



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

BIOLOGIE DES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE

TOME I : TEMPS DE SAIGNEMENT (ÉPREUVE DE DUKE ET TESTS D'IVY)

Juillet 2011

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport d'évaluation est téléchargeable sur

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce rapport a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **juillet 2011**.

© Haute Autorité de Santé – **2011**.

Cette évaluation, de dix actes de biologie mesurant les anomalies de l'hémostase, a donné lieu à la rédaction de sept documents :

Temps de saignement (épreuve de DUKE et tests d'IVY)	TOME I
Temps de thrombine et correction du temps de thrombine	TOME II
Test photométrique d'agrégation plaquettaire	TOME III
Recherche d'anticorps antifacteur 4 plaquettaire dans le cadre d'une thrombopénie induite par l'héparine	TOME IV
Recherche et titrage d'inhibiteur contre les facteurs antihémophiliques	TOME V
Détection d'un anticoagulant de type lupique	TOME VI
Recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (FV de Leiden) et de la mutation G20210A du gène du facteur II	TOME VII

Le présent document est consacré à l'évaluation du temps de saignement.

ÉQUIPE

Ce document a été réalisé par M^{me} le D^r Aurélie PACULL, docteur en pharmacie, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels, avec l'orientation de M. le D^r Denis Jean DAVID, docteur ès sciences, adjoint au chef de service, et de M^{me} le D^r Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service.

M^{me} le P^r Marie-Christine BENE, membre de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, a été le membre référent de cette évaluation.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Renée CARDOSO, avec l'orientation de M^{me} Christine DEVAUD, adjoint au chef de service, et de M^{me} le D^r Frédérique PAGES, docteur ès sciences, chef de service.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par M^{me} Stéphanie BANKOUSSOU.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

TABLE DES MATIÈRES

ÉQUIPE	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION « BIOLOGIE DES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE : TEMPS DE SAIGNEMENT »	10
INTRODUCTION	12
MÉTHODE D'ÉVALUATION	13
I. Recherche documentaire	13
I.1 Méthode	13
I.2 Résultats	14
II. Sélection des documents identifiés	14
II.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique	14
II.2 Sélection des documents analysés dans ce rapport : critères de sélection et résultats	14
III. Experts reLecteurs	15
CONTEXTE	16
I. Technique	16
II. Circonstances de prescription	16
III. Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance Maladie	16
IV. Identification dans les nomenclatures étrangères	17
RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION	18
I. Analyse de la littérature	18
I.1 Littérature analysée	18
I.2 Résultats de l'analyse de la littérature relatifs à l'intérêt diagnostique de la technique	20
I.3 Sécurité et complication de l'acte	23
I.4 Technique de substitution	23
II. Commentaires des experts relecteurs	26
CONCLUSION	27
ANNEXES	28
I. Méthode générale d'élaboration d'un rapport d'évaluation d'une technologie de santé	28
II. Méthode d'élaboration de l'Argumentaire de la CNAMTS	29
II.1 Actes inscrits à la NABM	29
II.2 Actes non inscrits à la NABM	29
II.3 Constitution d'un dossier de saisine de la HAS en vue d'inscription/modification/suppression d'un acte à la NABM – Données à fournir	29
III. ARGUMENTAIRE DE LA CNAMTS – Février 2010	31
IV. Recherche documentaire de la HAS	34
IV.1 Bases de données bibliographiques	34
IV.2 Sites consultés (pour l'ensemble de la demande d'évaluation)	35
IV.3 Veille	37
V. EXPERTS RELECTEURS	37
RÉFÉRENCES	38

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP	: Médicament antiagrégant plaquettaire
ACC	: <i>American College of Cardiology</i>
ACCF	: <i>American College of Cardiology Foundation</i>
ACCP	: <i>American College of Chest Physicians</i>
aCL	: Anticorps anticardiolipide
ACOG	: <i>American College of Obstetrics and Gynecology</i>
AICE	: <i>Italian Association of haemophilia centers</i>
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AFSSaPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AHRQ	: <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AL	: Anticoagulant lupique
AHA	: <i>American Heart Association</i>
AHCDC	: <i>Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada</i>
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
Anti- β 2GP1	: Anticorps anti- β 2glycoprotéine 1
aPL	: Anticorps antiphospholipides
ASH	: <i>American Society of Hematology</i>
AVK	: Antivitamines K
BCSH	: <i>British Committee for Standards in Haematology</i>
BSH	: <i>British Society of Haematology</i>
CAP	: <i>College of American Pathologists</i>
CHAP	: Commission de hiérarchisation des actes et prestations
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CLSI	: <i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
CHU	: Centre hospitalier universitaire

CNAMTS	: Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CRPP	: Centre de référence des pathologies plaquettaires
dRVVT	: Temps de venin vipère Russel dilué
ELISA	: <i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>
EP	: Embolie pulmonaire
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
FII	: Facteur II
F4P/PF4	: Facteur 4 plaquettaire/ <i>Platelet Factor 4</i>
FV	: Facteur V
FVL	: Facteur V de Leiden
FAH	: Facteur antihémophilique
FBR	: Facteur biologique de risque
GEHT	: Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HELLP	: <i>Hemolysis Elavated Liver Enzymes and Low Platelets</i>
HIPA	: Test d'activation plaquettaire induite par l'héparine
HMZ	: Homozygote
HNF	: Héparine non fractionnée
HTZ	: Hétérozygote
Ig	: Immunoglobuline
ISTH	: <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
ITI	: Induction d'une tolérance immune
JCPA	: Journée cumulée en présence d'antigène
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
NA	: Non applicable
NABM	: Nomenclature des actes de biologie médicale
NASCOLA	: <i>North American Specialized Coagulation Laboratory Association</i>

NHLBI	: <i>National Heart Lung and Blood Institute</i>
NP	: Numération plaquettaire
NR	: Non renseigné
QMP-LS	: <i>Quality management Program-Laboratory Service</i>
PCa	: Protéine C activée
PCI	: Angiographie coronaire percutanée (<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PCS	: <i>Polish Cardiac Society</i>
PDF	: Produit de dégradation du fibrinogène
PL	: Phospholipides
PPP	: Plasma pauvre en plaquettes
PRP	: Plasma riche en plaquettes
RCP	: Recommandations pour la pratique clinique
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>
RPCa	: Résistance à la protéine C activée
SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
SCAI	: <i>Society for Cardiovascular Angiography and Intervention</i>
SFAR	: Société française de réanimation
SFH	: Société française d'hématologie
SFMV	: Société française de médecine vasculaire
SISIT	: <i>Italian Society for Thrombosis and Haemostasis</i>
SRA	: Test de libération de sérotonine radiomarquée
SSC	: <i>Scientific and Standardization Committee</i>
TCA	: Temps de céphaline + activateur
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine
TQ	: Temps de quick
TS	: Temps de saignement

TT	: Temps de thrombine
TVP	: Thrombose veineuse profonde
UB	: Unité Bethesda
UKHCDO	: <i>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization</i>
UNCAM	: Union nationale des caisses d'assurance maladie
VWD	: Maladie de Willebrand (<i>Von Willebrand Disease</i>)
VWF	: Facteur Willebrand (<i>Von Willebrand Factor</i>)

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION « BIOLOGIE DES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE : TEMPS DE SAIGNEMENT »

L'hémostase constitue l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies par réparation de la brèche vasculaire.

La CNAMTS a saisi la HAS pour évaluer l'intérêt de différents tests biologiques des anomalies de l'hémostase, en vue de l'actualisation du chapitre de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), regroupant les actes de biologie médicale consacré à mesurer les anomalies de l'hémostase (sous-chapitre 5-02). Ces tests sont : le temps de saignement (épreuve de Duke, test d'Ivy incision ou test d'Ivy 3 points), le temps de thrombine et la correction du temps de thrombine, le test photométrique d'agrégation plaquettaire, la recherche d'anticorps antifacteur 4 plaquettaire, dans le cadre d'une suspicion de thrombopénie induite par l'héparine de type II, la recherche et le titrage d'inhibiteur contre les facteurs antihémophiles, la recherche et l'identification d'un anticoagulant de type lupique, la recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur de Leiden) et de la mutation G20210A du gène du facteur II, dans le cadre de la recherche de facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.

