



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECHERCHE COMPLÉMENTAIRE ET
IDENTIFICATION D'UN ANTICOAGULANT LUPIQUE**

SEPTEMBRE 2006

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport 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 document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en septembre 2006

© Haute Autorité de santé – 2006

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Céline Moty-Monnereau (chef de projet, service évaluation des actes professionnels).

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de Mlle Renée Cardoso, sous la direction du Dr Frédérique Pages, docteur ès sciences.

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mme Khadia Dia.

Ce dossier a été relu, dans une version intermédiaire, par le Dr Luc Darnige, praticien hospitalier, sous la responsabilité du Pr Anne-Marie Fischer, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

.....

Pour tout contact au sujet de ce dossier :
Tél. : 01 55 93 71 21
Fax : 01 55 93 74 35
E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
SYNTHÈSE	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	11
I. SOURCES D'INFORMATIONS	11
II. STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE	11
CONTEXTE	13
I. PATHOLOGIE CONCERNÉE	13
I.1. La thrombophilie.....	13
I.2. Les anticorps antiphospholipides	13
I.3. L'inhibiteur de type lupique.....	13
I.4. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL)	14
II. DESCRIPTION TECHNIQUE	15
II.1. Technique standard.....	15
II.2. Tests supplémentaires proposés dans la littérature.....	15
III. SITUATION/CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE	16
IV. IDENTIFICATION DE L'ACTE DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES	17
ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	18
I. LITTÉRATURE ANALYSÉE	18
II. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE	18
III. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE	20
IV. CONDITIONS D'EXÉCUTION	20
V. INDICATIONS ET PLACE DANS LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE	20
V.1. Recommandation de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en 2000.....	20
V.2. Recommandation du BCSH en 2000	21
V.3. Conférence de consensus française « Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires » en 2003	22
V.4. Recommandation de l'American College of Chest Physicians (ACCP) en 2004 lors de la 7e conférence ACCP sur les traitements antithrombotique et thrombolitique	23

VI. IMPACT DE L'ACTE SUR LA SANTÉ DU PATIENT ET EN SANTÉ PUBLIQUE.....	24
AVIS RENDU PAR LA COMMISSION DE LA NABM.....	26
CONCLUSION	27
I. INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE.....	27
II. INTÉRÊT POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	27
III. SERVICE ATTENDU	27
IV. AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU	27
ANNEXES.....	28
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS	28
II. EXPERTS DE LA COMMISSION DE LA NABM	29
III. NIVEAUX DE PREUVE UTILISÉS PAR LE BCSH	30
RÉFÉRENCES.....	31
AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	33

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

L'acte nommé par la Cnamts « **Recherche complémentaire et identification d'un inhibiteur de type lupique (ou antiphospholipides ou antiprothrombinase)** » est aussi appelé « **Recherche d'un anticoagulant lupique** ». Il s'agit d'un acte de biologie combinant la détection d'un allongement du temps de coagulation lors de tests dépendant des phospholipides, l'identification de la présence d'un inhibiteur de la coagulation en utilisant des tests sensibilisés, la confirmation que cet inhibiteur est dépendant des phospholipides et l'exclusion d'une autre coagulopathie. Cet acte est principalement proposé dans le bilan étiologique de thromboses veineuses ou artérielles, ainsi que lors de la survenue de fausses couches à répétition. Il fait partie des actes diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL).

A la demande de la Direction de la sécurité sociale et dans le cadre de la révision du chapitre « Hémostase » de la nomenclature des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie (NABM), la Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de cet acte en vue de son inscription sur cette liste.

CONTEXTE

L'**anticoagulant lupique** est une anomalie acquise, qui toucherait environ 2 % de la population générale. Ce facteur est associé à un risque de thrombose qui peut se manifester par des accidents obstétricaux, neurologiques, rénaux, pulmonaires.

Cet acte n'est pas pris en charge en France. Il est inscrit dans les 4 nomenclatures étrangères consultées (américaine, australienne, belge, canadienne).

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu ou rendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées et l'avis de professionnels réunis au sein d'un groupe de travail (ici, la commission de la NABM).

Analyse de la littérature

Publications étudiées

Une recherche documentaire de janvier 1999 à juillet 2005 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, *Cochrane Library*, *National Guideline Clearinghouse* et *HTA Database*). 245 références ont été obtenues, 30 documents ont été analysés. Cette analyse a retenu 3 études multicentriques nationales de la validité de l'acte, 4 recommandations, 1 revue systématique et 2 études cliniques randomisées.

Indications

Définies par 4 recommandations sur l'avis d'experts, les indications sont les suivantes :

- thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire sans cause apparente ;
- récurrence de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire (même en présence d'autres facteurs de risque de thrombose) ;

- sujet jeune (moins de 50 ans) victime d'un accident vasculaire cérébral ou d'une thrombose artérielle périphérique ;
- sujet plus âgé (plus de 50 ans) victime d'un accident vasculaire cérébral ou d'une thrombose artérielle périphérique en l'absence de facteur de risque ;
- thromboses artérielles récidivantes malgré un traitement anticoagulant préventif ;
- lupus érythémateux disséminé, pour évaluer le risque de thrombose ;
- fausses couches multiples ;
- pré-éclampsie précoce ou sévère ou insuffisance placentaire sévère ;
- mort intra-utérine inexplicée ;
- retard de croissance intra-utérin sévère inexplicé.

Performances diagnostiques

La sensibilité et la spécificité de la recherche (et de l'identification) de l'anticoagulant lupique variaient respectivement de 82 % à 99 % et de 88 % à 99 % selon le type et la composition des plasmas utilisés dans les 3 études retenues.

Sécurité

Cet acte ne pose pas de problème de sécurité car il ne demande qu'un prélèvement veineux.

Conditions d'exécution

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA).

Cet acte comprend un ensemble de tests à réaliser successivement :

- détection d'un allongement du temps de coagulation lors de tests de coagulation dépendants des phospholipides (au moins deux tests) ;
- identification de la présence d'un inhibiteur de la coagulation en utilisant des tests sensibilisés ;
- confirmation que cet inhibiteur est dépendant des phospholipides ;
- exclusion d'une autre coagulopathie.

Les échantillons de plasma utilisés (patient et témoin) doivent être pauvres en plaquettes afin d'améliorer la sensibilité des tests. Le laboratoire doit préciser les réactifs utilisés et donner l'interprétation des résultats.

Place dans la stratégie thérapeutique

L'identification de la présence de l'anticoagulant lupique permet d'**adapter la prise en charge du patient pour prévenir la survenue ou la récurrence d'une thrombose** (mise sous traitement anticoagulant, adaptation de la posologie et de la durée de ce traitement, etc.), en tenant compte du risque hémorragique lié au traitement anticoagulant.

Ces adaptations thérapeutiques ont été précisées par les 4 recommandations en s'appuyant, selon les cas, sur des avis d'experts, des études observationnelles ou des études randomisées ayant des limites méthodologiques. Par la suite, 2 études randomisées ont montré qu'un traitement anticoagulant intensif n'était pas supérieur à un traitement modéré pour prévenir la survenue de récurrence. Aucune étude randomisée comparant l'incidence de la récurrence de thrombose avec et sans traitement préventif n'a été identifiée.

L'impact de cet acte sur le système de soins et les programmes de santé publique n'a pas été évalué dans la littérature.

