



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


ARTICLE ORIGINAL

Stabilité du TCA et de l'activité Anti- Xa après 4 heures de prélèvement dans la surveillance du traitement par l'héparine non fractionnée.

Stability of TCA and Anti- Xa activity after 4 hours of sampling in the monitoring of treatment with unfractionated heparin.

Soraya Hadjali-Saichi^{a-b*}, Kahina Guenounou Ghemmour^{a-b}, Issam Frigaa^{a-b}.

^a Centre d'Hémodiagnostic Transfusion Sanguine, CHU Mustapha

^b Faculté de Pharmacie d'Alger, Algérie

Article reçu le 28-03-2022 ; accepté le 05-04-2022

MOTS CLÉS

Héparine non fractionnée
 Conservation TCA
 Activité anti- Xa
 Stabilité.

Résumé

Introduction : L'héparine non fractionnée(HNF) est un anticoagulant indiqué dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique. Pour la maîtrise de la phase pré-analytique, il est important de fixer des conditions de traitement et de conservation des échantillons sanguins au laboratoire.

Méthodes : Pour évaluer l'impact d'un délai prolongé, 2 tubes citratés ont été prélevés chez 60 patients sous HNF, le premier tube est centrifugé dans l'heure suivant le prélèvement, une partie du plasma est analysée immédiatement considérée comme référence et l'autre conservé 4h à température ambiante. Le deuxième tube est conservé à température ambiante pendant 4h avant d'être centrifugé et analysé.

Résultats : Les résultats obtenus montrent une différence statistiquement significative pour les valeurs du TCA sur sang total citraté et plasma citraté, avec un pourcentage de variation supérieur à 10%, contrairement à l'activité anti-Xa qui demeure stable sur sang total et plasma citraté mesurée par méthode chromogénique et chronométrique après 4h de conservation

Conclusion : Cette étude apporte des données supplémentaires, nous permettant d'accepter les prélèvements dont le délai d'acheminement dépasse 2h pour la mesure de l'activité anti- Xa dont la stabilité jusqu'à 4h a été démontrée. Le délai maximal pour le TCA devrait être précisé sur un effectif plus important, cependant le délai de 2h ne doit pas être dépassé.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Unfractionated heparin
Conservation
TCA,
Anti-Xa activity,
Stability

Abstract

Introduction : Unfractionated heparin (UFH) is an anticoagulant indicated for the prevention and treatment of thromboembolic disease. Mastery of the pre-analytical phase is essential to ensure the quality of biological examinations. It is therefore particularly important to set conditions for the treatment and storage of blood samples in the laboratory.

Methods : To assess the impact of prolonged delay, 2 citrate tubes were collected from 60 patients on UFH, the first tube is centrifuged within one hour of collection, one part of the plasma is analyzed immediately considered as reference and the other kept 4h at room temperature, the second tube is stored at room temperature for 4h before being centrifuged and analyzed.

Results : The results obtained show a statistically significant difference for TCA values on citrated whole blood and citrate plasma with a percentage change greater than 10%, unlike the anti Xa activity which remains stable on citrated whole blood and citrate plasma measured by chromogenic and chromometric method after 4h of storage.

Conclusion : This study provides additional data, allowing us to accept samples with a delivery time of more than 2 hours for the measurement of anti-Xa activity whose stability up to 4 hours has been demonstrated. The maximum time limit for the TCA should be specified on a larger staff; however the time limit of 2h should not be exceeded.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant : HADJALI-SAICHI SORAYA

Adresse e-mail : soraya_hadjali@yahoo.fr

Introduction :

L'héparine non fractionnée (HNF), est un polysaccharide sulfaté extrait de la muqueuse intestinale du porc, augmente l'activité inhibitrice de l'antithrombine (AT), un anticoagulant naturel qui inhibe la plupart des facteurs (F) de coagulation activés, en particulier FXa et FIIa.

Historiquement, l'effet anticoagulant de l'HNF est généralement surveillé en utilisant le temps de céphaline activée (TCA). L'efficacité de l'HNF est surveillée avec un rapport TCA (patient / contrôle) compris entre 1,5 et 2,5.

