

## Cas cliniques d'Hémostase

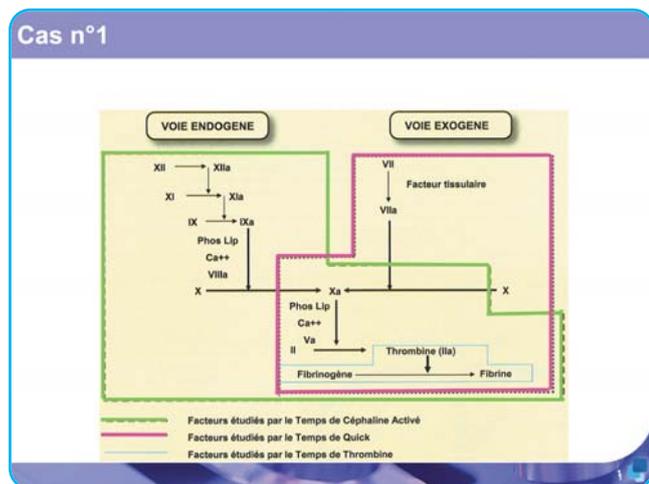
### Cas n°1

Un patient de 28 ans, atteint de trisomie 21 et d'une cardiopathie congénitale fait un bilan préopératoire avant chirurgie cardiaque. Le taux de prothrombine (TP), trouvé diminué dans deux laboratoires, est envoyé au laboratoire Biomnis pour contrôle. Le résultat est TP : 42 %, vérifié (valeurs de référence : 80-130 %)

#### Quel(s) examen(s) ajouteriez-vous?

1. TCA ?
2. Fibrinogène ?
3. Facteurs II, V, VII, X ?

**Réponse :** 1. En premier lieu, il convient de mesurer le TCA. En effet, il ne faut jamais interpréter un TP (ou un TCA) seul, sauf contexte particulier (traitement, suivi de déficit...). L'association des deux tests permet d'orienter vers un type d'anomalie, des voies endogène, exogène ou de la voie commune.



Le TCA (Cephascreen® Stago sur STA-R) est mesuré à 50 sec (ratio : 1,78). Le TP et le TCA étant allongés, il convient de doser le fibrinogène. Le résultat est : fibrinogène activité : 2 g/L.

#### Quelle est votre interprétation ? Quels autres examens conseillez-vous ?

Un TP diminué isolément oriente vers une anomalie des facteurs II, V, VII, X ou du fibrinogène. Un TCA allongé isolément oriente vers la présence d'un anticoagulant circulant (ACC) ou vers une anomalie des facteurs VIII, IX, XI, XII. Devant un TCA et un TP perturbés, il faut doser le fibrinogène :

si il est normal, doser les facteurs II, V, X, et rechercher un lupus anticoagulant (LA).

Les dosages des facteurs II, V, X (voie commune) montrent : **FII : 44 %, FV : 50 %, FX : 47 %**. (valeurs de référence : 50 à 150 %) A titre indicatif, les résultats des dosages des facteurs VIII, IX, XI, XII sont : **FVIII : 45 %, FIX : 39 %, FXI : 57 %, FXII : 42 %**.

Tous les facteurs sont "subnormaux". En premier lieu, il faut évoquer un problème pré-analytique, mais le TP a déjà été contrôlé bas dans deux autres laboratoires. Ce bilan peut-il correspondre à une atteinte hépatique ? Eventuellement, mais, chez notre patient, le bilan enzymatique hépatique est normal. **A noter :** en cas d'atteinte hépatique, le facteur VIII (et le facteur Willebrand) sont normaux ou augmentés (non diminués). Une NFS est alors demandée. Elle montre : **GB : 10 G/L, GR : 7,8 T/L, Hb : 20 g/dl, Ht : 0,82, Plaquettes : 200 G/L**.