Position de la commission de la NABM

Selon la commission de la NABM, cet examen permet d'**identifier un facteur de risque de thrombose**. En cas d'allongement anormal du TCA non lié à un traitement anticoagulant, le dépistage d'un anticoagulant circulant par l'épreuve de correction du temps de céphaline + activateur peut être effectué à l'initiative du directeur de laboratoire.

Cet examen doit être effectué à l'aide d'au moins deux tests dépendants des antiphospholipides et de principe différent. Le compte rendu doit préciser les techniques et les réactifs utilisés ainsi que l'interprétation des résultats.

La commission de la NABM a voté en faveur de l'inscription de cet acte.

CONCLUSION

Intérêt diagnostique

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie grave. La recherche d'un anticoagulant lupique fait partie des **éléments diagnostiques du SAPL**. Elle répond à un besoin diagnostique non couvert.

La recherche d'un anticoagulant lupique présente une sensibilité et une spécificité supérieures à 80 %, pouvant atteindre 99 % selon le type et la composition des plasmas. Elle ne pose pas de problème de sécurité.

Intérêt pour la prise en charge thérapeutique

Les indications principales de cet acte et sa place dans la stratégie thérapeutique sont définies par 4 recommandations selon l'avis d'experts.

L'identification de la présence d'un anticoagulant lupique permet d'**adapter la prise en charge thérapeutique avec un impact positif sur la morbidité et la mortalité des patients**, d'après 4 recommandations s'appuyant sur l'avis d'experts, des études observationnelles ou des études randomisées ayant des limites méthodologiques.

L'impact sur le système de soins et sur les programmes de santé publique n'a pas été évalué dans la littérature.

Le service attendu (SA) est jugé suffisant car :

- il répond à un besoin diagnostique non couvert ;
- c'est un élément diagnostique du SAPL ;
- il a de bonnes performances diagnostiques.

L'amélioration du service attendu (ASA) est jugée modérée (niveau III) car :

- il permet d'adapter la prise en charge thérapeutique (pas d'étude randomisée avec un groupe sans traitement) ;
- il doit être suivi d'autres actes diagnostiques (titrage des auto-anticorps antiphospholipides).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
BCSH : *British Committee for Standards in Haematology*
Cnamts : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
dRVVT : temps de venin de vipère russell dilué
NABM : nomenclature des actes de biologie médicale
TCA : temps de céphaline avec activateur
TTD : temps de thromboplastine diluée
Uncam : Union nationale des caisses d'assurance maladie

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu ou rendu des actes professionnels et rend un avis sur les conditions de réalisation de ces actes, sur leur inscription à la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale ainsi que sur leur radiation de cette liste. L'avis est rendu en vue de la décision d'admission de ces actes au remboursement par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam).

L'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. annexe I) pour évaluer le service attendu/rendu d'un acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique ;
2. l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail (pour ce dossier : il s'agit de l'avis des professionnels consultés par la commission de la NABM).

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation de l'acte de biologie médicale « Recherche complémentaire et identification d'un inhibiteur de type lupique (ou antiphospholipides ou antiprothrombinase) » en vue d'une inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Cette évaluation a été demandée par la Direction de la sécurité sociale. Cet acte a déjà été évalué par la commission de la NABM qui était chargée, jusqu'en mars 2004, de donner un avis sur l'inscription d'un nouvel acte ou sur les modifications des conditions d'inscription d'un acte à la NABM. Cette commission a transmis ses dernières propositions d'inscription au ministère le 7 août 2003 (59 actes) et le 26 avril 2004 (26 actes). Aucune inscription de ces 85 actes n'étant parue au *Journal officiel*, l'avis de la HAS est maintenant nécessaire pour les inscrire à la NABM. L'acte évalué dans ce rapport fait partie de ces 85 actes.

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I. SOURCES D'INFORMATIONS

Bases de données bibliographiques consultées :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis)
- Pascal (Institut de l'information scientifique et technique)

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis)
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA)*

II. STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le *tableau 1* présente la stratégie et les résultats de la recherche en terme de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée (fin de la période de recherche : juillet 2005).

Tableau 1. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations¹		sans limite	18
Étape 1	<i>Lupus coagulation inhibitor</i> OU (<i>Lupus</i> ET <i>Anticoagulant*</i>) OU <i>Antiphospholipid*</i> OU <i>Antibodies, antiphospholipid</i> OU <i>Anti(-)prothrombin*</i> OU (<i>Trombopenia</i> OU <i>Trombocytopenia</i>) ET <i>Heparin</i> OU (<i>Resistance</i> ET <i>Activated protein C</i>) OU <i>Factor V Leiden</i> OU (<i>Prothrombin</i> ET <i>20210*</i>)		
ET			
Étape 2	<i>Test*</i> OU <i>Testing</i> OU <i>Assay*</i>		
ET			
Étape 3	<i>Practice guideline*</i> OU <i>Guideline*</i> OU <i>Health planning guidelines</i> OU <i>Treatment guidelines</i> OU <i>Recommendation*</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference*</i> OU <i>Consensus statement</i>		
Méta-analyses, revues de littérature		sans limite	18
Étape 4	<i>Lupus coagulation inhibitor</i> OU (<i>Lupus</i> ET <i>Anticoagulant*</i>) OU <i>Antiphospholipid*</i> OU <i>Antibodies, antiphospholipid</i> OU <i>Antiprothrombin*</i>		
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 5	<i>Meta-analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Systematic review</i> OU <i>Review effectiveness</i>		
Efficacité du test		1999-2005	138
Étape 4			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 6	<i>Sensitivity and specificity</i> OU <i>Quality control</i> OU <i>Reference standards</i> OU <i>Diagnostic errors</i> OU <i>False negative reactions</i> OU <i>False positive reactions</i> OU <i>Observer variation</i> OU <i>Reproducibility of results</i> OU <i>Predictive value of tests</i>		
Données épidémiologiques		1995-2005	51
Étape 7	<i>Thrombophilia</i> ET <i>Epidemiology</i>		
ET			
Étape 8	<i>France</i> OU <i>French</i>		
Données médico-économiques		1995-2005	20
Étape 9	<i>Thrombophilia</i> OU <i>Trombocytopenia</i>		
ET			
Étape 10	<i>Costs and cost analysis</i> OU <i>Cost allocation</i> OU <i>Cost-benefit analysis</i> OU <i>Cost control</i> OU <i>Cost of illness</i> OU <i>Cost sharing</i> OU <i>Health care cost</i> OU <i>Health expenditure</i> OU <i>Economics</i>		

¹ La recherche de recommandations a porté sur un ensemble de tests d'évaluation de la thrombophilie incluant la recherche d'un inhibiteur lupique.

CONTEXTE

Cette partie « Contexte » a été rédigée à partir de 10 revues générales (1-10), et de 2 recommandations (11,12).

Cet acte de biologie médicale « Recherche complémentaire et identification d'un inhibiteur de type lupique (ou antiphospholipides ou antiprothrombinase) » est principalement proposé dans le cadre du bilan étiologique de thromboses veineuses ou artérielles ainsi que lors de la survenue de fausses couches à répétition.

I. PATHOLOGIE CONCERNÉE

I.1. La thrombophilie

Il n'y a pas de définition consensuelle de la thrombophilie. Ce terme désigne les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses ou la tendance clinique aux thromboses (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires) (1).

La thrombophilie peut être congénitale (le plus souvent familiale et héréditaire) ou acquise (1).