Cependant, le TCA est raccourci en présence d'un facteur VIII élevé ou d'un fibrinogène élevé. L'inflammation induit une résistance à l'héparine et la surveillance du traitement anticoagulant est un défi. De plus, un anticoagulant lupique ou une maladie hépatique pourraient modifier le TCA initial avant le traitement. Néanmoins, le test d'activité anti-Xa (anti-Xa) est une alternative pour surveiller l'HNF lorsque le TCA est inutilisable [1].

Comme le TCA, le test anti-Xa est très sensible aux conditions pré-analytiques, plusieurs recommandations préconisent une mesure dans 1h à 2 h suivant le prélèvement dans des tubes contenant du citrate de sodium [2]. Une mesure retardée induit l'activation plaquettaire et la libération du facteur 4 plaquettaire (PF4), entraînant la diminution de l'activité l'anti-Xa. Un délai aussi court entre 1 et 2 h pouvant soulever

des problèmes logistiques, en particulier avec des prélèvements émanant des services des autres structures hospitalières [3].

la présente étude a été réalisée afin d'évaluer la stabilité de l'HNF à travers les paramètres d'hémostase en l'occurrence: le Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) et le dosage de l'activité anti-Xa par deux méthodes : chromogénique et chromométrique, sur des échantillons de sang total citraté et du plasma citraté contenant de l'héparine non fractionnée obtenus après une conservation de moins de 2 heures (ligne de base) et 4 heures, suivit d'une double centrifugation à 2500g pendant 10 minutes à température ambiante (23°C-25°C) , afin de définir le délai maximal entre la collecte et l'analyse des échantillons et la centrifugation et l'analyse des échantillons

Patients, matériels et méthodes**Patients**

Cette étude prospective a recruté des patients dans des services de soins intensifs de chirurgie générale et cardiaque de plusieurs établissements hospitaliers d'Alger centre. Dans l'ensemble, 60 patients sous héparine non fractionnée ont été inclus, appartenant aux deux sexes, dont l'âge variait entre 18 à 86 ans avec une médiane d'âge de 54 ans. 21 patients ont été mis sous héparine sodique (35%) par voie intraveineuse continue,

tandis que 39 patients ont été traités par l'héparine calcique (65%) par voie sous-cutanée. Pratiquement 64 % des patients étaient hospitalisés pour un remplacement valvulaire mitral, 30% pour un remplacement valvulaire aortique, 4% présentaient une insuffisance rénale et seulement 2% présentaient une altération de l'état générale.

Le sang veineux de chaque patient a été collecté dans 2 tubes (BD) contenant 0,109 M de citrate de sodium (1 vol/9 vol), conformément aux recommandations internationales. Les échantillons de sang ont été traités en routine selon les recommandations actuelles pour la phase pré analytique. Le prélèvement est réalisé au moment du pic plasmatique de l'activité de l'HNF. Pour les patients traités par l'héparine sodique en perfusion intraveineuse, l'échantillon est prélevé 4 heures après le début du traitement ou de changement de dose et pour les patients ayant reçu de l'héparine calcique par voie sous-cutanée, les prélèvements ont été réalisés à mi-chemin entre deux injections à savoir 4hs après l'injection pour un schéma thérapeutique de 3 injections par jour. L'étude a été réalisée conformément au Code d'éthique de l'Association médicale mondiale (Déclaration d'Helsinki) pour les expériences impliquant des humains, après avoir été approuvée par le comité d'éthique local. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude.

Protocole d'étude

Les prélèvements sanguins ont été conservés dans une position verticale et les plasmas obtenus après une double centrifugation à une vitesse de 2500g pendant 10 min selon les recommandations du GFHT, pour obtenir un taux de plaquettes résiduelles dans le plasma < 10G/L et éviter ainsi la libération du PF4. Le plasma hémolysé a été éliminé car l'hémolyse interfère avec les résultats de l'activité anti-Xa chromogènes. Deux temps de conservation ont été étudiés, à température ambiante comprise entre +23°C et + 25°C. La température a été prise chaque jour par le thermomètre du laboratoire et confirmée par un second thermomètre.