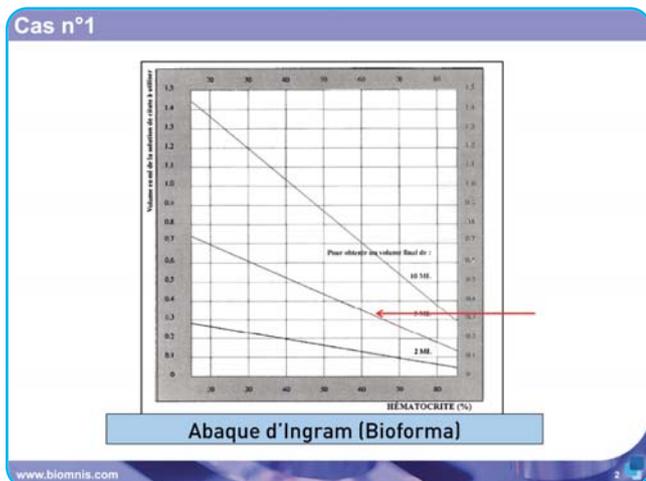
#### Quel est le lien entre cette numération et le bilan d'hémostase ? Quelle est l'interprétation possible des TP-TCA obtenus ?

Il faut se souvenir que le volume d'anticoagulant "citrate" dans un tube pour prélèvement destiné à l'étude de l'hémostase est adapté à un hémocrite (Ht) donné, compris entre 0,45 et 0,50. Ce rapport anticoagulant /sang prélevé est valide si Ht > 0,30 et < 0,55, mais ne l'est plus lorsque l'on s'éloigne de ces valeurs. Notre patient ayant un Ht très élevé (ceci équivaut à un tube "mal rempli"), les temps de coagulation sont faussement allongés ; à l'inverse, chez les sujets dont l'Ht est bas (situation similaire à un tube hypocitraté), les temps sont raccourcis.

Selon les recommandations des Sociétés savantes, des réserves doivent être émises pour les résultats si l'hématocrite est > 55 % ou < 30 % (Groupe d'étude hémostase thrombose, GEHT) ; un ajustement est nécessaire si Ht > 0,65 (*Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI*).

Pour ajuster le volume de citrate selon l'hématocrite, il existe plusieurs possibilités :

1. **Formule de Mac Gann :**  $C = (0,00185 \times \text{vol de sang en ml}) / (100 - \text{Ht})$  (avec un Ht en %)
2. **Formule d'Ingram :**  $C = \text{vol de sang (ml)} \times (100 - \text{Ht}) / (595 - \text{Ht})$  (avec un Ht en %)
3. **Méthode simplifiée :** enlever 0,1 ml de citrate d'emblée
4. **Utilisation d'abaques :** volumes calculés (abaques d'Ingram)



Pour notre patient dont l'Ht est à 0,8, pour un tube de 5 ml, le volume de citrate optimal est de 0,2 ml.

Un tube citraté « classique » a été adapté manuellement à 0,2 ml et le prélèvement effectué par une infirmière (le tube n'est alors plus sous vide).

Les résultats sur tube réajusté sont :

**TP : 80%                      TCA : 32 sec (ratio 1,14)**

Le bilan d'hémostase est normal...

## Cas n°2

Un patient de 60 ans ayant une cirrhose non alcoolique fait un bilan d'hémostase TP/TCA en préopératoire.

Ce bilan est envoyé au laboratoire Biomnis pour TCA allongé contrôlé sur deux prélèvements (TP normal).

### Quels examens demander devant un TCA allongé isolément ?

1. Recherche de lupus anticoagulant ?
2. Facteurs VIII, IX, XI, XII ?
3. Facteur Willebrand (VWF) antigène ?
4. Facteur Willebrand activité ?
5. Facteurs II, V, VII, X ?

**Réponses :** 1, 2. Les dosages de VWF seront faits uniquement si le FVIII est diminué. Le dosage des F II, V, VII, X est inutile car le TP est normal.