Parmi les causes acquises de thrombophilie, il y a le syndrome des antiphospholipides dont un des marqueurs biologiques est la présence d'un inhibiteur de type lupique (1,9).

Les causes héréditaires (congénitales) sont constituées par l'insuffisance en inhibiteurs (déficit en antithrombine, en protéine C et en protéine S, résistance à la protéine C activée, mutation Facteur V Leiden), la mutation 20210A/G de la prothrombine, l'élévation des facteurs VIII, IX, X et XI et l'hyperhomocystéinémie (1).

Deux publications ont rapporté des données épidémiologiques concernant l'incidence des thromboses veineuses en général. En France, l'incidence annuelle de la thrombose veineuse profonde serait de 120 pour 100 000 ; l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire entre 60 et 111 pour 100 000 et la maladie thrombo-embolique veineuse serait responsable d'une mortalité de 7,2 pour 100 000 (2). Dans le cadre de la grossesse, la prévalence de la maladie thrombo-embolique veineuse serait de 1 cas pour 1 000 à 2 000 grossesses (3).

I.2. Les anticorps antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides constituent une famille hétérogène d'anticorps dirigés contre les protéines complexées à des phospholipides chargés négativement (11). L'inhibiteur de type lupique appartient à cette famille d'anticorps, de même que les anticorps anticardiolipines. La présence des anticorps antiphospholipides est le marqueur biologique définissant le « syndrome des antiphospholipides » (1).

I.3. L'inhibiteur de type lupique

L'inhibiteur de type lupique est également appelé « anticorps anticoagulant circulant de type antiprothrombinase » ou « anticoagulant lupique ».

Nous utiliserons dans la suite de ce rapport le terme « anticoagulant lupique » qui correspond au terme anglo-saxon « *lupus anticoagulant* » retenu par le *Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid antibody* du *Scientific and Standardisation Committee* de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (12).

L'anticoagulant lupique est une anomalie acquise, qui toucherait environ 2 % de la population générale (4,5). Il constitue un groupe hétérogène d'anticorps. L'étiologie de l'anticoagulant lupique n'est pas connue. Cet anticoagulant est présent chez des personnes âgées asymptomatiques.

L'incidence de cet anticoagulant est plus élevée chez les patients :

- ayant une maladie auto-immune et en particulier chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (20-45 %) (5) ;
- infectés par le VIH ;
- prenant un des traitements suivants : procainamide, hydralazine, isoniazide, dilantin, phénothiazines, quinidine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, etc. (4,5).

In vitro, l'anticoagulant lupique entraîne un allongement du temps de coagulation qui peut être causé par la réaction de l'anticorps avec le complexe β 2-glycoprotéine-I/phospholipid ou avec le complexe prothrombine/phospholipide (11).

In vivo, l'anticoagulant lupique est associé à un risque de thrombose (1) qui peut se manifester par des complications obstétricales, neurologiques (accidents vasculaires cérébraux), rénales (thromboses de la veine rénale), pulmonaires (embolies, etc. (4,10).

Le risque de thrombose est plus élevé en présence d'un anticoagulant lupique que d'un anticorps anticardiolipine (7). Au sein des anticoagulants lupiques, les anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 sont plus fortement associés aux événements thrombotiques que les anticorps antiprothrombine (6).

Selon les caractéristiques des patients, l'incidence des complications liées aux thromboses serait de 5 à 20 % chez les patients ayant un anticoagulant lupique (5). L'anticoagulant lupique serait présent chez 8 à 14 % des patients ayant une thrombose veineuse profonde et 1/3 des patients ayant un accident vasculaire cérébral avant l'âge de 50 ans (5).

Rarement, la présence d'un anticoagulant lupique est associée à une thrombocytopénie (11).

I.4. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Le SAPL est caractérisé par la production d'anticorps antiphospholipides à des taux modérés ou élevés.

Il est défini par l'association (7) :

- d'un critère biologique : présence d'un anticorps de la famille des antiphospholipides persistant sur deux prélèvements séparés d'au moins 6 semaines de type anticardiolipine et/ou de type anticoagulant lupique ;
- et d'un critère clinique : thrombose micro ou macrovasculaire veineuse ou artérielle, ou pathologies obstétricales.

Le SAPL peut être primaire ou secondaire associé à une autre pathologie du système immunitaire telle que le lupus érythémateux systémique (1).

II. DESCRIPTION TECHNIQUE

II.1. Technique standard

Cette technique est préconisée par deux recommandations publiées l'une par l'*Haemostasis and Thrombosis Task Force* du *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) (11,13) et l'autre par le *Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody* du *Scientific and Standardization Committee* de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (12) concernant les critères diagnostiques de la présence d'anticoagulants lupiques. Ces critères reposent sur l'avis d'experts.

Ces critères sont les suivants :

- détection d'un allongement du temps de coagulation lors de tests de coagulation dépendants des phospholipides (étape de détection) ; au moins deux tests de détection doivent être réalisés avant d'exclure la présence d'un anticoagulant lupique ; l'un des deux tests doit être fondé sur un système comportant une faible concentration de phospholipides :
 - temps de céphaline avec activateur (TCA) (avec un réactif sensible),
 - temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT),
 - temps de thromboplastine diluée (TTD) ;
- identification de la présence d'un inhibiteur de la coagulation en utilisant des tests sensibilisés par une épreuve de mélange du plasma à tester avec un plasma témoin ;
- confirmation que cet inhibiteur est dépendant des phospholipides (tests choisis en fonction des tests de détection utilisés) ;
- exclusion d'une autre coagulopathie. En particulier, suivant le contexte, on pourra rechercher une activité de l'inhibiteur dirigée contre un facteur spécifique de la coagulation ou un déficit d'un facteur de coagulation. Deux dilutions de plasma, au minimum, doivent être analysées pour chaque facteur étudié, pour éliminer une baisse artéfactuelle du taux des facteurs étudiés.

De plus, le BCSH (11) considère que :

- la présence d'anticorps antiphospholipides devrait être confirmée sur un échantillon de sang séparé, prélevé au minimum 6 semaines après le premier prélèvement sanguin ;
- des dosages immunologiques devraient être réalisés (IgG et IgM anticardiolipine, β 2-glycoprotéine-1).

II.2. Tests supplémentaires proposés dans la littérature

Plusieurs auteurs (6,8) ont proposé des tests supplémentaires pour différencier les anticoagulants lupiques dirigés contre la β 2-glycoprotéine 1 de ceux dirigés contre la prothrombine lors de la recherche et de l'identification de l'anticoagulant lupique. En effet, la même équipe hollandaise a montré que les anticoagulants lupiques pathogènes étaient ceux dont l'activité était supportée par les anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 (14).

La recherche d'anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 par la technique ELISA est indiquée dans le cadre du diagnostic du SAPL, comme présenté dans les recommandations de la BCSH (11), et en seconde intention dans le cadre de la thrombophilie pendant la

grossesse (selon les situations cliniques) (15). Cet acte est inscrit à la nomenclature française (cf. chapitre suivant).

Postérieurement à la période couverte par l'analyse de la littérature de ce rapport d'évaluation, un article présentant un consensus international sur les critères de classification du syndrome des antiphospholipides a été publié (16). Ce consensus présente la recherche d'anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 comme faisant partie des examens à réaliser.

III. SITUATION/CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

L'acte « recherche complémentaire et identification d'un anticoagulant lupique » n'existe pas dans la nomenclature française (NABM).