- Moins de 2h (T1): Désigné par C1T1, pour les prélèvements centrifugés dès l'arrivée au laboratoire et analysés avant 2h. Les résultats ainsi obtenus sont considérés comme valeurs de références.
- Après 4h (T4): C1T4 pour les prélèvements centrifugés dès l'arrivée au laboratoire et analysés après 4h de prélèvement. C4T4 pour les prélèvements centrifugés et testés après 4h de prélèvement.

Matériels et méthodes

Le TCA a été mesuré avec STA R-PTT Automate® (PTTA, Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France). Des dosages d'activité anti-Xa ont été réalisés en utilisant deux méthodes d'analyse : une méthode chromogénique STA R-Liquid Anti-Xa (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France). Un calibrateur spécifique a été utilisé pour l'HNF (Multi Hep Calibrator, Diagnostica Stago) et une méthode chromométrique STACLOT® HEPARIN 1 (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France) avec son calibrateur HEPANORM® H (Diagnostica Stago). Un contrôle de qualité a été effectué pour chaque paramètre: le TCA SYSTEM CONTROL N +P (Diagnostica Stago), l'activité anti-Xa méthode chromogénique QUALITY HNF/UFH (Diagnostica Stago), et méthode chromométrique HEPARIN CONTROL (Diagnostica Stago). Chaque test a été réalisé sur l'analyseur de coagulation STA R Max (Diagnostica Stago, Asnière sur Seine, France).

Analyses statistiques

Comme les distributions des données ne se sont pas avérées normales, l'activité anti-Xa et les résultats du TCA ont été exprimés en médiane avec le 1er et 3^{ème} quartiles. En conséquence, la comparaison analytique des résultats des tests obtenus à T4 h et T1 h a été effectuée à l'aide du test de rang signé de Wilcoxon pour les échantillons appariés. Quand les tests statistiques sont significatifs, plusieurs études utilisent la moyenne du pourcentage de variation pour interpréter leurs résultats.

Le pourcentage de variation est calculé selon la formule suivante :

$$\% = \left(\frac{\text{Résultat à } T_2 - \text{Résultat de référence}}{\text{Résultat de référence}} \right) \times 100$$

T₂ : Le temps de mesure.

Selon l'étude de VAN Geest-Daalderop et al, lorsque la moyenne du pourcentage de variation est supérieure à 10%, la stabilité des paramètres étudiés n'est pas conservée. Dans le cas où la moyenne du pourcentage de variation est inférieure à 10%, le calcul du pourcentage des échantillons avec une variation supérieure à 10% s'impose. Si ce pourcentage est supérieur à 25%, l'étude de VAN Geest-Daalderop et al conclue à l'instabilité des paramètres étudiés [4].

Résultats

Résultats de la stabilité de l'HNF sur plasma citraté

Les résultats du TCA et l'activité anti-Xa (mesurée par méthodes chromogénique et chromométrique) ont été exprimés en valeurs médianes avec leur 1er (25%) et 3^{ème} (75%) quartiles, car la distribution des données n'a pas

été jugée normale. Les résultats sont représentés dans le tableau I.

Tableau I: Résultats des échantillons conservés en plasma citraté.

	TCA [25% -75%]	Activité anti-Xa	
		Méthode chromogénique [25% -75%]	Méthode chronométrique [25% -75%]
C1T1	67,25 [45,47- 142,92]	0,20 [0,1 - 0,44]	0,25 [0,1 - 0,50]
C1T4	87,40 [51,70 - 180]	0,20 [0,1 - 0,45]	0,22 [0,1 - 0,48]

T1: moins de 2h après le prélèvement. T4: 4h après le prélèvement. C1: Centrifugation dès l'arrivée au laboratoire.

Les comparaisons analytiques des résultats obtenus après 4h de conservation à température ambiante par rapport aux résultats obtenus à T1 (<2 h) considérés comme résultats de référence ont été effectuées en utilisant le test des rangs signés de Wilcoxon.

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau II:

Tableau II: Résultats du test de Wilcoxon.