**Le bilan d'hémostase de contrôle donne les résultats suivants :**

TCA (Synthasil® IL) : 56 sec (ratio : 1,75)

TCA (APTT-SP® IL) : 101 sec (ratio : 3,25)

TP : 83%

**Recherche de lupus anticoagulant :**

TCA (PTT-LA® Stago) : 97 sec (mélange 78 sec)    Rosner : 48

dRWV Lac screen® IL : 1,72                      dRWV Lac confirm® IL : 1,11

Ratio standardisé LS/LC : 1,55

**Conclusion :** Lupus anticoagulant (LA) positif.

### Faut-il faire le dosage des FVIII, IX, XI (XII) ? Quelle interférence analytique peut être due aux LA ? Conduite à tenir en cas d'interférence ?

Selon les recommandations de l'ISTH, 4 étapes doivent être suivies pour la recherche et l'identification d'un anticoagulant circulant (S Miyakis et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome*, *J.Thromb Haemost*,2006;4:295-306).

1. Dépistage : allongement de tests de coagulation dépendants des phospholipides (PL) (en utilisant des réactifs pauvres en PL).
2. Mise en évidence d'une activité inhibitrice (test de mélange) : oriente vers un ACC si après apport de plasma normal, le temps n'est pas corrigé. ACC type LA ou anti-facteur ?
3. Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur : si en utilisant un réactif riche en PL, le temps est raccourci, il s'agit d'un LA.
4. Exclusion d'une autre anomalie de la coagulation (inhibiteurs spécifiques).

Oui, il faut donc bien doser les FVIII, IX, XI et XII (à différentes dilutions) pour éliminer toute anomalie susceptible d'allonger les temps de coagulation des tests de dépistage : déficits vrais en facteur de la voie intrinsèque (ou du complexe prothrombinique si le TP est allongé en dépistage), ou présence d'un anti-facteur isolé : anti-VIII par exemple.

**NB :** aucun test ne détecte isolément la totalité des LA. Le consensus est d'utiliser au moins 2 tests de dépistage, fondés de préférence sur des méthodologies différentes.

	Plasma "pur" : 1/10	Plasma dilué 1/20	Plasma dilué 1/40	Plasma dilué 1/80	Plasma dilué 1/160
<b>FVIII : C (%)</b>	25	40	53	72	80
<b>FIX : C (%)</b>	5	10	19	40	54
<b>FXI : C (%)</b>	3	4	4	9	35*
<b>FXII : C (%)</b>	2	14	35	60	75

\* Les dilutions poussées au 1/320 et 1/640 pour le facteur XI montrent un plateau à 35 %.

Les résultats des dosages effectués sur plasma "pur" montrent une interférence du LA (qui allonge les temps de coagulation) sur les dosages des facteurs (mesure d'activité par test chromométrique) : les taux sont faussés et sous-estimés. Les dilutions permettent de diminuer la quantité de LA dans l'échantillon et ainsi, de réduire son interférence analytique.

### En poussant les dilutions, nous constatons une normalisation des facteurs avec diminution isolée du FXI. Quelle est votre interprétation? Y-a-t-il un risque hémorragique ?

En fait, notre patient avait un déficit en FXI connu avant qu'il n'ait un LA. Il faut demander un nouveau prélèvement pour confirmer le déficit et si besoin doser le FXI Ag.

#### Déficit constitutionnel en FXI : rappel

Il fait partie des déficits hémorragiques rares : 1 cas /1 million, mais sa fréquence est augmentée chez les ashkénazes et les basques. Un risque hémorragique existe, mais est peu prévisible : non dépendant du taux, variable dans le temps et dans une même famille, rarement spontané, plutôt provoqué (chirurgie surtout ORL ou génito-urinaire, accouchement).

Il existe deux types : sévère (déficit "total" : 0 - 20%) ou modéré (déficit partiel : 21-60 %).

#### Risque préopératoire et FXI :

Il n'y a pas de consensus, mais le seuil en FXI habituellement retenu avant chirurgie est de 30 - 45%.

Les traitements disponibles sont l'acide tranexamique (Exacyl® ; efficace dans les formes modérées), le plasma frais congelé ou les concentrés en facteur XI (Hemoleven® dans les déficits sévères ; attention au risque thrombotique).

Carole Emile, d'après une communication de Laurence Pellegrina, Biomnis Lyon.