Il existe actuellement deux libellés dans la NABM :

- un qui permet d'identifier un déficit en facteur de coagulation (allongement du TCA corrigé) ou la présence d'un anticoagulant circulant (allongement du TCA non corrigé). Dans ce dernier cas, il ne permet pas de préciser le type de l'anticoagulant circulant.

Ce libellé est dans le chapitre Hématologie, code 0182 : « La recherche et l'orientation diagnostique d'un anticoagulant circulant (en dehors d'un traitement anticoagulant) comporte les épreuves suivantes : temps de céphaline + activateur (code : 1117) et temps de Quick (code : 0126).

Correction du temps de céphaline + activateur, en cas d'allongement du test initial (code : 1117).

En cas d'allongement du temps de Quick (code : 0126), effectuer un temps de thrombine (code : 0128). » ;

- un nouvellement inscrit, qui permet notamment, par technique ELISA, de titrer les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1.

Ce libellé est dans le chapitre Immunologie, code 1460 : « Titrage des auto-anticorps antiphospholipides (anticardiolipine...) » qui est précisé par le commentaire suivant : « en cas de dépistage d'un anticoagulant circulant » (code : 0182) « ou d'une sérologie de syphilis dissociée » (code : 1306) « et s'il y a confirmation d'un syndrome des antiphospholipides, le directeur de laboratoire peut de sa propre initiative pratiquer les examens 1460 et 1461 ».

IV. IDENTIFICATION DE L'ACTE DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

L'acte « recherche complémentaire et identification d'un anticoagulant lupique » a été identifié dans les 4 nomenclatures étrangères consultées (américaine, australienne, belge, canadienne). Deux de ces nomenclatures (australienne et belge) précisent le terme d'anticoagulant lupique dans le libellé de l'acte (*tableau 2*). Le libellé des 2 autres nomenclatures était plus large.

Tableau 2. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2004)	85300	<i>Clotting inhibitors or anticoagulants; antithrombin III, activity</i>
Australienne (MBS 2003)	65132	<i>Test for the presence of antithrombin III deficiency, protein C deficiency, lupus anticoagulant, activated protein C resistance – where the request for the test(s) specifically identifies that the patient has a history of venous thrombo-embolism – quantitation by one or more techniques – 1 test</i>
	65142	<i>Confirmation or clarification of an abnormal or indeterminate result from a test described in item 65132, by testing a specimen collected on a different day – 1 or more tests</i>
	65137	<i>Test for the presence of lupus anticoagulant not being associated with any service to which items 65132, 65133, 65134, 65135 and 65136 apply</i>
Belge (2005)	554035	Recherche d'un inhibiteur acquis spécifique (maximum 1)
	554046	
	554050	Identification et dosage d'un anticoagulant spécifique acquis (maximum 1)
	554061	
	554072	Recherche d'un anticoagulant lupique (minimum trois tests) (maximum 1)
554083		
Québécoise (2005)	51050	Recherche d'un anticoagulant (non médicamenteux) circulant

ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I. LITTÉRATURE ANALYSÉE

Seuls les articles répondant aux critères suivants ont été sélectionnés :

- recommandation professionnelle ;
- évaluation des performances diagnostiques de l'acte en décrivant les procédures de constitution de l'échantillon de plasma étudié et le détail des données permettant de calculer la sensibilité et la spécificité. Ces évaluations devaient porter sur la combinaison de tests selon les recommandations récentes. Les études évaluant la sensibilité ou la spécificité d'un ou de plusieurs tests au sein de l'acte global sans les combiner n'ont pas été retenues ;
- évaluation de la place de l'acte dans la stratégie de prise en charge du patient, de son impact sur la morbidité au niveau international ou en France et sur l'organisation des soins en France.

Trois études multicentriques nationales évaluant la validité de l'acte (7,17,18), 4 recommandations (11,19-21), 1 revue systématique (22) et 2 études cliniques randomisées (23,24) répondant à ces critères ont été identifiées.

II. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE

Trois études récentes permettent d'avoir une estimation de la sensibilité et la spécificité de la recherche de l'anticoagulant lupique. Deux de ces études ont été réalisées par la même équipe (7,17). Les 3 études rapportent les résultats obtenus par de nombreux laboratoires pour un petit échantillon de plasmas de compositions différentes (*tableau 3*).

Deux études ont utilisé des plasmas normaux enrichis en anticorps anti- β 2G1 et anti-prothrombine afin de reproduire un plasma proche de celui d'un patient ayant un anticoagulant lupique (7,18). En effet, l'approvisionnement en plasma de patients ayant un anticoagulant lupique étant limité en termes de quantité et de continuité dans le temps, il a été proposé d'enrichir des plasmas normaux avec les anticorps anti- β 2G1 et anti-prothrombine (7). Ces plasmas permettraient aux industriels et aux laboratoires de disposer de grandes quantités de plasma stable pour l'évaluation de la qualité des tests et pour la standardisation des tests permettant l'identification d'un anticoagulant lupique (7).

La sensibilité de la recherche (et l'identification) de l'anticoagulant lupique variait selon le type de plasma utilisé. Elle était de 95,6 % sur du plasma de patient ayant un anticoagulant lupique dans l'étude la plus récente réalisée en Grande-Bretagne par l'équipe de Jennings (7). Elle variait de 82,2 % à 99 % selon le type et la concentration des anticorps dans les plasmas enrichis (7,18).

La spécificité de la recherche (et l'identification) de l'anticoagulant lupique sur plasma normal variait de 88,2 % à 99 % selon les études (7,17,18). Elle diminuait lorsque le plasma était hépariné ou artificiellement appauvri (défaut de coagulation).

En résumé, dans les 3 études retenues, la sensibilité et la spécificité de la recherche (et l'identification) de l'anticoagulant lupique variaient respectivement de 82 % à 99 % et de 88 % à 99 % selon le type et la composition des plasmas utilisés.

Tableau 3. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) de la recherche de l'anticoagulant lupique.

Auteur, année de publication, pays	Type d'étude	Test	Technique utilisée*	Se et Sp %
Jennings <i>et al.</i> , 2002 (17) Grande-Bretagne	Étude multicentrique, nationale 233/238 centres Période : novembre 2000 (la publication des recommandations du BCSH date de juin 2000)	Recherche d'anticoagulant lupique, selon la méthode habituelle de chaque centre, sur deux échantillons de plasma : - un positif (plasma de patient contenant un anticoagulant lupique) - et un négatif (plasma de donneur de sang)	43 combinaisons différentes de tests ont été utilisées par les différents centres 147 (63,1 %) centres ont respecté les recommandations du BCSH	Sur l'ensemble des centres : Se = 69,5 Sp = 97,5 Sensibilité [†] selon le respect ou non des recommandations Se _{respect} = 74,1 Se _{non respect} = 60,0
Jennings <i>et al.</i> , 2004 (7) Grande-Bretagne	Étude multicentrique, nationale 231/245 centres Période de l'étude non précisée	Recherche d'anticoagulant lupique, selon la méthode habituelle de chaque centre, sur cinq échantillons de plasma : - a : un positif (plasma de patient contenant un anticoagulant lupique) - trois plasmas enrichis avec des anticorps (b : anti-β2G1‡, c : anti-prothrombine, d : anti-β2G1‡ + anti-prothrombine) afin de constituer des plasmas témoins positifs pour l'anticoagulant lupique - un négatif (plasma de donneur de sang)	43 combinaisons différentes de tests ont été utilisées par les différents centres Une partie (% non précisé) des centres n'a pas suivi les recommandations du BCSH	Se _a = 95,6 Se _b = 90,4 Se _c = 87,2 Se _d = 90,8 Sp = 88,2
Tripodi <i>et al.</i> , 2003 (18) Italie	Étude multicentrique, nationale Sur 90 laboratoires, participation d'environ 80 % (chiffre exact non précisé) Période de l'étude non précisée	Recherche d'anticoagulant lupique, selon la méthode habituelle de chaque centre, sur six échantillons de plasma : - trois plasmas enrichis avec des quantités décroissantes d'anticorps anti-β2G1‡ (a, b, c) extraits du plasma d'un patient ayant cet anticorps - trois plasmas négatifs : un normal = d, un hépariné = e et un appauvri = f	Concernant les tests de détection : la majorité des laboratoires en réalisaient au moins deux : deux (21 %) ; trois (30 %) ou plus (44 %) Concernant les tests de confirmation, les laboratoires en réalisaient majoritairement un (71 %) Certains en réalisaient deux (23 %) ou trois (6 %)	Se _a = 99 Se _b = 97 Se _c = 84 Sp _d = 99 Sp _e = 71 Sp _f = 76

