Organisation « mixte » dans certains centres

Initiation du caillot ou “clotting time”: activation de la coagulation, début de formation du caillot

Cinétique: temps pour atteindre une amplitude donnée (20 mm) (taille de caillot)

α: vitesse de formation du caillot, reflet de la génération de fibrine et de sa stabilisation

Force du caillot: force maximale du caillot (plaquettes et fibrinogène), fonction des propriétés dynamiques maximales de l’interaction fibrinogène-plaquettes via les récepteurs GPIIb/IIIa

Stabilité du caillot: pourcentage de réduction de l’amplitude entre l’amplitude maximale et l’amplitude à un temps X min. Reflet de la fibrinolyse

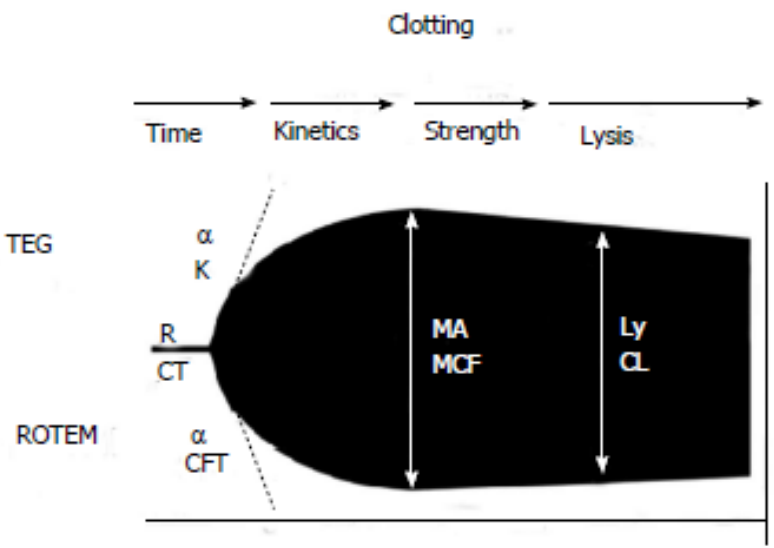
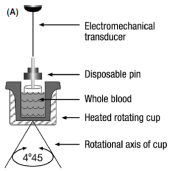


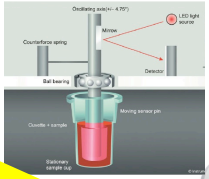
Figure 1 Standard tracing of viscoelastic tests - thromboelastography/ rotational thromboelastometry. TEG: Thromboelastography; ROTEM: Rotational thromboelastometry; MA: Maximum amplitude; MCF: Maximum clot firmness; R: Reaction time; CT: Clotting time; CFT: Clot formation time.

Les Biologistes Médicaux
BIO MED 2021
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

ANALYSEURS NON INTERCHANGEABLES

Hae	TEG6s onetics	ROTEM delta Werfen	ROTEM sigma Werfen	Quantra Stago





-Tige métallique plongée dans une cuvette contenant le ST qui oscille toutes les 5 sec.

-TEG kaolin, rapid TEG (r-TEG), Fibrinogène fonctionnel (TEG-FF)

-Etapes critiques de pipetage

-formation du caillot mesurée par méthode de résonance

-TEG Kaolin, Kaolin heparinase, r-TEG, TEGFF

-Cartouches prêtes à l'emploi. Système fermé.

Tige métallique e… d'oscillation toutes les … une cuvette contenant le ST.

-NATEM (Ca^{2+}), EXTEM, INTEM, FIBTEM, HEPTEM, APTEM

-Etapes critiques de pipetage

-2 types de cartou… FIBTEM, EXTEM, INTEM, APTEM FIBTEM, EXTEM, INTEM, HEPTEM

-Cartouches prêtes à l'emploi. Système fermé.

-Elasticité du caillot mesurée par US …nance)