Cette évaluation est fondée sur l'analyse critique de la littérature réalisée par la Haute Autorité de Santé, et relue par des experts en hémostase. Elle prend également en compte les arguments d'un groupe d'experts réunis par la CNAMTS et sur lesquels la CNAMTS a fondé sa saisine.

Ce document présente l'évaluation du temps de saignement : épreuve de Duke, test d'Ivy incision ou test d'Ivy 3 points.

Le temps de saignement (TS), acte inscrit à la NABM, est un test global explorant l'hémostase primaire *in vivo*, qui consiste à mesurer le temps nécessaire à l'arrêt du saignement après incision superficielle de la peau du patient.

Historiquement, le TS était utilisé pour le bilan de l'hémostase préopératoire ainsi que pour l'exploration d'un syndrome hémorragique.

L'évaluation de cet acte est fondée sur l'analyse critique de la littérature constituée de 14 documents comprenant 10 recommandations, une étude sur l'utilité diagnostique du test, un document de prise de position¹ et 2 revues systématiques, ainsi que la relecture de 3 experts en hémostase.

Au total, il s'avère que le TS n'est pas ou peu reproductible, avec une sensibilité et une spécificité mauvaises, ainsi qu'un manque de prédictivité. Le TS est un geste invasif pouvant laisser des cicatrices. Le TS n'est pas considéré comme approprié pour l'exploration de l'hémostase primaire.

Il existe des techniques de substitution :

- « exploration de l'hémostase préopératoire » pour l'évaluation préopératoire du risque hémorragique, acte déjà inscrit à la NABM ;
- « mesure du facteur Willebrand », « dosage de l'activité de la ristocétine » et « mesure du facteur VIII » pour le diagnostic de la maladie de Willebrand, actes déjà inscrits à la NABM ;
- « test photométrique d'agrégation plaquettaire » pour l'évaluation des troubles de la fonction plaquettaire, acte qui n'est à ce jour pas inscrit à la NABM, mais fait l'objet d'un rapport d'évaluation HAS.

¹ Document de prise de position de « *position paper* ».

En conclusion, en se fondant sur la littérature identifiée et analysée, le TS n'est d'une part préconisé ni pour l'évaluation préopératoire du risque hémorragique, ni pour le diagnostic de la maladie de Willebrand et, d'autre part, n'a plus sa place dans la stratégie diagnostique. Il existe des actes de substitution déjà inscrits à la NABM.

Il est donc estimé que le TS apparaît comme un acte obsolète à ne plus réaliser en pratique courante.

INTRODUCTION

L'hémostase constitue l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies par réparation de la brèche vasculaire.

L'hémostase est constituée de *l'hémostase primaire* conduisant au thrombus plaquettaire, de *l'hémostase secondaire* ou coagulation plasmatique qui consolide le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau de fibrine et de la *fibrinolyse*, qui conduit à la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire.

Les pathologies de l'hémostase sont nombreuses et peuvent toucher l'hémostase primaire (anomalies plaquettaires : thrombopénies acquises centrales ou périphériques, thrombopénies constitutionnelles, thrombopathies, anomalies plasmatiques constitutionnelles ou acquises) ou la coagulation (hémophilies, déficit en facteur de la coagulation, etc.).

L'étude de l'hémostase est donc extrêmement importante en clinique. Elle peut relever de l'urgence ou faire appel à des investigations sophistiquées en cas de diagnostic complexe. Les tests d'hémostase sont utilisés pour le diagnostic étiologique d'un syndrome hémorragique, afin d'essayer d'évaluer un risque hémorragique avant une intervention chirurgicale, ainsi que dans le cadre de thromboses à répétition, pour déterminer la cause de ces maladies invalidantes et graves, puisque certaines peuvent entraîner la mort par embolie pulmonaire.

L'étude biologique de l'hémostase fait appel à des tests, dits de première intention, comme le temps de Céphaline + activateur ou TCA et le temps de Quick ou TQ ainsi que la numération plaquettaire (NP), et en fonction du contexte clinique et des résultats obtenus, à des tests complémentaires et/ou à des dosages spécifiques (1).

Les tests réalisés sont des actes de biologie médicale qui doivent être mis au point et exécutés dans le respect des règles générales qui régissent ces analyses (GBEA).

La CNAMTS a saisi la HAS pour évaluer l'intérêt de différents tests biologiques des anomalies de l'hémostase, en vue de l'actualisation du chapitre de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) regroupant les actes de biologie médicale consacrés à mesurer les anomalies de l'hémostase (sous-chapitre 5-02). Ces tests sont : le temps de saignement (épreuve de Duke, test d'Ivy incision ou test d'Ivy 3 points), le temps de thrombine et la correction du temps de thrombine, le test photométrique d'agrégation plaquettaire, la recherche d'anticorps antifacteur 4 plaquettaire dans le cadre d'une suspicion de thrombopénie induite par l'héparine de type II, la recherche et le titrage d'inhibiteur contre les facteurs antihémophiles, la recherche et l'identification d'un anticoagulant de type lupique, la recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur de Leiden) et de la mutation G20210A du gène du facteur II dans le cadre de la recherche de facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.

Ce document présente l'évaluation du temps de saignement : épreuve de Duke, test d'Ivy incision ou test d'Ivy 3 points.

MÉTHODE D'ÉVALUATION

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS (cf. *Annexe I*) est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé, ici la relecture par trois experts en hémostase.

L'argumentaire de la saisine de la CNAMTS a également été pris en compte pour définir le champ de l'évaluation (cet argumentaire ainsi que la méthode de son élaboration figurent en *Annexes II et III*).

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Elle a été effectuée de manière globale pour l'ensemble de la demande d'évaluation « Biologie des anomalies de l'hémostase », et pas seulement pour le temps de saignement.

I.1 Méthode

I.1.1 Contexte

Pour le contexte, une analyse non systématique des recommandations, rapports d'évaluation, méta-analyses, revues systématiques, documents de prise de position², EMC et ouvrages a été réalisée.

I.1.2 Évaluation

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet, et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche initiale a été faite sans limite de temps inférieure et jusqu'à août 2010.

Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2011.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la Banque de données en santé publique ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie fournie par le demandeur et les références citées dans les documents analysés.

² *position paper*.

I.2 Résultats

Pour l'ensemble de la demande d'évaluation, la recherche ainsi décrite a permis d'identifier 1 286 références pour l'ensemble de l'évaluation « Biologie des anomalies de l'hémostase ».

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'*Annexe IV*.

II. SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS

Au vu de l'objectif de cette évaluation, qui est l'actualisation de la Nomenclature des actes de biologie médicale, et compte tenu de l'étendue du sujet ainsi que de l'existence d'une littérature très abondante, il a été décidé de ne retenir dans la sélection bibliographique que les documents synthétiques, à savoir les recommandations, les rapports d'évaluation, les documents de prise de position³, les revues systématiques et les méta-analyses.

II.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

La recherche bibliographique a permis d'identifier 1 286 documents pour l'ensemble de la demande d'évaluation.

Lors d'une première étape de sélection, l'analyse des résumés des documents identifiés par la recherche bibliographique sur bases de données automatisées a été réalisée. Elle visait à retenir uniquement les recommandations internationales publiées, les rapports d'évaluation et assimilés, les revues systématiques ainsi que les méta-analyses portant sur le sujet, et à exclure tous les documents ne traitant pas directement du champ de l'évaluation. À l'issue de cette première sélection, 538 documents ont été retenus pour l'ensemble de l'évaluation.