* La description de la technique recommandée par le BCSH est présentée dans la section II.1 de ce rapport (11) ; † les données présentées dans l'article ne permettent pas de calculer la spécificité dans ces deux groupes ; ‡ anti-β2-glycoprotéine 1.

III. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE

Cet acte de biologie médicale ne pose pas de problème de sécurité particulier car il est réalisé sur un prélèvement sanguin veineux.

IV. CONDITIONS D'EXÉCUTION

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA) (25).

Plusieurs auteurs (26) et recommandations reposant sur l'avis d'experts (11,12) ont défini les conditions d'exécution de cet acte :

- le laboratoire doit réaliser une succession de tests comme recommandé par le BCSH (voir description de la technique standard, section II.1 de ce rapport) :
 - détection d'un allongement du temps de coagulation lors de tests de coagulation dépendants des phospholipides (au moins deux tests),
 - identification de la présence d'un inhibiteur de la coagulation en utilisant des tests sensibilisés,
 - confirmation que cet inhibiteur est dépendant des phospholipides,
 - exclusion d'une autre coagulopathie (11,12) ;
- les échantillons de plasma utilisés (patient et témoin) doivent être pauvres en plaquettes (11,12), pour améliorer la sensibilité des tests ;
- le laboratoire doit préciser les réactifs utilisés et doit donner l'interprétation des résultats. En effet, les valeurs normales varient selon les réactifs et le matériel utilisés (26).

V. INDICATIONS ET PLACE DANS LA STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE

La recherche d'un anticoagulant lupique est susceptible de modifier la prise en charge des patients. En particulier, 4 recommandations présentent les indications de cet acte ainsi que ses conséquences sur la prise en charge du patient.

V.1. Recommandation de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en 2000

La recommandation de l'ACOG portant sur la prise en charge d'une thrombo-embolie pendant la grossesse (20) s'appuie sur une revue systématique de la littérature avec attribution d'un niveau de preuve aux études sélectionnées puis la formulation de la recommandation par un consensus d'experts. Le rapport est ensuite relu en interne et en externe (*peer-review*).

Cette recommandation propose comme indications potentielles pour la recherche d'un SAPL chez la femme (avis d'experts) :

- antécédents personnels de thrombose ;
- fausses couches à répétition ;
- pré-éclampsie précoce ou sévère ;
- retard de croissance intra-utérin inexpliqué.

Cette recommandation précise, en s'appuyant sur l'avis d'experts, les modalités thérapeutiques à mettre en œuvre en cas de SAPL.

V.2. Recommandation du BCSH en 2000

Il s'agit des recommandations publiées par l'*Haemostasis and Thrombosis Task Force* du *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) sur l'investigation et la prise en charge du syndrome des antiphospholipides, publiées en 1991 (13) et mises à jour en 2000 (11).

La méthode d'élaboration de la recommandation initiale s'appuyait sur des études ayant permis d'identifier les facteurs influençant la performance des tests et d'évaluer des méthodes standardisées de réalisation des tests ; la méthode d'actualisation de ces recommandations n'était pas présentée, cependant la méthode de travail habituelle du BCSH consiste *a minima* en une revue de la littérature à partir des bases de données Embase et Medline. Des niveaux de preuve sont ensuite attribués à la littérature selon une classification précisée (annexe 2).

La recommandation du BCSH (11) présente les indications de la recherche des anticorps antiphospholipides (anticardioline et anticoagulant lupique) en s'appuyant sur l'avis d'experts.

Le BCSH note qu'étant donné le risque élevé de fausse couche et de récurrence de thrombose et la possibilité d'adapter la prise en charge des patients, le dépistage des anticorps antiphospholipides a des indications très larges.

En particulier, il est indiqué chez :

- les sujets présentant un épisode de thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire sans cause apparente ;
- les sujets présentant une récurrence de thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire (même en présence d'autres facteurs de risque de thrombose) ;
- les sujets jeunes (moins de 50 ans) présentant un accident vasculaire cérébral ou une thrombose artérielle périphérique ;
- les sujets plus âgés (plus de 50 ans) présentant un accident vasculaire cérébral ou une thrombose artérielle périphérique en l'absence de facteur de risque ;
- les sujets présentant des thromboses artérielles récidivantes malgré un traitement anticoagulant préventif ;
- les sujets ayant un lupus érythémateux disséminé, pour évaluer le risque de thrombose ;
- les femmes ayant présenté au moins trois fausses couches consécutives. Cette indication peut être étendue aux femmes ayant présenté au moins deux fausses couches non consécutives ;
- éventuellement, les femmes ayant eu une fausse couche inexplicée au 2e ou 3e trimestre avec un fœtus morphologiquement normal ;
- éventuellement, les femmes ayant présenté une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire sévère.

L'identification d'un anticoagulant lupique permet d'adapter la prise en charge thérapeutique de ces patients. La recommandation du BCSH précise les modalités thérapeutiques dans les diverses situations en s'appuyant sur des données apportées par des études cliniques bien menées sans essai comparatif randomisé ou sur des avis d'experts.

Par ailleurs, le BCSH apporte certaines précisions sur la prise en charge thérapeutique :

- La découverte fortuite d'un anticoagulant lupique ne doit pas entraîner l'institution d'un traitement anticoagulant (recommandation de grade B, preuve de niveau 3) sauf en cas d'exposition à une situation à haut risque de thrombose.
- En ce qui concerne la thrombopénie : l'identification d'un anticoagulant lupique n'entraîne pas de modification de la prise en charge d'une thrombopénie. Le BCSH recommande de la prendre en charge de la même façon qu'un purpura thrombopénique idiopathique. Cette indication n'apparaît donc pas pertinente.
- Le suivi d'un traitement anticoagulant par héparine chez les patients présentant une thrombose et ayant un allongement du temps de coagulation en raison de la présence d'un anticoagulant lupique impliquera de réaliser d'autres examens (mesure de l'activité anti-facteur Xa par exemple).

V.3. Conférence de consensus française « Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires » en 2003

Cette conférence de consensus (15) a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Anaes (19). Cette démarche se fonde sur la réunion d'un jury appelé à faire la synthèse des données scientifiques présentées par des experts et débattues publiquement, en répondant à des questions prédéfinies.