thr… …mab

-Système…

Place des tests viscoélastiques

- Chirurgie cardiaque: littérature en faveur de son utilisation

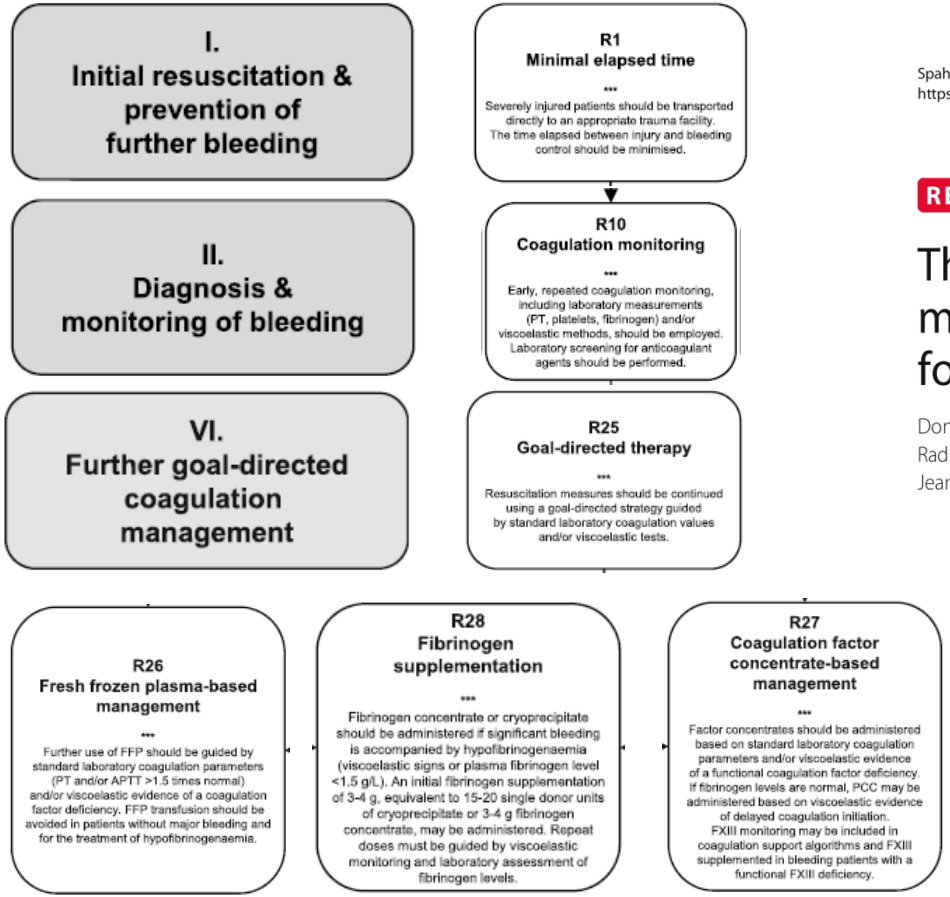
  Wikkelsø Cochrane 2016, Karkouti Circulation 2016

  IMOTEC en cours en France
- Chirurgie de transplantation hépatique

  Wang Liver Transpl 2012, Roullet Liver Transpl 2015, Tafur Br J Anaesth 2016
- Chirurgie hémorragique autre : de plus en plus d'études, tri à faire dans la méthodologie
- Hémorragie du post partum *Alyson ELS et J Clin Med 2021*

Roullet S et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? Anaesth Crit Care Pain Med 2019;38(5):539-548.

HÉMOSTASE EN DÉLOCALISÉ



2019

Spahn *et al. Critical Care* (2019) 23:98
https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3

Critical Care

RESEARCH Open Access

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition

Donat R. Spahn[1], Bertil Bouillon[2], Vladimir Cerny[3,4,5,6], Jacques Duranteau[7], Daniela Filipescu[8], Beverley J. Hunt[9], Radko Komadina[10], Marc Maegele[11], Giuseppe Nardi[12], Louis Riddez[13], Charles-Marc Samama[14], Jean-Louis Vincent[15] and Rolf Rossaint[16*]

Diagnostic plus précoce ?
Thérapeutiques plus précoces ?
Thérapeutiques ciblées ?
Surveillance des thérapeutiques ?
Surveillance du profil hémostatique ?

Place des tests viscoélastiques

- Intérêt théorique évident :
  - Diagnostic précoce, instauration du traitement plus rapide
  - Thérapeutiques ciblées
  - Suivi thérapeutique

- En pratique :
  - **Toujours les intégrer dans des algorithmes de transfusion**
  - Intérêt de l'évolution des profils
  - Etudes complémentaires nécessaires
  - Outils, diagnostique et de suivi, supplémentaires à confronter

Dosage des AOD

2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants

Jonathan Douxfils[1,2] Dorothy M. Adcock[3] Shannon M. Bates[4] Emmanuel J. Favaloro[5] Isabelle Gouin-Thibault[6] Cecilia Guillermo[7] Yohko Kawai[8] Edelgard Lindhoff-Last[9] Steve Kitchen[10] Robert C. Gosselin[11]

Thromb. & Haemost. 2021

Consensus Recommendations

- *Tests and technologies of various POCT devices may provide totally different type of results.*
- *Global coagulation POCT like SAWs and thromboelastometry are promising for identifying the drug on board, but their usefulness to evaluate the degree of anticoagulation is still unclear and further investigations are warranted.*
- *Rapid urine testing may rapidly identify the DOAC type taken, which may assist clinical decision-making.*
- *DBS and VAMS technology may be of interest to perform pharmacokinetic investigations without suffering from geographical limitations and rapid access to specialized laboratories.*