		TCA	Activité anti Xa	
			Méthode chromogénique	Méthode chronométrique
Test de Wilcoxon	C1T4 avec C1T1	p = 0,00	p = 0,391	p =0,474

Sachant que le $p > 0,05$ exprime une différence non significative et un $p < 0,05$ en faveur d'une différence significative, dans ce cas on calcule la moyenne du pourcentage de variation pour le TCA.

TCA

Le test des rangs signés de Wilcoxon a montré une différence significative ($p < 0,05$) pour les échantillons testés après 4h (T4) du prélèvement comparé à ceux testés à moins de 2h (T1). (tableau II).

C1T4: en se référant aux résultats obtenus à T1, on a remarqué que parmi les 60 échantillons, la valeur du TCA est augmentée dans 45 échantillons, et abaissée dans 5 cas et demeure inchangée pour 10 cas.

La moyenne du pourcentage de variation est de 19,46 % donc supérieure à 10% pour les échantillons conservés en plasma citraté à température ambiante et testés 4h après.

Activité anti-Xa par méthode chromogénique

Le test des rangs signés de Wilcoxon a démontré que les valeurs de l'activité anti Xa obtenues par méthode chromogénique, après 4h du

prélèvement n'étaient pas statistiquement différents ($p > 0,05$) de ceux obtenus après moins de 2 heures (T1). (tableau II).

C1T4 : en se basant sur les résultats obtenus à T1, on n'a remarqué que parmi les 60 échantillons, la valeur de l'activité anti -Xa est augmentée dans 16 échantillons, et abaissée dans 18 cas et demeure inchangée pour 26 cas.

Activité anti -Xa par méthode chronométrique

Selon le test de Wilcoxon les valeurs de l'activité anti-Xa mesurées par méthode chronométrique obtenues après 4 n'étaient pas statistiquement différentes de celles obtenues après moins de 2 heures (T1), ($p > 0,05$). (tableau II).

C1T4 : on a remarqué que parmi les 60 échantillons, la valeur de l'activité anti-Xa est augmentée dans 14 échantillons, et abaissée dans 26 cas et reste inchangée pour 20 cas

Résultats de la stabilité de l'HNF sur sang total citraté

Expression des résultats des différents paramètres en valeurs médianes avec leur 1er (25%) et 3ème (75%) quartiles (tableau III).

Tableau III: Les résultats des prélèvements conservés en sang total citraté.

	TCA [25% - 75%]	Activité anti-Xa	
		[25% -75%]	
		Méthode chromogénique	Méthode chronométrique
C1T1	67,25 [45,47- 142,92]	0,20 [0,1 - 0,44]	0,25 [0,1 - 0,50]
C4T4	81,95 [50,65 - 135,37]	0,21 [0,1 - 0,37]	0,30 [0,1 - 0,49]

C1T1 : Centrifugé et testé dès l'arrivée au laboratoire (<2h). C4T4 : Centrifugé et testé après 4h de prélèvement

Les comparaisons analytiques des résultats obtenus après une conservation de 4h du sang total citraté à une température ambiante, puis centrifugation, par rapport aux résultats obtenus à T1 (<2 h) ou la centrifugation et l'analyse ont été faites dans l'heure qui a suivi le prélèvement, et considérées comme résultats de référence, sont exposés dans le tableau IV.

Tableau IV: Résultats des tests de rangs signés Wilcoxon pour les échantillons conservés en sang total citraté.

		TCA	Activité anti-Xa	
			Méthode chromogénique	Méthode chromométrique
Test de Wilcoxon	C ₄ T ₄ avec C ₁ T ₁	p = 0,028	p = 0,505	p = 0,038

Le $p < 0,05$ pour le TCA donc la différence est significative, dans ce cas la moyenne du pourcentage de variation est calculée (tableau V).
Tableau V: la moyenne de variation et le pourcentage d'échantillons ayant une variation supérieure à 10%.

	TCA	Méthode chromométrique
Moyenne de % de variation	12,20%	9,46 %
Échantillons avec % de variation > 10%	/	18,91%

Selon les résultats obtenus: la moyenne du pourcentage de variation est supérieure à 10 % pour le TCA et elle est inférieure à 10% pour l'activité anti -Xa mesurés par méthode chromométrique.