II.2 Sélection des documents analysés dans ce rapport : critères de sélection et résultats

Une seconde sélection, reprenant les critères précédents, a été réalisée lors de la lecture des articles provenant de la recherche bibliographique sur bases de données automatisées ainsi que sur les documents issus d'autres sources. De plus, les revues systématiques n'étaient pas retenues lorsqu'elles avaient déjà été incluses dans des recommandations sélectionnées.

II.2.1 Critères de sélection

Ont été exclus de l'analyse de la littérature tous documents correspondant à au moins un critère d'exclusion ci-dessous :

Critère n° 1 : tout document autre que recommandations, rapport d'évaluations, méta-analyses, revues systématiques ou document de prise de position ;

Critère n°2 : tout document sans méthode explicitée (au sein du même document ou dans un document différent) ;

Critère n°3 : tout document publié dans une période supérieure à 20 ans i.e. avant 1990 ;

Critère n°4 : versions anciennes de recommandations mises à jour ultérieurement ;

Critère n°5 : documents hors sujet ou sans précisions suffisantes.

³ Document de prise de position type « *position paper* ».

II.2.2 Résultats

À l'issue de cette dernière sélection, 49 documents ont été retenus pour l'ensemble de l'évaluation « Biologie des anomalies de l'hémostase », dont 14 pour l'analyse détaillée de l'intérêt diagnostique du temps de saignement.

III. **EXPERTS RELECTEURS**

Trois experts (cf. *Annexe V*) ont relu et commenté le rapport, sans statuer sur les conclusions finales de la HAS. Leurs commentaires ont été recueillis par écrit, puis analysés par la HAS. Les commentaires validés ont été intégrés soit directement dans le corps du texte, soit dans un chapitre dédié (cf. chapitre II de la partie « Résultats de l'évaluation »).

CONTEXTE

I. TECHNIQUE

Le temps de saignement (TS) est un test global explorant l'hémostase primaire *in vivo*.

Il consiste à mesurer le temps nécessaire à l'arrêt du saignement après incision superficielle de la peau du patient (2).

Historiquement, le TS a été décrit par Milian en 1901. Duke a ensuite décrit en 1910 le TS pratiqué au niveau du lobe auriculaire. Une tentative de standardisation « Ivy trois points » a été faite 30 ans plus tard par Ivy, puis une variante « Ivy incision » a été proposée (2,3). Il s'agit donc d'un test relativement ancien (4), inscrit à la NABM en 1996.

La technique « Ivy incision » fait appel à la pratique d'une incision sur la face antérieure de l'avant-bras (à l'aide d'un dispositif), avec maintien d'une pression constante de 40 mmHg au niveau du bras. Après incision, l'écoulement sanguin est absorbé par un papier buvard toutes les 30 secondes sans toucher la plaie (3).

Selon la technique utilisée, les normales varient de 2 à 4 minutes pour l'épreuve de Duke, de 2 à 5 minutes pour la technique d'Ivy trois points et de 4 à 8 minutes pour la technique d'Ivy-incision (5).

II. CIRCONSTANCES DE PRESCRIPTION

Les circonstances habituelles de prescription du TS seraient le bilan de l'hémostase préopératoire avant un geste invasif ou une intervention chirurgicale ainsi que l'exploration d'un syndrome hémorragique suspecté ou avéré (comme la maladie de Willebrand). Le TS est utilisé pour tester les troubles acquis ou héréditaires des fonctions plaquettaires, les anomalies des parois des vaisseaux ou les troubles de l'interaction entre la paroi vasculaire et les plaquettes (6).

III. CONDITIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE

L'épreuve de Duke et le Test d'Ivy sont inscrits à la NABM. Le nombre d'actes remboursés est annuellement respectivement de l'ordre de 170 000 et 100 000, tout en étant en diminution d'environ 10 et 4 % (*Tableau 1*).

Tableau 1. Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie du temps de saignement.

Code de l'acte	Libelle de l'acte	Nb 2006	Nb 2007	Nb 2008	PCAP 2008/2007 (%)
0121	Temps de saignement (TS) : Épreuve De Duke	205 997	185 654	168 776	-9,1 %
0171	Temps de saignement (TS) : Test D'Ivy (Incision Ou 3 Points)	108 383	102 694	98 491	-4,1 %

Source : BiolAM 2006/2007/2008 (édition juillet 2009) – consulté en octobre 2010.

IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

Les actes relatifs au temps de saignement ont été identifiés dans 2 des 3 nomenclatures consultées (*Tableau 2*).

Tableau 2. Prise en charge du TS par les nomenclatures australienne, belge et québécoise.

Nomenclature	code	Libellé
Nomenclature australienne MBS 2010		Non pris en charge.
Nomenclature belge INAMI 2010	554632 554643 124036 rayé 124040 rayé	Temps de saignement selon Ivy, modifié suivant une technique standardisée et avec 2 scarifications (Maximum 1). Temps de saignement selon Duke (lobe de l'oreille).
Nomenclature québécoise RAMQ 2010	51020	Coagulogramme complet. Il comprend notamment : Temps de saignement Un test de coagulabilité globale Temps de thrombine ou dosage du fibrinogène Temps de prothrombine (Quick) Décompte plaquettaire

RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION

I. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

I.1 Littérature analysée

I.1.1 Évaluation préopératoire du risque hémorragique

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 3 recommandations qualifiant le temps de saignement dans l'évaluation préopératoire du risque hémorragique, un document de recommandation AFSSAPS sur la transfusion des plaquettes et les recommandations du Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) sur l'évaluation de l'hémostase préopératoire et les examens d'hémostase chez un malade qui a un antécédent hémorragique ou qui saigne :

- les recommandations de l'*Italian Society for Thrombosis and Haemostasis* (SISHT) de 2009 (7) ;
- les recommandations du *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) de 2008 (6) ;
- les méthodes d'élaboration des 2 premières recommandations sont fondées sur une étude de la littérature. Les recommandations ont ensuite été rédigées et validées par le groupe de travail, puis enfin commentées par le groupe de lecture.
- les recommandations AFSSAPS sur la transfusion des plaquettes (8) complétées par leur argumentaire (9) ;
- l'élaboration des recommandations AFSSAPS, fondée sur une analyse de littérature, a été réalisée selon la méthode ANAES (10,11) ;
- les recommandations ANAES de 1998 sur les examens préopératoires systématiques (12) ont été élaborées par un groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et de l'avis des professionnels. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Les sociétés scientifiques ont été consultées pour connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet, et pour proposer des personnes susceptibles de participer aux groupes ;
- les recommandations du GEHT (13) ont été identifiées par la recherche documentaire, et avaient pour objectif d'exprimer l'opinion des hématologistes sur l'évaluation de l'hémostase préopératoire, les examens d'hémostase chez un malade présentant un antécédent hémorragique ou des saignements, et chez un malade connu pour antécédents thrombotiques ou suspect de thrombose. Les propos ont été répartis en trois chapitres, confiés à des groupes de rédacteurs et d'experts. Pratiquement tous les CHU français ont été impliqués dans cette opération. Les textes ont été diffusés, discutés, amendés, revus par les experts et comité de coordination, avec le souci de dégager des attitudes claires et précises recueillant l'adhésion de la majorité.

I.1.2 Diagnostic de la maladie de Willebrand (VWD)

Trois recommandations explicitant leurs méthodes d'élaboration ont été identifiées :

- les recommandations américaines du *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) de 2008 (14,15) ;
- les recommandations de l'*UK Hemophilia Centre Doctors' Organization* (UKHCDO) de 2004 (16) ;
- la mise à jour de 1997 des recommandations de 1995 de l'*Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada* (AHCDC) (17,18).

Ces 3 recommandations sont fondées sur une analyse de la littérature. Pour chacune, les recommandations ont été rédigées par un groupe de travail, et revues par un groupe de lecture.

I.1.3 Troubles impliquant la fonction plaquettaire

Deux recommandations ont été identifiées par la recherche documentaire.