EBMD des fonctions plaquettaires

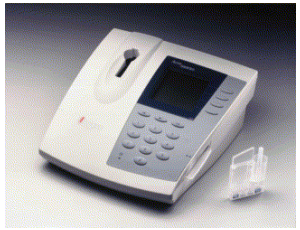
- **Justification en EBMD**
  - Etude des fonctions plaquettaires chez les patients sous antiplaquettaires
    - Evaluation le risque hémorragique ou thrombotique des patients sous agent anti-plaquettaire (HPR, LPR)
    - Guider le traitement par AAP
    - Déterminer le délai de la chirurgie après arrêt des AAP
  - Etude de la dysfonction plaquettaire en peri-opératoire : prédiction du risque hémorragique

EBMD des fonctions plaquettaires

- Tous ne mesurent pas la même chose (expression des résultats variables)
- Pb des valeurs de référence et des seuils
- Influence majeure du pré-analytique
- Absence de contrôles de qualité
- Besoin en cardiologie : multiplication des tests proposés. Absence de recommandations internationales
- Méthode de référence : agrégométrie optique en plasma riche en plaquette
  - Etude des thrombopathies héréditaires ou acquises
  - Non recommandée par l'ISTH pour la surveillance des antiplaquettaires en routine *(M. Cattaneo et al, JTH, 2013)*

HÉMOSTASE EN DÉLOCALISÉ

Verify now



- Principe : turbidimétrie
- Billes recouvertes de FBG
- 3 cartouches : évaluation inhibition par **aspirine, antiP2Y12, anti-GPIIbIIIa**
-Performances analytiques satisfaisantes + CIQ
-bonne corrélation avec les méthodes d'agregation plq
- Etudes en cardiologie interventionnelle

Multiplate

- impédance électrique
- Evaluation évaluation inhibition par **aspirine, antiP2Y12, anti-GPIIbIIIa**
-Performances analytiques satisfaisantes
-Pvt sur citrate ou hirudine
-pas de CIQ
-bonne corrélation avec les méthodes d'agrégation plq
--pipetage nécessaire

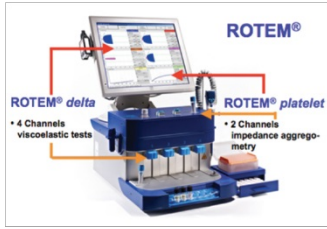
PFA 200

- Mesure d'un temps d'occlusion plaquettaire
Evaluation inhibition par **aspirine, et antiP2Y12**
-performances analytique variables
-pas de CIQ
-pipetage nécessaire

TEG Platelet Mapping

- TVE
- Evaluation évaluation **inhibition par aspirine, et antiP2Y12**
-performances analytique mauvaises
-pas de CIQ

ROTEM platelet



- Mesure de l'agrégation par impédance électrique
-Peu d'étude
-Pipetage nécessaire
-Pas de CIQ

Karon et al, Clinical chemistry , 2014

17 études, 20839 patients, monitoring des fonctions plq dans les 30 jours (Aradi et al, European Heart Journal, 2015)

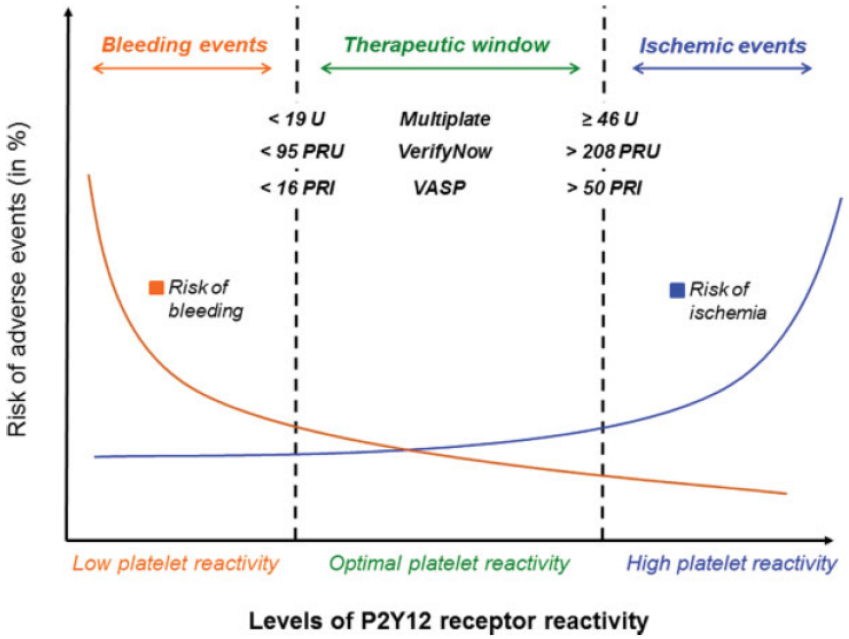


Fig. 1 Therapeutic window concept of platelet reactivity. Proposed cutoff values for different platelet function tests from the large meta-analysis on bleeding and stent thrombosis published in 2015.[17] Abbreviations: PRI, platelet reactivity index; PRU, $P2Y_{12}$ reaction units; U, units; VASP, vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation.