TCA

Le test de Wilcoxon a montré une différence significative ($p < 0,05$) entre les valeurs du TCA des échantillons C₄T₄ et ceux de C₁T₁ (tableau IV)

C₄T₄: en se référant aux résultats obtenus à T1, on a remarqué que parmi les 60 échantillons la valeur du TCA est augmentée dans 35 échantillons, et diminuée dans 19 échantillons et demeure inchangée pour 6 cas.

La moyenne des pourcentages de variation était de 12,20 % (supérieure à 10%).

Activité anti -Xa mesurée par méthode chromogénique:

Le test de Wilcoxon n'a pas démontré une différence significative entre l'activité anti- Xa mesurée par méthode chromogénique des échantillons C₄T₄ et C₁T₁ ($p \geq 0,05$) (tableau IV).

C₄T₄ : en se référant aux résultats obtenus à T1, on n'a remarqué que parmi les 60 échantillons la valeur de l'activité anti -Xa est diminuée dans 14 échantillons, et augmentée dans 16 échantillons et demeure inchangée pour 20 cas.

Activité anti-Xa mesurée par méthode chromométrique

La comparaison analytique a démontré une différence significative ($p < 0,05$) entre les valeurs de l'activité anti -Xa mesurée par méthode chromométrique des échantillons C₄T₄

(centrifugés et analysés après 4h du prélèvement) et ceux de C₁T₁ (tableau IV)

C₄T₄: en se référant aux résultats obtenus à T1, on a remarqué que parmi les 60 échantillons la valeur de l'activité anti- Xa est augmentée dans 16 échantillons, diminuée dans 19 échantillons et demeure inchangée pour 25 cas.

La moyenne des pourcentages de variation était de 9,46% (inférieure à 10%) et 18,91% des échantillons avaient un pourcentage de variations supérieur à 10% (inférieure à 25%).

Discussion :

Le pré-analytique du suivi de l'héparine non fractionnée est particulièrement délicat en raison d'une possible neutralisation de l'héparine par le PF4 relargué par les granules alpha plaquettaires, pouvant induire une sous-estimation de l'activité anticoagulante.

Pour minimiser cet impact potentiel, la plupart des directives actuelles recommandent d'effectuer des tests visant à surveiller le traitement par HNF dès que possible après le prélèvement sanguin, généralement entre 1 h et 2 h lorsque le sang est collecté dans des tubes citratés [2,5]

Les résultats de notre étude concluent à l'instabilité du TCA à température ambiante (23°C-25°C), en sang total citraté et plasma citraté, contenant de l'HNF jusqu'à 4 heures de conservation à température ambiante.

L'analyse statistique montre une différence significative entre l'échantillon analysé après 4 heures et l'échantillon de référence, et la moyenne du pourcentage de variation supérieure à 10% confirme ainsi l'instabilité du paramètre.

Sur plasma citraté seulement 8,33% des échantillons présentent une diminution du TCA due à la présence de résidus plaquettaires. Sur sang total citraté, 23,33 % des échantillons présentent une diminution de la valeur TCA après 4h du prélèvement à température ambiante (23°C-25°C), cette diminution est due à la présence de plaquettes qui libèrent le PF4, ce dernier neutralise l'HNF diminuant ainsi son activité anticoagulante.

La valeur du TCA est augmentée dans 58,33% des échantillons de sang total et 75 % des échantillons de plasma citraté après 4h du prélèvement. Ceci s'explique par le temps de latence entre l'inhibition des différents facteurs de coagulation par l'HNF, et leur libération qui permet la reprise de leur activité.

Nos résultats sont en accord avec les directives du CLSI qui recommandent un délai maximal de conservation des prélèvements contenant l'HNF en sang total citraté à température ambiante de 1 heure et celle du GEHT qui préconisent un délai de conservation du sang total citraté avant l'analyse ne dépassant pas 2 heures. Des résultats similaires ont été rapportés par Toulon et al qui conseillent

un délai de 1 à 2h [6]. L'étude de Ray, a comparé des délais de 30 minutes et 110 minutes entre le prélèvement en tube citraté et la centrifugation, et retrouve une différence significative (en utilisant le test de Wilcoxon) entre les deux TCA chez 44 patients recevant de l'HNF [3].