– Les recommandations nord-américaines de l'*American Society for Clinical Pathology* (ASCP), du *Quality Management Program-Laboratory Service* (QMP-LS) d'Ontario (Canada), qui regroupe 10 laboratoires, et de la *North American Specialized Coagulation Laboratory Association* (NASCOLA), qui regroupe 47 laboratoires dont 5 appartenant également au QMP-LS (19).

La méthode d'élaboration de cette recommandation était la suivante : les données ont d'abord été présentées lors d'une réunion avec les membres du QMP-LS, au cours de laquelle les recommandations ont été revues. Puis l'adhésion du NASCOLA à ces recommandations a été évaluée grâce à un questionnaire en ligne. Toutes les recommandations ont été qualifiées d'acceptée ou rejetée sur la base d'un minimum de 70 % d'accord.

– Les recommandations de 1988 de la *British Society for Haematology* (20) dont la méthode d'élaboration n'est pas décrite dans le document.

Une publication sur l'utilité diagnostique a également été identifiée (21). L'objectif était d'évaluer l'incidence et le spectre des déficiences plaquettaires, chez des sujets adressés pour l'évaluation d'un trouble hémorragique après exclusion d'une thrombocytopénie et de la maladie de Willebrand, par technique photométrique. Les sujets inclus étaient des sujets contrôles en bonne santé et des patients provenant d'une cohorte prospective d'individus vus pour des désordres hémorragiques après exclusion de thrombocytopénie et de maladie de Willebrand. Le test d'agrégation plaquettaire était réalisé par technique photométrique standard utilisant du plasma riche en plaquettes. Les données d'agrégation maximales ont été analysées, afin de déterminer la probabilité de détecter une anomalie fonctionnelle plaquettaire ainsi que la sensibilité et la spécificité du test.

Un document de prise de position par consensus du centre de référence des pathologies plaquettaires (22), datant de février 2009, propose une démarche d'exploration plaquettaire d'un patient adressé au centre de référence ou de compétence pour un syndrome hémorragique et/ou une thrombopénie possiblement constitutionnelle. La méthodologie d'élaboration du consensus n'est pas précisée.

I.1.4 Revue générale systématique

L'analyse de la littérature a permis d'identifier deux revues systématiques qualifiant le temps de saignement.

– Une revue systématique de Lind de 1991 (23).

La recherche documentaire systématique a été réalisée, et l'analyse a porté sur les 13 documents décrivant simplement des résultats évaluable (à la fois chez des patients avec un TS normal et chez des patients avec un TS anormal).

– Une revue de la littérature de Rodgers datant de 1990 couplée à une réévaluation de la performance diagnostique (24).

L'objectif de la revue était de réévaluer, de façon critique, l'analyse systématique de la littérature relative au TS en utilisant la méthode des courbes ROC (*receiver operating characteristic*) et une analyse en régression linéaire.

I.2 Résultats de l'analyse de la littérature relatifs à l'intérêt diagnostique de la technique

Les résultats de l'analyse de la littérature sont présentés dans le *Tableau 3*.

Tableau 3. Tableau de synthèse relatif au TS.

Recommandations	Objectif	Méthode	Résultats	Conclusion
SISSET 2009 (7)	Risque de saignement préopératoire.	Bibliographie, puis recommandations.	Variabilité technique et manque de standardisation. Invasivité du test. Manque de valeur prédictive. Difficulté de réalisation chez l'enfant.	Le TS n'est pas recommandé.
BCSH 2008 et 1988 (6,20)	Risque de saignement préopératoire.	Bibliographie, puis recommandations.	Variabilité technique et manque de standardisation. Mauvaise sensibilité et spécificité.	Le TS n'est pas recommandé.
ANAES 1998 (12)	Risque de saignement préopératoire.	Bibliographie, puis recommandations.	Médiocres performances diagnostiques. Difficultés techniques à assurer la reproductibilité du test. Valeur prédictive du risque hémorragique périopératoire très faible.	Le TS n'est pas recommandé.
GEHT 1993 (13)	Risque de saignement préopératoire.	Bibliographie, puis recommandations.	Problèmes méthodologiques. Variabilité technique. Pas de standardisation. Non prédictif du risque hémorragique.	Le TS n'est pas recommandé.
	Malade qui a un antécédent hémorragique ou qui saigne.		Sensibilité insuffisante pour la maladie de Willebrand dans certaines formes modérées de l'affection. Chez un malade qui saigne pour des raisons pratiques, le TS n'est effectué en urgence.	Le TS est cité, mais n'est pas utilisé.
NHLBI 2008 et 2007 (14,15)	Diagnostic de la maladie de Willebrand.	Bibliographie, puis recommandations.	Variabilité technique. Manque de spécificité.	Le TS n'est pas recommandé.
UKHCDO 2004 (16)	Diagnostic de la maladie de Willebrand.	Bibliographie, puis recommandations.	Manque de reproductibilité. Manque de sensibilité.	Le TS n'est pas recommandé.
AHCDC 1995 (17,18)	Diagnostic de la maladie de Willebrand.	Bibliographie, puis recommandations.	Le TS disparaît des recommandations en 1997.	Le TS n'est pas recommandé.
ASCP/QMP-LS/NASCOLA (19)	Test de la fonction plaquettaire.	Consensus des membres du QMP-LS et du NASCOLA.	Il est admis à 91 % que le TS n'est plus recommandé comme test des désordres hémorragiques.	Le TS n'est pas recommandé.
AFSSAPS 2003 (8)	Transfusion de plaquettes.	Bibliographie, puis recommandations.	Non prédictif du risque hémorragique chez le patient atteint de thrombopathie. Non systématique avant un geste effractif, chez un patient thrombopénique transfusé (NP systématique).	Le TS n'est pas recommandé.

I.2.1 Manque de standardisation

D'après les recommandations du BCSH (6) et du SISET (7), ainsi que celles de l'UKHCDO (14), de l'Anaes (12) et du GEHT (13), et en dépit des tentatives de standardisation, le TS reste difficilement reproductible et sujet à de nombreuses variables, concernant en particulier le lieu et la direction de l'incision. La revue systématique de Rodgers montre que les tentatives de standardisation n'ont pas amélioré la reproductibilité (24).

I.2.2 Faibles sensibilité et spécificité

Les recommandations de l'Anaes (12) indiquent que les difficultés techniques à assurer une reproductibilité au test lui confèrent des performances diagnostiques médiocres. Les recommandations du BCSH de 1988 et de 2008 (6,20) précisent que certains facteurs peuvent prolonger le TS, sans relation claire avec le risque de saignement, comme, par exemple, la prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'insuffisance rénale sévère, les thrombocytopénies, les paraprotéïnémies et l'anémie sévère. Les recommandations du NHLBI (14) indiquent que le TS peut être influencé par l'état du patient comme l'agitation, ainsi que par la pression, la localisation, la direction et la taille de l'incision.

Les recommandations du BCSH (6) précisent également que le TS peut être normal chez des patients atteints de maladie de Willebrand, ou présentant certaines anomalies plaquettaires, ainsi que chez les patients sous aspirine, sans lien avec le saignement périopératoire.

De même, les recommandations de l'UKHCDO (16) indiquent que le TS est fréquemment normal ou très légèrement allongé dans les formes modérées de maladie de Willebrand.

I.2.3 Manque de valeur prédictive

Les recommandations du SISET (7), du GEHT (13) et les revues systématiques de Rodgers (24) et Lind (23) montrent que le TS n'est pas prédictif du risque hémorragique. Les recommandations de l'Anaes (12) indiquent que le TS a une valeur prédictive du risque hémorragique très faible. Le SISET (7) précise que l'absence de TS en routine avant un acte de chirurgie n'a pas de conséquences négatives en termes d'incidence des complications hémorragiques postopératoires.

L'AFFSAPS (8), pour des malades atteints de thrombopathies constitutionnelles ou acquises, indique qu'il n'a pu être démontré que le TS était prédictif du risque hémorragique. Avant certains gestes effractifs, réalisés chez des malades thrombopéniques ayant subi une transfusion, il est souhaitable de contrôler la numération plaquettaire (NP) après la transfusion et avant le geste, mais il n'y a pas lieu de vérifier systématiquement le TS.