Cette conférence de consensus a notamment défini les indications de la recherche d'un anticoagulant lupique dans le cadre de la grossesse en s'appuyant sur l'avis d'experts (15).

- En première intention :
 - chez la femme enceinte avec des antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique veineuse dans le cadre d'un SAPL ;
 - chez la femme enceinte avec antécédent de :
 - une ou plusieurs pertes fœtales après 12 semaines d'aménorrhée,
 - une ou plusieurs naissances avant 34 semaines d'aménorrhée et pré-éclampsie,
 - une pathologie vasculaire placentaire sévère ou des accidents multiples (recherche d'un SAPL : anticorps anticardiopiline et anticoagulant lupique) ;
 - chez la femme non gravide ayant eu au moins trois fausses couches spontanées avant 10 semaines d'aménorrhée (temps de céphaline avec activateur et recherche d'anticoagulant circulant de type lupique) ;
 - chez la femme enceinte avec une pathologie vasculaire placentaire sévère en cours (recherche de SAPL).
- En deuxième intention : en cas de grossesse avec thrombose évolutive ou antécédent personnel de maladie thrombo-embolique veineuse.

Dans les situations cliniques pour lesquelles il a été recommandé de rechercher la présence d'un anticoagulant lupique en première ou en deuxième intention, la présence de celui-ci contribue au classement du niveau de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) maternelle comme élevé ou majeur selon les antécédents de MTEV.

La conférence de consensus précise les modalités thérapeutiques en fonction du niveau de risque ainsi déterminé.

Ces modalités thérapeutiques s'appuient sur l'avis d'experts sauf pour la suivante :

L'association aspirine-héparine de bas poids moléculaire prescrite dès le début de la grossesse a montré une efficacité (grade B : « niveau de preuve intermédiaire ») dans la prévention du risque de pertes fœtales précoces à répétition associées à un anticorps antiphospholipides (tel que l'anticoagulant lupique).

V.4. Recommandation de l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* en 2004 lors de la 7e conférence ACCP sur les traitements antithrombotique et thrombolitique

Cette recommandation (21,27-29) repose sur :

- une revue systématique de la littérature avec analyse critique et gradation du niveau de preuve (A : essais cliniques randomisés, B : essais cliniques randomisés ayant quelques limites méthodologiques, C : études observationnelles, C+ : extrapolation possible d'essais cliniques randomisés ou preuves abondantes en provenance d'études observationnelles) ;
- la formulation de la recommandation par consensus d'experts avec gradation des recommandations (1 : forte, 2 : modérée) en prenant en compte le rapport risque/bénéfice pour le patient et le coût ;
- et la lecture critique de la recommandation en interne et en externe (*peer-review*) (27-29).

Dans le cas général, cette recommandation ne porte pas tant sur l'indication de la recherche de la présence d'anticoagulant lupique que sur les modalités thérapeutiques en cas d'épisode thrombo-embolique veineux profond.

Ainsi en cas de premier épisode de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ou d'embolie pulmonaire et en présence de facteurs favorisant la thrombophilie (tels que la présence d'anticorps antiphospholipides), il est recommandé de prescrire un traitement pendant 1 an (grade 1C+) et conseillé de le prolonger à vie (grade 2C) (21).

Dans le cadre de la grossesse, la recommandation présente les indications de la recherche d'un syndrome des phospholipides et les modalités thérapeutiques.

Il est proposé de rechercher une thrombophilie héréditaire et un SAPL chez les femmes ayant présenté des fausses couches à répétition (trois ou plus), une pré-éclampsie sévère ou récidivante, une mort intra-utérine inexplicée ou un décollement (grade 2C).

Des recommandations fortes et modérées (niveaux 1 et 2) présentent les modalités thérapeutiques pour les femmes enceintes selon différentes situations cliniques en s'appuyant sur des niveaux de preuve modérés à faibles (niveau B et C).

En conclusion

Les indications de cet acte, définies par 4 recommandations (en s'appuyant sur l'avis d'experts), sont les suivantes :

- épisode de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire sans cause apparente ;
- récurrence de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire (même en présence d'autres facteurs de risque de thrombose) ;
- accident vasculaire cérébral ou thrombose artérielle périphérique en l'absence de facteur de risque ;
- thromboses artérielles récurrentes malgré un traitement anticoagulant préventif ;
- lupus érythémateux disséminé, pour évaluer le risque de thrombose ;
- fausses couches multiples ;
- pré-éclampsie précoce ou sévère ou insuffisance placentaire sévère ;
- mort intra-utérine inexplicée ;
- retard de croissance intra-utérin sévère inexplicé.

La prise en charge thérapeutique et préventive (prévention secondaire) de ces patients a été précisée par les 4 recommandations en s'appuyant, selon les recommandations thérapeutiques émises, sur l'avis d'experts, des études observationnelles ou des études randomisées avec des limites méthodologiques.

VI. IMPACT DE L'ACTE SUR LA SANTÉ DU PATIENT ET EN SANTÉ PUBLIQUE

Cette partie a été rédigée à partir d'une revue systématique (22) et 2 études cliniques randomisées (23,24), en complément des 4 recommandations précédemment présentées (11,15,20,21).

L'identification de la présence de l'anticoagulant lupique permet de poser le diagnostic de SAPL et ainsi d'identifier un risque de récurrence de thrombose artérielle ou veineuse profonde ou d'accidents obstétricaux. Ceci permet d'adapter la prise en charge thérapeutique (en particulier préventive) comme présenté dans les 4 recommandations (section précédente).

Lassere et Empson ont réalisé une revue systématique des essais thérapeutiques randomisés chez les femmes enceintes présentant un SAPL. Les auteurs concluaient que les recommandations thérapeutiques concernant le SAPL pendant la grossesse s'appuyaient sur un niveau de preuve faible, du fait des limites méthodologiques des études randomisées publiées jusqu'en 2003 (22).

Par la suite, 2 études randomisées ont été publiées (23,24). Ces études comparaient deux intensités de traitement par warfarin des patients ayant un SAPL en vue de prévenir une récurrence. Elles portaient respectivement sur 114 et 109 patients. Ces études montrent que le warfarin à forte dose (afin d'obtenir un INR [*International Normalized Ratio*] entre 3 et 4 ou 3 et 4,5 selon l'étude) n'est pas supérieur à un

traitement moins intensif (INR entre 2 et 3). Ces études n'incluaient pas de groupe témoin (sans traitement). Elles ont fait l'objet de critiques du fait de l'exclusion des patients ayant déjà présenté une récurrence de thrombose veineuse profonde et du fait du manque de fiabilité de l'INR chez les patients porteurs de l'anticoagulant lupique pour l'équilibre du traitement anticoagulant (30).

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude randomisée comparant l'incidence de la récurrence de thrombose avec et sans traitement préventif.

Nous n'avons pas identifié d'étude évaluant l'impact de la recherche de l'anticoagulant lupique sur le système de soins et sur les programmes de santé publique (données médico-économiques).

AVIS RENDU PAR LA COMMISSION DE LA NABM

L'acte « recherche complémentaire et identification d'un inhibiteur de type lupique (ou antiphospholipides ou antiprothrombinase » a été examiné en commission de la NABM.

Lors de la séance du 19/09/2001, il a été mentionné que cet examen revêtait une importance croissante dans l'étude des facteurs de risque de thrombose.