Gross et al, Semin Thromb Hemost , 2016

Journal of Thrombosis and Haemostasis, **16**: 2341–2346 DOI: 10.1111/jth.14282

2018

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Laboratory monitoring of $P2Y_{12}$ inhibitors: communication from the SSC of the ISTH

A. L. FRELINGER III,*† C. GACHET,‡ A. D. MUMFORD,§ P. NORIS,¶ D. MEZZANO,** P. HARRISON†† and P. GRESELE‡‡ FOR THE SUBCOMMITTEE ON PLATELET PHYSIOLOGY

*Center for Platelet Research Studies, Division of Hematology/Oncology, Boston Children's Hospital, Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center; †Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ‡UMR-S1255 INSERM, Université de Strasbourg, Etablissement Français du Sang-Grand Est, Strasbourg, France; §School of Clinical Sciences, University of Bristol, Bristol, UK; ¶Department of Internal Medicine, University of Pavia-IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy; **School of Medicine, P. Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ††Institute of Inflammation and Ageing, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK; and ‡‡Department of Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

- Nombreuses études randomisées : résultats contradictoires
- L'utilisation d'un test pour ajuster la dose ou la durée du traitement, n'est pas recommandée avec un grade IIb
- Le monitoring des anti P2Y12 peut être utile
  - pour évaluer le risque hémorragique ou thrombotique en cas de bitherapie prolongée
  - pour raccourcir la fenêtre thérapeutique avant une chirurgie, (grade IIa).

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 55 (2019) 4–90
doi:10.1093/ejcts/ezy289 Advance Access publication 27 August 2018

2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)

UPGRADES
For PCI of bifurcation lesions, stent implantation in the main vessel only, followed by provisional balloon angioplasty with or without stenting of the side branch
Immediate coronary angiography and revascularization, if appropriate, in survivors of out-of-hospital cardiac arrest and an ECG consistent with STEMI
Assess all patients for the risk of contrast-induced nephropathy
OCT for stent optimization

DOWNGRADES
Distal protection devices for PCI of SVG lesions
Bivalirudin for PCI in NSTE-ACS
Bivalirudin for PCI in STEMI
PCI for MVD with diabetes and SYNTAX score <23
Platelet function testing to guide antiplatelet therapy interruption in patients undergoing cardiac surgery
EuroSCORE II to assess in-hospital mortality after CABG

	Class I		Class IIa
	Class IIb		Class III

The figure does not show changes compared with the 2014 version of the Myocardial Revascularization Guidelines that were due to updates for consistency with other ESC Guidelines published since 2014.

CABG = coronary artery bypass grafting; MVD = multivessel coronary artery disease; NSTE-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndromes; OCT = optical coherence tomography; PCI = percutaneous coronary interventions; STEMI = ST-elevation myocardial infarction, SVG = saphenous vein grafts;

In summary, neither PF testing nor genetic testing can be recommended on a routine basis for tailoring and escalating DAPT after stenting in all PCI-treated patients. Testing may be considered to: (i) de-escalate DAPT treatment, (ii) test the compliance to treatment, or (iii) obtain prognostic information on the individual patient for the time period after PCI.

EBMD des fonctions plaquettaires

- Importance du préanalytique (anticoagulant ?)
- Littérature importante en cardiologie interventionnelle mais pas de consensus sur les seuils
- Intérêt du Multipate et du ROTEM Platelet en pre ou per opératoire à suivre
- Formation et habilitation du personnel essentielles (problématique pour certains tests).

CONCLUSION

- Bien validé pour l'INR pour les patients sous AVK.
- Guide de la transfusion au BO : biais acceptables pour le TP, mais pas pour l'aPTT.
- Tests viscoelastiques : études indispensables
- Adapter les algorithmes transfusionnels aux dispositifs utilisés
- Offre de plus en plus variée
- Évaluation de l'intérêt médical et médico-économique parfois complexe
- Importance de la connectique (nouvelles générations d'appareils)
- Nouvelle activité pour les biologistes
- Absence de cotation