Les recommandations de l'Anaes (12) indiquent qu'un TS normal n'exclut pas la possibilité d'une hémorragie secondaire.

Rodgers (24) précise qu'il n'est pas montré que le TS aurait une utilité dans le suivi de l'efficacité de la thérapeutique (transfusion, dialyse dans le traitement de l'insuffisance rénale).

Rodgers (24) indique également qu'il n'y aurait pas de preuve que le TS soit corrélé avec le chiffre plaquettaire et ni que le TS soit un indicateur de la fonction plaquettaire.

I.2.4 Conclusion

Au total, d'après l'analyse de la littérature, les différentes recommandations et revues systématiques s'accordent sur le fait que le TS n'est pas considéré comme approprié pour l'exploration de l'hémostase primaire.

I.3 **Sécurité et complication de l'acte**

Selon le SISET (7) et le NHLBI (14), le TS est un geste invasif pouvant laisser des cicatrices (dont des cicatrices chéloïdes et en particulier chez les sujets non caucasiens).

Le SISET (7) précise également que sa réalisation est difficile chez l'enfant.

Selon la littérature analysée, le temps de saignement est un geste invasif, pouvant être difficile chez l'enfant et qui peut laisser des cicatrices.

I.4 **Technique de substitution**

Les résultats de l'analyse de la littérature sont présentés dans le *Tableau 4*.

Tableau 4. Tableau de synthèse des techniques de substitution

		Technique de substitution
Évaluation du risque hémorragique	SISSET 2009 (7)	Interrogatoire structuré et examen clinique TCA et TQ même si interrogatoire négatif
	BSCH 2008 (6)	Interrogatoire structuré TCA et TQ si interrogatoire positif
	ANAES 1998 (12)	Interrogatoire et examen clinique Si interrogatoire positif ou conditions chirurgicales à risque hémorragique particulier, NP et TCA
Test de la fonction plaquettaire	BSCH 1988 (20)	Interrogatoire clinique et médicamenteux Test photométrique d'agrégation plaquettaire
	ASCP/QMP-LS/NASCOLA 2010 (19)	Interrogatoire médicamenteux Analyse morphologique de la structure des plaquettes Test photométrique d'agrégation plaquettaire
Diagnostic de VWD	NHLBI 2008 (14,15)	Interrogatoire structuré et examen clinique NFS (dont NP), TQ, TCA Optionnellement TT et dosage du fibrinogène Si anomalies, un autre trouble doit être recherché Si résultats de l'interrogatoire forts, ou si pas d'anomalies dans les premiers tests, ou si le TCA est isolément allongé et corrigé par un mélange 1 : 1, les tests spécifiques doivent être réalisés (VWF : RCo, VWF : Ag, FVIII)
	UKHCDO 2004 (16)	Interrogatoire structuré et examen clinique NFS, TCA (souvent allongé mais peut être normal), TQ, dosage de fibrinogène et TT (normaux) FVIII, VWF : Ag et VWF : Rco (sur 2 échantillons) RIPA et analyse multimérique
	AHCDC 1995/1997 (18,17)	Interrogatoire structuré et examen clinique TCA, FVIII, VWF : Ag et VWF : Rco (sur 2 échantillons)

I.4.1 Évaluation préopératoire du risque hémorragique

– Interrogatoire et examen clinique

Les recommandations du BCSH (6) précisent qu'un dépistage indéterminé chez des patients non sélectionnés n'est pas recommandé (grade B niveau III).

Le Siset (grade D) (7) ainsi que le BCSH (grade C niveau IV) (6) recommandent un interrogatoire structuré systématique incluant les antécédents familiaux, les antécédents de saignements excessifs posttraumatiques ou postchirurgicaux et la prise de médicaments antithrombotiques pour tous les patients avant une opération ou une procédure invasive.

Les recommandations de l'ANAES de 1998 (12) indiquent que l'interrogatoire et l'examen clinique sont de première importance dans la recherche d'une anomalie de la coagulation. Sous réserve que l'interrogatoire et l'examen clinique aient permis de s'assurer de l'absence d'une telle anomalie, il n'apparaît pas utile de prévoir des examens d'hémostase, sauf condition chirurgicale à risque hémorragique particulier.

– Examens biologiques

Le BSCH (6) ne recommande pas la réalisation des tests de coagulation lorsque le résultat de l'interrogatoire est négatif (grade C niveau IV). En revanche, lorsque le résultat de l'interrogatoire est positif ou qu'il existe une indication claire (par exemple une maladie hépatique), une évaluation guidée par la clinique est nécessaire (grade C niveau IV). Les tests de coagulation de première intention sont alors le temps de céphaline activée (TCA) et le temps de Quick (TQ) également appelé taux de prothrombine (tests inscrits à la NABM).

En revanche, le Siset (7) recommande la réalisation du TQ et du TCA avant toute chirurgie chez les adultes et chez les enfants (grade D), et ce, même en cas d'interrogatoire négatif.

Les recommandations de l'ANAES de 1998 (12) indiquent que si des examens sont prescrits, car l'interrogatoire et l'examen clinique n'ont pas permis de s'assurer de l'absence d'une anomalie de la coagulation ou qu'il existe une condition chirurgicale à risque hémorragique particulier, le TCA et la NP sont les tests les plus utiles.

I.4.2 Diagnostic de la maladie de Willebrand⁴

– Interrogatoire et examen clinique

D'après les recommandations du NHLBI (14) et celles de l'UKHCDO (16), la première étape du diagnostic est l'évaluation des symptômes et de l'historique de saignements à l'aide d'un questionnaire structuré associée à l'examen clinique.

– Examens biologiques

D'après les recommandations du NHLBI (14), du UKHCDO (16) et de l'AHDCDC (18), l'évaluation initiale de l'étiologie d'un désordre hémorragique doit inclure une numération sanguine complète incluant la numération plaquettaire, le TQ, le TCA et, optionnellement, soit le temps de thrombine, soit le dosage du fibrinogène. Si une anomalie autre que le TCA est constatée, un trouble autre que la VWD doit être considéré. Si aucune anomalie n'est constatée ou si le TCA est allongé et corrigé, et/ou si le résultat de l'interrogatoire révèle un problème hémorragique, même en cas de TCA normal, la recherche de la maladie de

⁴ Les affections de la maladie de Willebrand engagent le pronostic vital. D'après la HAS (25), en France, 2 500 à 7 000 patients présenteraient une forme symptomatique de la maladie.

Willebrand doit être réalisée : dosage de l'activité de la ristocétine (VWF : RCo), mesure du facteur Willebrand (VWF : Ag), mesure de l'activité du facteur VIII.

I.4.3 Diagnostic des anomalies des fonctions plaquettaires

D'après les recommandations nord-américaines ASCP/QMP-LS/NASCOLA (19), le test photométrique d'agrégation plaquettaire est le test de référence pour le diagnostic des anomalies fonctionnelles plaquettaires, alors que le TS n'est pas recommandé pour évaluer les désordres hémorragiques pour 91 % des laboratoires nord-américains du QMP-LS et du NASCOLA.

De même, l'étude d'Hayward (21) a confirmé, par des données en vie réelle, que le test photométrique d'agrégation plaquettaire, ayant une sensibilité et une spécificité meilleure que le TS, est plus utile dans le diagnostic.

Le test photométrique d'agrégation plaquettaire est donc le test biologique de référence pour le diagnostic des anomalies fonctionnelles plaquettaires.

I.4.4 Prise en charge des actes de substitution

Les actes de substitution sont inscrits à la NABM.