Lors de la séance du 04/12/2001, il a été jugé par consensus que l'identification d'un anticoagulant circulant devrait être autorisée à l'initiative du biologiste, à condition que ce dernier ne se limite pas à un commentaire, mais qu'il fournisse une conclusion explicite dans le compte rendu, s'engageant ainsi dans la démarche diagnostique.

La commission de la NABM a voté en faveur de l'inscription de la « recherche complémentaire et identification d'un inhibiteur de type lupique (ou antiphospholipides ou antiprothrombinase) » lors de sa séance du 09/01/2003.

Dans la conclusion de la commission de la NABM, il avait été noté les recommandations suivantes :

- *« Cet examen doit être effectué à l'aide d'au moins deux tests dépendants des antiphospholipides et de principe différent.*
- *Les techniques et les réactifs utilisés doivent être précisés sur le compte rendu.*
- *Une conclusion interprétant les résultats doit figurer sur le compte rendu. »*

Il était également ajouté un paragraphe « Orientation diagnostique à l'initiative du directeur de laboratoire : *« En cas d'allongement anormal du temps de céphaline + activateur non lié à un traitement anticoagulant :*

- *le dépistage d'un anticoagulant circulant par l'épreuve de correction du temps de céphaline + activateur (0182) peut être effectué et coté à l'initiative du directeur de laboratoire. Une conclusion interprétant les résultats doit figurer sur le compte rendu ;*
- *l'identification d'un inhibiteur (1008) peut être effectuée et cotée à l'initiative du directeur de laboratoire à condition de formuler une conclusion précise sur le compte rendu. »*

Note : Le Pr Boneu, rapporteur pour la commission de la NABM pour le sous-chapitre « Hémostase », a été contacté lors de la rédaction de ce dossier d'évaluation en juillet-août 2005. Il a relu le dossier dans sa version intermédiaire.

Il a notamment précisé que l'acte 1460 : « titrage des auto-anticorps antiphospholipides (anticardioline...) » est nouvellement inscrit à la nomenclature. Il permet notamment, par technique ELISA, de titrer les anticorps anticardioline et les anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1. Il utilise des réactifs coûteux. Ses performances varient selon la spécificité de l'auto-anticorps recherché. En pratique les deux actes actuellement inscrits à la nomenclature, 0182 (recherche et orientation diagnostique d'un anticoagulant circulant) et 1460, se complètent : il y a un recouvrement partiel des résultats entre eux.

CONCLUSION

I. INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie grave. La recherche d'un anticoagulant lupique fait partie des éléments diagnostiques du SAPL. Elle répond à un besoin diagnostique non couvert.

La recherche d'un anticoagulant lupique présente une sensibilité et une spécificité supérieures à 80 %, pouvant atteindre 99 % selon le type et la composition des plasmas. Elle ne pose pas de problème de sécurité.

II. INTÉRÊT POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Les indications principales de cet acte et sa place dans la stratégie thérapeutique sont définies par 4 recommandations selon l'avis d'experts.

L'identification de la présence d'un anticoagulant lupique permet **d'adapter la prise en charge thérapeutique avec un impact positif sur la morbidité et la mortalité des patients**, d'après 4 recommandations s'appuyant sur l'avis d'experts, des études observationnelles ou des études randomisées ayant des limites méthodologiques.

L'impact sur le système de soins et sur les programmes de santé publique n'a pas été évalué dans la littérature.

III. SERVICE ATTENDU

Le service attendu (SA) est jugé suffisant car :

- il répond à un besoin diagnostique non couvert ;
- c'est un élément diagnostique du SAPL ;
- il a de bonnes performances diagnostiques.

IV. AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

L'amélioration du service attendu (ASA) est jugée modérée (niveau III) car :

- il permet d'adapter la prise en charge thérapeutique (pas d'étude randomisée avec un groupe sans traitement) ;
- il doit être suivi d'autres actes diagnostiques (titrage des auto-anticorps antiphospholipides).

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

La méthode proposée par la HAS pour émettre un avis sur les actes est fondée sur :

1. les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité et la sécurité des actes ;
2. l'avis rendu par la commission de la NABM.

1. Les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité et/ou la sécurité des actes

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, la recherche bibliographique automatisée est complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres de la commission ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique figurant dans la classification retenue par la HAS.

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

Les documents sont analysés à l'aide de grilles de lecture, destinées à apprécier leur qualité méthodologique et leur niveau de preuve scientifique. Ils sont retenus ou non en fonction de ces critères.

2. L'avis rendu par la commission de la NABM

Le fonctionnement de la commission de la NABM était similaire à celui de la commission de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) :

- un rapporteur (extérieur aux membres de la commission) présentait un dossier écrit à la commission ; ce dossier comprenait les éléments scientifiques justifiant l'inscription et les éléments permettant la cotation de l'acte, ainsi qu'une proposition de libellé et de cotation ;
- les membres de la commission (président, caisses d'assurance maladie, État, syndicats représentatifs) se prononçaient sur l'inscription de l'acte en précisant les indications et la cotation.

La commission soumettait ensuite ses propositions d'inscription au ministre de la Santé à qui appartenait la décision finale d'inscription (publiée au *Journal officiel*).

II. EXPERTS DE LA COMMISSION DE LA NABM

Pour la révision du chapitre 5-02 : « Hémostase et coagulation » de la NABM, la commission de la NABM a nommé six experts en hématologie biologique :

- Pr Bernard Boneu, PU-PH, laboratoire d'hématologie, Hôpitaux de Toulouse, Toulouse - rapporteur
- Pr Anne-Marie Fischer, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris
- Pr Jenny Goudemand, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital C.-HURIEZ, Lille
- Pr Irène Juhan-Vague, PU-PH, laboratoire d'hématologie, CHU Timone, Marseille
- Mme Françoise Moreau, LABM Maublanc, Paris
- Pr Jean-François Schved, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital Saint-Éloi, Montpellier

III. NIVEAUX DE PREUVE UTILISÉS PAR LE BCSH

Tableau 4. Correspondance entre le niveau de la recommandation et le type de preuve.

Niveau	Type de preuve
Ia	Preuves obtenues par méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
Ib	Preuves obtenues à partir d'au moins un essai comparatif randomisé
IIa	Preuves obtenues à partir d'au moins une étude comparative de bonne qualité sans randomisation
IIb	Preuves obtenues à partir d'au moins une étude quasi expérimentale de bonne qualité
III	Preuves obtenues par des études descriptives, non expérimentales, de bonne qualité, telles que des études comparatives, des études de corrélation et des études cas-témoins
IV	Preuves obtenues par des rapports de comités d'experts ou des avis d'experts et/ou l'expérience clinique d'autorités reconnues

Source : traduit de la recommandation du BCSH, 2004 (31)

Tableau 5. Correspondance entre le grade de la recommandation et le type de preuve.