Pour la mesure du TCA sur plasma citraté conservé 4h après prélèvement à température ambiante, des résultats différents ont été rapportés aussi bien par Adcock *et al.*, qui ont conclu à une valeur de TCA inchangé pendant 6h sur plasma citraté contenant de l'HNF et aussi par le CLSI qui préconise une centrifugation de l'échantillon prélevé sur tube citraté dans l'heure qui suit le prélèvement et la réalisation de l'analyse dans les 4 heures après le prélèvement si le plasma, décanté ou non, est conservé à température ambiante ou à température réfrigérée [5]

Pour l'activité anti-Xa, nos résultats ont abouti à la stabilité de l'activité anti-Xa mesurée par méthode chromogénique et chronométrique jusqu'à 4 heures sur sang total citraté et plasma citraté contenant de l'HNF à température ambiante (23°C-25°C).

Pour la méthode chromogénique, l'analyse statistique a montré l'absence de différence statistiquement significative entre les échantillons analysés après 4 heures et les échantillons de référence (pour les deux cas de conservation sang total citraté et plasma citraté).

Pour la méthode chronométrique la différence était non significative entre les échantillons centrifugés dans l'heure qui suit le prélèvement et analysé après 4h et les échantillons de référence. Cependant, la différence était significative entre les échantillons centrifugés et analysés après 4h de prélèvement or la moyenne du pourcentage de variation était inférieure à 10% et moins de 25% des échantillons présentent une variation supérieure à 10%.

Ces résultats s'accordent avec le délai préconisé par le GFHT pour la réalisation de l'activité anti-Xa en plasma citraté. Ce délai peut être prolongé jusqu'à 4 heures après le prélèvement conservé à température ambiante ou réfrigérée [2].

Toulon *et al.* suggèrent que le délai entre le prélèvement sanguin et la mesure de l'activité anti-Xa prescrite pour le suivi des traitements HNF pourrait être prolongé en toute sécurité jusqu'à 4 h. [6]

Billoir *et al.* ont démontré que la mesure de l'activité anti-Xa de l'HNF peut être effectuée dans les 4 h suivant le prélèvement dans le plasma citrate. [7]

conclure à l'instabilité du TCA en sang total citraté et en plasma citraté après 4h de prélèvement.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Vandiver JW, Vondracek TG Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy* 2012 ; 32:546-558.
2. Boissier E, Calmette L, Delahousse B, *et al.* Recommandations préanalytiques en hémostase : Stabilité des paramètres d'hémostase générale et délais de réalisation des examens. GFHT Texte long, Mai 2017.
3. Ray M. Stability of the activated partial thromboplastin time used to monitor unfractionated heparin. *J Thromb Haemost JTH* 2008; 6:1817-1819.
4. Van Geest-Daalderop, J. H., Mulder, A. B., Boonman-de Winter, L. J., Hoekstra, M. M., & van den Besselaar, A. M. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clinical chemistry* 2005: 561-568.
5. Adcock DM, Hoefner DM., K. Kottke-Marchant, R.A. Marlar, D.I. Szarmozsi, D.J. Wuraneck, Collection, Transport, and Processing of Blood Specimen for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, Approved Guideline-Fifth edition, Vol. 28: n° 5 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2008, pp. 1-33 (CLSI Document H21-A5).
6. Toulon P, Appert-Florya A, Fischera F, Buvata S, Jamboua D, Mahagneb M. Monitoring unfractionated heparin therapy. 4 hour-stability of anti-Xa activity in unspun citrated tubes. *Thrombosis Research* 186 (2020) 7-12.
7. Billoir P, Clavier T, Guilbert A, *et al.* Is citrate theophylline adenosine dipyridamole (CTAD) better than citrate to survey unfractionated heparin treatment? Has delayed centrifugation a real impact on this survey? *J. Thromb. Thrombolysis* 2019; 48 (2): 277-283.

Conclusion

Notre étude a permis d'une part d'affirmer la stabilité de l'activité anti-Xa sur plasma citraté, et de démontrer la stabilité de cette dernière jusqu'à 4 heures sur sang total citraté, et d'autre part de