- L'acte libellé « Exploration de base de l'hémostase préopératoire : numération plaquettaire (NP), dosage de l'activité prothrombinique/Temps de Quick (TQ), Temps de Céphaline + Activateur (TCA) » est inscrit à la NABM sous le code 1128 du sous-chapitre 5-02 « HEMOSTASE ET COAGULATION ».
- Les actes de mesure du facteur Willebrand, du dosage de l'activité de la ristocétine et de la mesure du facteur VIII sont inscrits à la NABM, respectivement sous les codes 0187, 0192 et 0178 du sous-chapitre 5-02 « HEMOSTASE ET COAGULATION ».
- Le test photométrique d'agrégation plaquettaire n'est à ce jour pas remboursé, et fait l'objet d'un rapport d'évaluation HAS.

I.4.5 Conclusion

Au total, d'après l'analyse de la littérature, il existe des tests de substitution au temps de saignement ; ces tests sont préconisés dans les recommandations, et ils sont pris en charge financièrement par l'Assurance maladie, à l'exception du test photométrique d'agrégation plaquettaire qui fait partie de la présente évaluation (cf. « Tome III »).

II. COMMENTAIRES DES EXPERTS RELECTEURS

En plus des observations et remarques faites par les trois relecteurs et déjà intégrées dans le rapport, un des experts a précisé que le TS « doit pouvoir continuer à être réalisé et coté dans le contexte des centres de référence pour les maladies hémorragiques rares ».

CONCLUSION

L'analyse des recommandations en vigueur a montré que le TS n'est préconisé ni pour l'évaluation préopératoire du risque hémorragique, ni pour le diagnostic de la maladie de Willebrand.

Cette même littérature précise de plus que le TS n'a plus sa place dans la stratégie diagnostique.

Par ailleurs, il existe des actes de substitution préconisés par les Recommandations en vigueur ; ils sont en général déjà pris en charge par l'Assurance maladie.

En conclusion, il est estimé que le TS est un acte à ne plus réaliser en pratique courante.

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ

L'évaluation des technologies de santé est, selon l'*Institute of Medicine* (1985) « une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en termes de direction de recherche ». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références, citées dans les articles analysés, permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propres à ce rapport d'évaluation.

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet, et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non-universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport. Le groupe de travail se réunit en général une fois. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail, avec un questionnaire pour recueillir leur position de manière formalisée et standardisée avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation, etc.), et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. La réunion est menée d'une manière structurée en s'appuyant sur une liste de questions. Le compte rendu de la réunion (discussion et position finale) est rédigé par la HAS, et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Dans la présente évaluation, la tenue du groupe de travail a été remplacée par une relecture par 3 experts en hémostase.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail, et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et des commentaires des professionnels de santé, le Collège de la HAS, après examen du dossier par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant, selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. La composition du Collège de la HAS et de la CNEDiMTS sont présents sur le site internet de la HAS.

II. MÉTHODE D'ÉLABORATION DE L'ARGUMENTAIRE DE LA CNAMTS

En vue d'une actualisation du sous-chapitre 5.02 « Hémostase et coagulation » de la NABM, la CNAMTS et la Commission de hiérarchisation des actes et prestations (CHAP) de biologie médicale ont constitué un groupe d'experts pour identifier les actes de biologie médicale à faire évaluer par la HAS.

Ce groupe était composé de biologistes, biologistes spécialisés en hématologie et clinicien hématologue des secteurs privé et public ainsi que d'un représentant de la CNAMTS. À l'invitation de la CNAMTS, la HAS a également assisté à ces réunions en tant qu'observateur.

Ce groupe s'est réuni à plusieurs reprises pour élaborer l'argumentaire de la saisine et proposer à la CHAP et à la CNAMTS les modifications de la NABM à envisager.

Ce groupe a travaillé selon la méthode décrite ci-dessous, en prenant en compte les besoins de la HAS en matière d'informations nécessaires pour ses travaux d'évaluation.

II.1 Actes inscrits à la NABM

En conformité avec les connaissances cliniques et biologiques, il s'agit de préciser ce qui doit être maintenu, modifié, restreint ou supprimé.

L'argumentaire à l'origine des propositions du groupe de travail doit se fonder sur les données de la littérature et fournir les références bibliographiques.

II.2 Actes non inscrits à la NABM

Concerne les actes non inscrits, mais déjà pratiqués par plusieurs laboratoires (recul suffisant, données de la littérature) ; il s'agit d'argumenter l'inscription de ces actes.

Ne concerne pas les actes très novateurs pour lesquels la communauté médicale et biologique a peu de retour d'expérience.

L'argumentaire à l'origine des propositions du groupe de travail doit se fonder sur les données de la littérature et fournir les références bibliographiques.

II.3 Constitution d'un dossier de saisine de la HAS en vue d'inscription/modification/suppression d'un acte à la NABM – Données à fournir

II.3.1 Pathologie ou acte concerné

Acte à visée diagnostique, de dépistage, de suivi (traitement, épidémiologique, par exemple).

Population cible (en prévision du nombre d'actes).

II.3.2 Année d'introduction à la NABM (en cas de suppression)

II.3.3 Chiffres d'activité

- En cas de suppression, voir les données CNAM.
- En cas d'inscription : données des laboratoires, des collégiales, des patients, littérature.

II.3.4 Performances des actes anciens et nouveaux

Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative et positive.

II.3.5 Méthodes analytiques

- Conditions de prélèvement des patients.
- Méthodes analytiques à employer et à ne pas employer.
- Critères : praticabilité, rapidité, simplicité, matériel requis, compétence du personnel, niveau de sécurité, par exemple.
- Existence de DMDIV de qualité reconnue.
- Pour les techniques à supprimer, quelles sont les techniques de substitution ?

Remarques

- Si plusieurs techniques : positionnement des unes par rapport aux autres : arbre de décision/logigramme en fonction de la place dans la prise en charge du patient.
- Recommandations sur la réalisation : préanalytique (renseignements cliniques, etc.), analytique (type de techniques, nécessité de témoin positif d'ADN, etc.) et postanalytique.

II.3.6 Interprétation et rédaction du résultat

II.3.7 Références

- Bibliographie nationale et internationale parue dans les journaux à comité de lecture.
- Rapports des agences (AFSSAPS, HAS, par exemple).
- position des sociétés savantes (Société française de microbiologie, SPILF, par exemple).

III. ARGUMENTAIRE DE LA CNAMTS – FÉVRIER 2010

Dans cette annexe, est reproduit le document du groupe d'experts constitué par la CNAMTS et la CHAP. Ce document avait été transmis comme argumentaire avec la saisine de la CNAMTS.

Argumentaire pour la suppression du temps de saignement : épreuve de Duke (0121), test d'Ivy incision ou test d'Ivy 3 points (0171)

Rédigé par V. SIGURET (MCU-PH), revu par JF SCHVED (PU-PH) et P. GAUSSEM (PU-PH) et tous les biologistes du groupe de travail.

Définition

Le temps de saignement est un test global explorant l'hémostase primaire *in vivo*. Il consiste à mesurer le temps nécessaire à l'arrêt du saignement après incision superficielle (épreuve de Duke ou test d'Ivy incision) ou piqûre de la peau du patient (test d'Ivy 3 points).

Principes de réalisation technique

Épreuve de Duke

Elle consiste à effectuer une incision horizontale dans la zone médiane du lobe de l'oreille à l'aide d'un vaccinostyle.

Test d'Ivy 3 points – Test d'Ivy-incision

Il consiste à effectuer, sous une pression de 40 mm de Hg, maintenue à l'aide d'un brassard à tension soit une incision horizontale à la face antérieure du tiers supérieur de l'avant-bras à l'aide d'un dispositif à usage unique (incision de 5 à 8 mm de longueur) (Ivy-incision), soit au même site, 3 points de piqûre à l'aide d'un dispositif à usage unique type « Microlance ».

Dans tous les cas, il nécessite une désinfection préalable de la peau. Le chronomètre est déclenché immédiatement après le geste (piqûre ou incision). Le sang est recueilli sur du papier filtre toutes les 30 secondes jusqu'à l'arrêt du saignement.

Valeurs usuelles :

Épreuve de Duke : 2 à 5 min.