Grade	Recommandation
A (<i>evidence levels Ia; Ib</i>)	Repose sur au moins un essai comparatif randomisé au sein d'une revue de la littérature de bonne qualité générale et cohérente
B (<i>evidence levels IIa, IIb, III</i>)	Repose sur des études cliniques bien menées sans essai comparatif randomisé
C (<i>evidence level IV</i>)	Repose sur des preuves apportées par des rapports de comités d'experts ou des avis d'experts et/ou l'expérience clinique d'autorités reconnues. Notifie l'absence d'étude de bonne qualité directement utilisable pour la recommandation

Source : traduit de la recommandation du BCSH, 2004 (31)

RÉFÉRENCES

Littérature analysée

- Schved JF. Définition de la thrombophilie. *Ann Méd Interne* 2003;154(5-6):279-82.
- Bénard E, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Presse Méd* 2005;34(6):415-9.
- Bosson JL. Épidémiologie de la thrombose maternelle. *Ann Méd Interne* 2003;154(5-6):283-5.
- Lab Tests Online. Lupus anticoagulant 2004. <http://www.labtestsonline.org/understanding/analytes/lupus_anticoagulant/glance.html> [consulté le 18-7-2006].
- Institute for Transfusion Medicine, Bontempo FA. The Lupus anticoagulant. An update 2001. <<http://www.itxm.org/TMU2001/tmu5-2001.htm>> [consulté le 18-7-2006].
- Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S. A two-step coagulation test to identify antibeta2-glycoprotein I lupus anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2004;2(5):702-7.
- Jennings I, Mackie I, Arnout J, Preston FE. Lupus anticoagulant testing using plasma spiked with monoclonal antibodies: performance in the UK NEQAS proficiency testing programme. *J Thromb Haemost* 2004;2(12):2178-84.
- Simmelink MJA, Derksen RHWM, Arnout J, de Groot PG. A simple method to discriminate between beta2-glycoprotein I- and prothrombin-dependent lupus anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003;1(4):740-7.
- Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides. *Rev Méd Int* 2005;27(4):769-70.
- Nishiguchi T, Kobayashi T. Antiphospholipid syndrome: characteristics and obstetrical management. *Curr Drug Targets* 2005;6(5):593-605.
- Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000;109(4):704-15.
- Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74(4):1185-90.
- British Society for Haematology, Machin SJ, Giddings JC, Greaves M, Hutton RA, Mackie IJ, *et al.* Guidelines on testing for the lupus anticoagulant. Lupus anticoagulant working party on behalf of the BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* 1991;44(11):885-9.
- Bas de Laat H, Derksen RHWM, Urbanus RT, Roest M, De Groot PG. β 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004;104(12):3598-602.
- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Club de périfœtologie. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. Conférence de consensus, 14 mars 2003. Paris: Anaes; 2003.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
- Jennings I, Greaves M, Mackie IJ, Kitchen S, Woods TAL, Preston FE. Lupus anticoagulant testing: improvements in performance in a UK NEQAS proficiency testing exercise after dissemination of national guidelines on laboratory methods. *Br J Haematol* 2002;119(2):364-9.
- Tripodi A, Biasiolo A, Chantarangkul V, Pengo V. Lupus anticoagulant (LA) testing: performance of clinical laboratories assessed by a national survey using lyophilized affinity-purified immunoglobulin with LA activity. *Clin Chem* 2003;49(10):1608-14.
- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les conférences de consensus, base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris: Anaes; 1999.

20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thrombo-embolism in pregnancy. ACOG practice bulletin n°19. Washington (DC): ACOG; 2000.
21. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thrombo-embolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401S-28S.
22. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy: a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004;114(5-6):419-26.
23. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, *et al.* A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(12):1133-8.
24. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, *et al.* A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3(5):848-53.
25. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal officiel*;11 décembre 1999: 18441-52.
26. Gardiner C, Mackie IJ, Malia RG, Jones DW, Winter M, Leeming D, *et al.* The importance of locally derived reference ranges and standardized calculation of dilute Russell's viper venom time results in screening for lupus anticoagulant. *Br J Haematol* 2000;111 (4): 1230-5.
27. Schünemann HJ, Munger H, Brower S, O'Donnell M, Crowther M, Cook D, *et al.* Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(3 Suppl):174S-8S.
28. Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, Jaeschke R, Pauker S. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):179S-87S.
29. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schünemann HJ. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(3 Suppl):172S-3S.
30. Key NS. More on: intensity of warfarin anticoagulation in APS [letter]. *J Thromb Haemost* 2005;3(10):2368-9.
31. British Society for Haematology, Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol* 2004;124(1):15-25.

Nomenclatures française et étrangères

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2004 (CPT 2004). Chicago (IL): AMA; 2004.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare benefits schedule book. Canberra: Commonwealth of Australia; 2003.

Caisse nationale de l'assurance maladie. Table nationale de biologie. Version 20 du 17/01/2005. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 01-06-2005].

Institut national d'assurance maladie-invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Bruxelles: INAMI; 2005.

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Services de laboratoire en établissement. Mise à jour 41. Mars 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/170/000_manuel_complet_sle_spec.pdf [consulté le 17-05-2005].

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Recherche complémentaire et identification d'un inhibiteur de type lupique (ou antiphospholipides ou antiprothrombinase)

Libellé proposé par la HAS : Recherche complémentaire et identification d'un anticoagulant lupique

Classement NABM : sous-chapitre 5-05 Hémostase *Code* : 1008

Date de l'avis : 20 septembre 2006

Le service attendu est considéré suffisant. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

1. Indications principales :

- épisode de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire sans cause apparente ;
- récurrence de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire (même en présence d'autres facteurs de risque de thrombose) ;
- accident vasculaire cérébral ou thrombose artérielle périphérique en l'absence de facteur de risque ;
- thromboses artérielles récidivantes malgré un traitement anticoagulant préventif ;
- lupus érythémateux disséminé, pour évaluer le risque de thrombose ;
- fausses couches multiples ;
- pré-éclampsie précoce ou sévère ou insuffisance placentaire sévère ;
- mort intra-utérine inexplicée ;
- retard de croissance intra-utérin sévère inexplicé.

2. Gravité de la pathologie

La présence d'un anticoagulant lupique est associée à un risque de thromboses qui se traduit par une augmentation de la morbidité, de la mortalité et une altération de la qualité de vie.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique à visée préventive.

4. Place dans la stratégie thérapeutique

Il s'agit d'un besoin diagnostique non couvert. Cet acte est à réaliser en première intention dans le cadre du bilan étiologique des événements listés plus haut (indications principales). Cet acte permet d'adapter la prise en charge thérapeutique afin de prévenir une récurrence de thrombose veineuse ou artérielle.

5. Amélioration du service attendu

Modérée (niveau III).

6. Population cible

Non déterminée.

7. Modalités de mise en œuvre

Il comprend un ensemble de tests à réaliser successivement :

- détection d'un allongement du temps de coagulation lors de tests de coagulation dépendants des phospholipides (au moins deux tests) ;
- identification de la présence d'un inhibiteur de la coagulation en utilisant des tests sensibilisés ;
- confirmation que cet inhibiteur est dépendant des phospholipides ;
- exclusion d'une autre coagulopathie.

8. Exigences de qualité et de sécurité

- La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA).
- Les échantillons de plasma utilisés (patient et témoin) doivent être pauvres en plaquettes afin d'améliorer la sensibilité des tests.
- Le laboratoire doit préciser les réactifs utilisés et doit donner l'interprétation des résultats.

9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants

Néant.

10. Réalisation de l'acte soumise à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Motif de proposition de modification de libellé

La HAS propose de remplacer dans le libellé les termes « inhibiteur de type lupique (ou antiphospholipides ou antiprothrombinase » par « anticoagulant lupique ». Ce terme est le plus proche de celui utilisé officiellement par les pays anglo-saxons (*lupus anticoagulant*) et est celui utilisé dans la nomenclature belge.