Test d'Ivy-3 points : 2 à 5 min.

Test d'Ivy-incision : 4 à 8 min.

Contexte de prescription

Il a pour intérêt théorique de dépister les anomalies constitutionnelles ou acquises des fonctions plaquettaires (thrombopathies), la maladie de Willebrand (déficit en facteur Willebrand), et certaines anomalies vasculaires [1].

En pratique, il est prescrit dans les circonstances suivantes :

- en préopératoire, avant un geste un geste invasif ou une intervention chirurgicale ;
- dans l'exploration d'un syndrome hémorragique avéré ou lors d'une suspicion de syndrome hémorragique.

Intérêt diagnostique – limites

La pratique quotidienne et l'analyse de la littérature montrent que le temps de saignement, quel qu'en soit son mode opératoire, est un examen difficile à réaliser, peu sensible et peu spécifique, non prédictif du saignement, avec au total, une absence de « service médical rendu » pour le patient [2-4].

Les limites du temps de saignement sont d'abord liées aux **difficultés de réalisation technique** :

- il est recommandé de ne plus pratiquer l'épreuve de Duke, étant donné son absence de standardisation et son absence avérée de sensibilité ; malgré des efforts de standardisation pour le temps de saignement Ivy-incision, le temps de saignement est peu reproductible et opérateur-dépendant. Il nécessite un personnel entraîné et dépend de nombreuses variables : localisation de l'incision ou des piqûres, pression exercée, vascularisation, épaisseur de la peau, agent utilisé pour la désinfection ;
- il n'est pas utilisable chez le patient très âgé (amaigrissement et modifications du tissu cutané) ou le nouveau-né ; il est difficile à réaliser chez le nourrisson ou le très jeune enfant ;
- il nécessite des conditions d'hygiène strictes ;
- le temps de saignement Ivy-incision laisse une cicatrice indélébile ;
- il est à l'origine d'hémorragie locale en cas de déficit sévère de l'hémostase (thrombopénie sévère, etc.) ;
- il n'existe pas de contrôle de qualité.

Les limites sont également liées à son manque de **sensibilité et de spécificité**.

- Le temps de saignement réalisé au niveau de la peau ne reflète pas nécessairement le risque de saignement au niveau d'un autre site.
- De nombreux facteurs liés au patient peuvent allonger le temps de saignement, sans lien direct avec le risque hémorragique :
 - comorbidités : anémie sévère, insuffisance rénale, dysglobulinémie ;
 - Il n'est pas spécifique de l'hémostase primaire, et s'allonge en cas de déficit en facteur VII, en facteur V ou en fibrinogène ;
 - médicaments : prise d'antiplaquettaires (aspirine, thiéno-pyridines type clopidogrel, etc.), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine, etc.
- Inversement, le **temps de saignement** peut être « **normal** », compris dans les valeurs usuelles **en cas d'anomalies avérées de l'hémostase**, alors même que celles-ci peuvent avoir un retentissement en peropératoire dans les circonstances suivantes :
 - maladie de Willebrand (environ 1 % de la population générale) : dans un tiers des cas avérés de maladie de Willebrand, le temps de saignement est normal (manque de sensibilité : faux négatifs) [5]. La normalité du temps de saignement n'exclut donc pas une maladie de Willebrand ;

En cas de clinique évocatrice lors d'un interrogatoire ou dans une autre circonstance (recherche étiologique d'un saignement anormal per ou postopératoire ou en post-partum, etc.) ou bien, enfin, dans un contexte d'enquête familiale, il est désormais recommandé de prescrire directement le dosage de l'activité du facteur Willebrand en cas de suspicion de maladie de Willebrand ;

- dans certaines thrombopathies constitutionnelles ou acquises (maladie du pool vide, etc.) : les tests d'agrégation plaquettaire sont les seuls qui permettent d'orienter le diagnostic ;
- lors de thrombopénies modérées : il n'existe pas de lien direct entre le chiffre de plaquettes en cas de thrombopénie et l'allongement éventuel du temps de saignement [3,6-7] ;
- chez certains usagers de l'aspirine, plus rarement du clopidogrel : l'historique médicamenteux des 10 jours précédant la réalisation du temps de saignement est essentiel à préciser avec un interrogatoire bien mené.

Conclusion

En pratique, un temps de saignement normal n'exclut pas une majoration du saignement peropératoire liée à une pathologie hémorragique constitutionnelle ou acquise de l'hémostase primaire.

Inversement, un temps de saignement allongé, trouvé lors d'un examen préopératoire systématique, n'est pas prédictif du risque hémorragique périopératoire.

Enfin, dans l'exploration d'un syndrome hémorragique, le temps de saignement est peu utile au diagnostic de pathologie hémorragique, car il n'est pas spécifique.

Au total, l'évaluation du risque hémorragique ne laisse pratiquement pas de place au temps de saignement.

En conséquence, il apparaît que le temps de saignement réalisé de manière systématique en préopératoire ou avant un geste invasif est inutile comme examen de dépistage du risque hémorragique [6-8]. À noter qu'il n'est, ni n'a jamais été recommandé comme examen systématique préopératoire dans aucun texte de la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) [9]. Il ne saurait se substituer à un interrogatoire minutieux du patient lorsque le patient est interrogeable : antécédents hémorragiques personnels, familiaux, traitement antiplaquettaire en cours, etc. [7].

Récemment, au Royaume-Uni, des « Guidelines » ont été publiées en 2008 sur l'évaluation du risque hémorragique avant une chirurgie ou un geste invasif [1] accompagnées d'une étude critique de la littérature :

- parmi les tests cités, la réalisation systématique du temps de saignement chez des patients non sélectionnés n'est pas recommandée (grade B, niveau III) ;
- elles mettent l'accent sur la qualité nécessaire de l'interrogatoire (grade C, niveau IV) ;
- en cas d'absence d'antécédents hémorragiques, aucun test n'est indiqué (grade C, niveau IV) ;
- en cas d'antécédents hémorragiques, les tests appropriés seront mis en œuvre orientés en fonction de la clinique, etc. (grade C, niveau IV).

Enfin, en cas de suspicion de syndrome hémorragique ou de syndrome hémorragique avéré, les démarches diagnostiques incluent aujourd'hui des interrogatoires de mieux en mieux standardisés et validés (en cas de suspicion de maladie de Willebrand, par exemple, cf. [10]). La réalisation d'un test dit « global » comme le temps de saignement n'est plus d'aucune aide pour le diagnostic ; il

est systématiquement remplacé par des tests spécifiques, y compris chez l'enfant de moins de 2 ans (facteur Willebrand, tests d'agrégation plaquettaire, etc.) [2,11].

Références

1. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2008;140(5):496-504.
2. Lasne D. Le temps de saignement doit-il être mesuré en préopératoire ? Sang Thrombose Vaisseaux 2001, 13, 342-347.
3. Stepanian A. Biron-Andreani C. Exploration de l'hémostase primaire. Ann Biol Clin 2001, 59 :725-35.
4. Chee YL, Greaves M. Role of coagulation testing in predicting bleeding risk. Hematol J. 2003;4(6):373-8.
5. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress : a study of 60 cases. Blood. 1998;91(4):1325-31.
6. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. Blood 1991, 77:2547-52.
7. In Samama CM. Conduites pratiques en hémostase et thrombose. Ed Alinea (2008), Paris. pp1-169.
8. www.has-sante.fr : Jude B, Bauters A, Susen S. Hémorragie : facteurs prédictifs des saignements (2008).
9. www.sfar.org Site de la Société Française d'Anesthésie – Réanimation.
10. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. 2008;6(12):2062-6.
11. Favaloro EJ. Appropriate laboratory assessment as a critical facet in the proper diagnosis and classification of von Willebrand disorder. In Michiels JJ. Clinical Haematology : Von Willebrand factor and Von Willebrand disease, 2001, 14: 299-320.

IV. RECHERCHE DOCUMENTAIRE DE LA HAS

IV.1 Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le *tableau 5* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline pour le temps de saignement. Dans ce tableau, les références issues de la veille bibliographique ne sont pas incluses.

Tableau 5. Stratégie de recherche dans la base de données Medline.

Type d'étude/sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Temps de saignement		
Recommandations	Pas de limite – 08/2010	7
Étape 1	Bleeding Time/de OR (bleeding time* OR Ivy method* OR Ivy test OR Ivy tests OR Duke method* OR Duke test OR Duke tests OR aspirin tolerance test OR aspirin tolerance tests)/ti,ab	
ET		
Étape 2	(Guidelines as Topic OR Practice Guidelines as Topic OR Health Planning Guidelines OR Consensus Development Conferences as Topic OR Consensus Development Conferences, NIH as Topic)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt OR (recommendation* OR guideline*)/ti	
Revues	Pas de limite – 08/2010	29
Étape 1	Bleeding Time/de OR (bleeding time* OR Ivy method* OR Ivy test OR Ivy tests OR Duke method* OR Duke test OR Duke tests OR aspirin tolerance test OR aspirin tolerance tests)/ti	
ET		
Étape 3	review*/ti OR Review/pt	

* troncature ; de : *descriptor* ; ti : *title* ; ab : *abstract* ; pt : *publication type*.

IV.2 Sites consultés (pour l'ensemble de la demande d'évaluation)

Bibliothèque médicale Lemanissier ;
 Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine – BIUM ;
 Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF ;
 Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT ;
 ECN en fascicules ;
 Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD ;
 Expertise collective INSERM ;
 Groupe de travail sur l'hémostase et la thrombose – GEHT ;
 Société française de médecine générale – SFMG ;
 Société française d'anesthésie et de réanimation – SFAR ;
 Société française de pédiatrie – SFP ;

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA ;
 Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé – AETMIS ;
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ ;
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR ;
Alberta Medical Association ;
American College of Physicians – ACP ;
Australian Haemophilia Centre Directors Organisation – AHCDO ;
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIP ;

Blue Cross Blue Shield Association – BCBS – Technology Evaluation Center ;
BMJ Clinical Evidence ;
British Committee for Standards in Haematology – BCSH ;
California Technology Assessment Forum – CTAF ;
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH ;
Canadian Task Force on Preventive Health Care ;
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE ;
Centre for Clinical Effectiveness – CCE ;
Centre for Reviews and Dissemination databases ;
Clinical Knowledge Summaries ;
Clinical Practice Guidelines Portal ;
CMA Infobase ;
Cochrane Library ;
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA ;
Euroscan ;
Guideline Advisory Committee – GAC ;
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC ;
Guidelines International Network – GIN ;
Guidelines Finder (National Library for Health) ;
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT ;
Horizon Scanning ;
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES ;
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI ;
Institute for Health Economics Alberta – IHE ;
International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH ;
Intute Health & Life Sciences – INTUTE ;
Medical Services Advisory Committee – MSAC ;
Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) – HTAC ;
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA ;
National Guideline Clearinghouse – NGC ;
National Health and Medical Research Council – NHMRC ;
National Horizon Scanning Centre – NHSC ;
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE ;
New Zealand Guidelines Group – NZGG ;
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA ;
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC ;
Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines ;
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN ;
Singapore Ministry of Health ;
Thrombosis Interest Group of Canada – TIGC ;
Tripdatabase ;
U.S. Department of Health and Human Services ;
Veterans Affairs Technology Assessment Program ;
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines ;
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA ;
WHO Quality Assurance and Safety : Blood Products and related Biologicals.

IV.3 Veille

Une veille bibliographique a été réalisée sur Medline, sur la base des équations du *tableau 5*, jusqu'en mai 2011.

V. EXPERTS RELECTEURS

Les trois experts ayant relu le rapport d'évaluation, élaboré par la HAS fondé sur l'analyse de la littérature, sont :

- M^{me} le P^r Nadine Azjenberg, responsable de l'unité fonctionnelle d'hématologie, centre hospitalier universitaire Bichat – Claude-Bernard, AP-HP ;
- M. le P^r Thomas Lecompte, centre hospitalier universitaire, Nancy ;
- M. le D^r Laurent Macchi, centre hospitalier universitaire, Angers.

Ces experts ont rempli une déclaration publique d'intérêts, disponibles sur le site internet de la HAS. La HAS les a analysées selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS, de mars 2010, puis a estimé que ces trois experts pouvaient être relecteurs de ce document, compte tenu du contenu de ces déclarations.

RÉFÉRENCES

1. Bezeaud A, Guillin MC, Fischer AM. Troubles de l'hémostase et de la coagulation : orientation diagnostique. *Rev Prat* 2007;57(3):327-35.
2. Lasne D. Le temps de saignement doit-il être mesuré en préopératoire ? *Sang Thromb Vaiss* 2001;13(6):342-7.
3. Stepanian A, Biron-Andréani C. Exploration de l'hémostase primaire. *Ann Biol Clin* 2001;59(6):725-35.
4. Matzdorff A. Platelet function tests and flow cytometry to monitor antiplatelet therapy. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(4):393-9.
5. Samama M. Physiologie et exploration de l'hémostase. Paris : DOIN ; 1990.
6. British Committee for Standards in Haematology, Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol* 2008;140(5):496-504.
7. Italian Society for Haemostasis and Thrombosis, Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M, Gresele P, Marietta M, et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures. Guidelines. *Thromb Res* 2009;124(5):e6-e12.
8. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Recommandations. Saint-Denis : AFSSAPS ; 2003.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ebe9d51e821a668f9ae39a461c581131.pdf
9. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Argumentaire. Saint-Denis : AFSSAPS ; 2003.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4d0c07b9ebaac5b2f096d7f332b71500.pdf
10. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les recommandations pour la pratique clinique. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANAES ; 1999.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Guide_RPC.pdf
11. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris : ANAES ; 2000.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>
12. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les examens préopératoires systématiques. Paris : ANAES ; 1998.
13. Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose. Stratégie du diagnostic biologique des maladies hémorragiques et thrombotiques constitutionnelles ou acquises. Recommandations. *Sang Thromb Vaiss* 1993;5(Suppl 5):1-40.
14. National Heart Lung and Blood Institute, Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, et al. Von Willebrand disease (VWD) : evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14(2):171-232.
15. National Heart Lung and Blood Institute, U.S.Department of Health and Human Services. The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. Bethesda: NIH; 2007.
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/vwd.pdf>
16. UK Haemophilia Centre Doctors' Organization, Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM, Hill FG, et al. The diagnosis of von Willebrand disease. Guideline. *Haemophilia* 2004;10(3):199-217.
17. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease : 1 diagnosis, comprehensive care and

assessment. Edition 2, Update 2 [1999-07-07]. 2010. <http://www.ahcdc.ca/publications-and-guidelines/34>.

18. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease : 1 diagnosis, comprehensive care and assessment. Can Med Assoc J 1995;153(1):19-25.

19. Hayward CP, Moffat KA, Raby A, Israels S, Plumhoff E, Flynn G, et al. Development of north american consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. Am J Clin Pathol 2010;134(6):955-63.

20. British Society for Haematology Haemostasis and Thrombosis. Guidelines on platelet function testing. J Clin Pathol 1988;41(12):1322-30.

21. Hayward CP, Pai M, Liu Y, Moffat KA, Seecharan J, Webert KE, et al. Diagnostic utility

of light transmission platelet aggregometry : results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments. J Thromb Haemost 2009;7(4):676-84.

22. Centre de référence des pathologies plaquettaires. Standardisation de l'exploration des pathologies plaquettaires. Bordeaux : CRPP; 2009.

23. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. Blood 1991;77(12):2547-52.

24. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. Semin Thromb Hemost 1990;16(1):1-20.

25. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. WILSTART, poudres et solvants pour solution injectable. Avis de la Commission de la transparence du 11 février 2004. Saint-Denis: AFSSAPS; 2004.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr