

Allongement du temps de céphaline avec activateur

L. Calmette, G. Jourdi, E. de Maistre, M.-F. Hurtaud, I. Gouin-Thibault, V. Siguret,
Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT)

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) est un test de coagulation de première intention, qui permet d'explorer la cascade de la coagulation (en dehors des facteurs VII et XIII) après activation de la phase contact en présence de phospholipides et d'ions calcium. Il s'agit d'un test chronométrique, standardisé, fiable et automatisable. Le résultat du TCA est exprimé sous forme d'un ratio : le temps de coagulation du plasma « malade » mesuré en secondes est rapporté à un temps témoin déterminé en fonction du couple réactif/automate. Le temps de céphaline avec activateur est utilisé dans différentes indications telles que l'exploration d'un syndrome hémorragique, dans certains cas en préopératoire, le suivi d'un traitement par héparine ou la recherche d'un anticoagulant circulant. De nombreux réactifs sont disponibles sur le marché avec des sensibilités différentes. Cet article a pour but de faire le point sur les recommandations en vigueur relatives aux conditions pré-analytiques, aux intervalles de référence, à la sensibilité des réactifs en fonction des indications et à la démarche diagnostique devant un allongement du TCA.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Temps de céphaline ; TCA ; TCK ; TP ; Coagulation ; Anticoagulant circulant

Plan

■ Principe du temps de céphaline avec activateur (TCA) et expression des résultats	1
■ Intervalles de référence	1
■ Conditions pré-analytiques	2
■ Choix du réactif du temps de céphaline avec activateur	2
■ Indications	3
Exploration d'un syndrome hémorragique	3
Évaluation du risque hémorragique en préopératoire	3
Recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique : temps de céphaline sensibilisé avec activateur	3
Suivi des traitements par héparine non fractionnée	3
■ Démarche diagnostique devant un allongement du temps de céphaline avec activateur	3
Éliminer une cause évidente d'allongement du temps de céphaline avec activateur	3
Exploration et causes d'un allongement isolé et inexpliqué du temps de céphaline avec activateur	3
Causes d'un allongement du temps de céphaline avec activateur associé à une diminution du taux de prothrombine	6
Suivi des traitements par héparine non fractionnée	7
■ Conduite à tenir devant un temps de céphaline avec activateur raccourci	7

■ Principe du temps de céphaline avec activateur (TCA) et expression des résultats

Le TCA est un test d'hémostase de première intention, décrit par Langdell et al. en 1953, qui permet d'explorer, à partir de

l'activation in vitro des facteurs contacts, l'ensemble de la cascade de la coagulation en dehors du facteur VII et du facteur XIII (Fig. 1). Il mesure le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes, recalcifié à 37 °C, en présence d'un excès de phospholipides (céphaline) et d'un activateur du système contact de la coagulation (silice, acide ellagique, célite, kaolin, etc.). Lorsque l'activateur utilisé est du kaolin, le TCA est appelé temps de céphaline kaolin (TCK). Le temps de coagulation obtenu (TCA malade) est exprimé en secondes et rapporté à un temps de coagulation témoin (TCA témoin) permettant de calculer un ratio (TCA malade/TCA témoin). Selon le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), le TCA témoin doit être établi par chaque laboratoire, à chaque changement de lot de réactif en tenant compte de l'automate utilisé : il est défini par la moyenne arithmétique du TCA d'au moins 30 volontaires sains [1]. Il est possible et même recommandé de sélectionner les témoins sur plusieurs jours. Le temps témoin varie entre 28 et 35 secondes avec la plupart des réactifs présents sur le marché actuellement.

■ Intervalles de référence

Un TCA normal est caractérisé par un ratio (TCA malade/TCA témoin) strictement inférieur à 1,20 chez l'adulte. Le degré d'allongement du TCA n'est pas prédictif du risque hémorragique et tout allongement du TCA doit être exploré, y compris s'il est faible, d'où l'importance de bien déterminer le temps témoin. La réalisation d'un TCA permet de dépister un déficit en facteur qui peut induire un risque de saignement, comme les déficits en facteur VIII, IX ou XI. Le TCA est également allongé dans des situations n'exposant pas à un risque hémorragique (déficit en facteur de la phase contact et anticoagulant circulant phospholipides-dépendant notamment).

Chez le nouveau-né et le nourrisson, le TCA est physiologiquement allongé en raison des taux diminués d'un grand nombre de

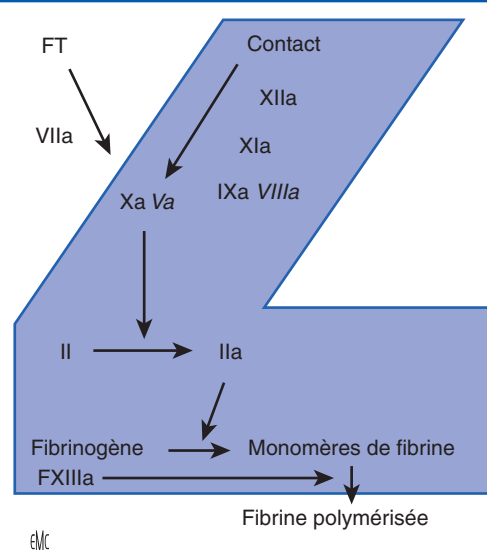


Figure 1. Représentation schématique de la cascade de coagulation et facteurs explorés par le temps de céphaline avec activateur (TCA). FT : facteur tissulaire.

facteurs de la coagulation. L'allongement du TCA est plus marqué chez le prématuré [2, 3]. Ces taux sont le reflet d'une immaturité hépatique, d'une clairance augmentée des protéines de la coagulation et d'une carence en vitamine K, fréquentes dans les premières semaines de vie. En revanche, les taux de facteur VIII, du facteur Willebrand et du fibrinogène sont proches de ceux de l'adulte, voire augmentés dans les premiers jours de vie pour le facteur VIII et le facteur Willebrand. À la naissance, le TCA ratio est compris entre 1,03 et 1,35 [2, 4]. Jusqu'à l'âge de 6 mois, il varie de 0,97 à 1,65. Le seuil de normalité habituellement admis est compris entre 1,20 et 1,40. Au-delà de ce seuil ou en cas de manifestations hémorragiques anormales, la mesure de l'activité des facteurs VIII, IX et XI est recommandée. Chez l'enfant, à l'occasion d'un bilan préopératoire, un TCK est souvent préféré au TCA en raison de sa meilleure sensibilité aux déficits en facteurs VIII, IX et XI et de sa moindre sensibilité aux anticoagulants circulants, assez fréquents dans un contexte infectieux, et le plus souvent transitoires.

La grossesse est associée à une hypercoagulabilité physiologique avec augmentation progressive des taux des facteurs de la coagulation. Les taux du facteur VIII et du fibrinogène peuvent doubler et le taux de facteur Willebrand peut même tripler ; augmentation observée parfois dès la 11^e semaine d'aménorrhée [5]. Les taux des facteurs VII et X augmentent également tandis que les taux des facteurs V et II restent stables. Par conséquent, le TCA a tendance à raccourcir pendant la grossesse. Cependant, le taux de facteur XI peut diminuer modérément (de 20 à 30 %) chez certaines patientes au cours de la grossesse ; un allongement du TCA peut alors être observé. La diminution du facteur XI est à prendre en compte dans l'évaluation du risque hémorragique, notamment si une anesthésie périmédullaire est prévue.

■ Conditions pré-analytiques

Les conditions pré-analytiques des examens d'hémostase doivent être conformes aux recommandations des sociétés savantes y compris celles du Groupe français d'études en hémostase et thrombose (GFHT) [6, 7]. Le respect de ces recommandations est primordial car il conditionne la qualité et la fiabilité des résultats. Le prélèvement doit être réalisé par une ponction veineuse franche avec un garrot peu serré, dans un tube contenant une solution de citrate de sodium (0,105 ou 0,109 M) (9 volumes de sang pour 1 volume de solution citratée), rempli au moins à 80 % [6, 7]. Il est préférable de prélever le tube d'hémostase en deuxième position après un tube de purge ou un tube sec sans activateur pour éviter une préactivation de la coagulation par du

facteur tissulaire libéré au moment de la lésion provoquée par l'aiguille et homogénéiser par retournements lents pour empêcher une activation plaquettaire [6]. Le prélèvement doit être transporté et conservé à température ambiante. Le TCA est effectué sur du plasma frais pauvre en plaquettes (PPP) obtenu après centrifugation du prélèvement avec une vitesse comprise entre 1500 et 2500 g, une température comprise entre 15 à 25 °C, pendant 10 à 15 minutes [6, 7]. À ce jour, le délai de réalisation recommandé pour le TCA après le prélèvement est de 4 heures [6, 7]. Lors du suivi d'un traitement par héparine, le tube doit être centrifugé dans les 2 heures pour éviter la neutralisation de l'héparine par le facteur 4 plaquettaire libéré par les plaquettes activées. L'utilisation de tubes contenant du citrate-théophylline- adénosine-dipyridamole (CTAD) permet d'allonger ce délai avant centrifugation à 4 heures [6].

■ Choix du réactif du temps de céphaline avec activateur

Les différents réactifs du TCA disponibles sur le marché varient en termes de nature et de concentration de phospholipides (céphaline d'origine animale, végétale comme le soja, phospholipides synthétiques, etc.) et d'activateur (silice, acide ellagique, cérite ou kaolin dans le cas du TCK, etc.). Le choix du réactif du TCA doit tenir compte de l'indication et du contexte clinique du patient exploré. Dans le contexte d'un bilan préopératoire ou de l'exploration d'un syndrome hémorragique, il convient de privilégier un réactif plus spécifique des déficits en facteurs VIII, IX et XI comme le TCK. En effet, la sensibilité des réactifs du TCA aux différents déficits en facteurs de la coagulation varie en fonction du facteur étudié et de la composition du réactif et de l'activateur [8]. La majorité des réactifs est peu sensible aux déficits en facteur VIII et facteur IX, alors qu'ils le sont davantage aux déficits en facteur XI et facteur XII [8]. Les réactifs à base de kaolin (TCK) sont plus spécifiques des déficits en facteurs VIII, IX et XI car moins sensibles aux anticoagulants circulants et aux traitements par héparine non fractionnée (HNF). Dans la majorité des cas, un TCK normal permet d'écarter un déficit en facteur associé à un risque hémorragique et ceci en l'absence d'anomalie connue et/ou d'antécédents personnels ou familiaux. La sensibilité des réactifs aux déficits asymptomatiques en facteurs de la phase contact (facteur XII, prékallicréine et kininogène de haut poids moléculaire) est variable : le TCK est peu sensible et les réactifs contenant de l'acide ellagique sont insensibles au déficit en prékallicréine. Un TCA normal ne permet donc pas d'exclure formellement un déficit en facteur de la voie endogène. Le CLSI recommande que la sensibilité du couple réactif/automate soit suffisante pour détecter un déficit au moins inférieur à 30 % pour les facteurs VIII, IX et XI [1, 9]. Cependant, des déficits entre 30 et 50 % en facteur VIII ou facteur IX (hémophilie mineure, femmes conductrices d'hémophilie, maladie de Willebrand) peuvent induire un risque hémorragique dans un contexte de geste invasif sans induire nécessairement un allongement du TCA avec certains couples réactif/automate. Pour exemple, il a été montré une surestimation du taux facteur IX lors de la mesure avec un réactif contenant des phospholipides de soja. En cas d'histoire hémorragique personnelle et/ou familiale connue, il est donc recommandé de réaliser un dosage des facteurs VIII, IX et XI même si le TCA est normal.

Dans un contexte de recherche d'un syndrome des antiphospholipides, le choix du réactif doit privilégier ceux qui sont sensibles aux anticoagulants circulants de type lupique et distinct de celui de routine [10]. La sensibilité du réactif de TCA dépend dans ce cas de la concentration et de la structure des phospholipides et de l'activateur. Des réactifs ont été plus particulièrement conçus pour le dépistage des anticoagulants lupiques tels que : Actin FSL[®] Siemens, PTT-LA[®] Stago. Néanmoins, ces réactifs peuvent entraîner des allongements non spécifiques et doivent donc toujours être utilisés en association avec le temps de venin de vipère de Russell dilué (dRVVT) qui est le test le plus spécifique et sensible des anticoagulants circulants de type lupique [10].

■ Indications

Exploration d'un syndrome hémorragique

L'exploration d'un syndrome hémorragique repose sur l'examen clinique après un interrogatoire minutieux afin de préciser les antécédents personnels et/ou familiaux de saignement, leur localisation (cutanéomuqueuse, tissulaire, etc.), leur caractère spontané ou provoqué (antécédents chirurgicaux avec ou sans saignements), la prise de médicaments et les pathologies associées. Une consultation spécialisée en hémostase est conseillée. Les tests biologiques de première intention comprennent un hémogramme, un taux de prothrombine (TP), un TCA, le dosage fonctionnel du fibrinogène, avec éventuellement d'emblée, en cas de syndrome hémorragique avéré, la mesure de l'activité coagulante des facteurs VIII, IX et XI, ainsi que l'activité et l'antigène du facteur Willebrand.

Évaluation du risque hémorragique en préopératoire

La Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) recommande de ne pas prescrire de façon systématique un bilan d'hémostase chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de l'hémostase, quel que soit le type d'anesthésie, même en obstétrique [11]. En cas de contexte clinique évocateur, de traitement anticoagulant ou de pathologie hépatique, en plus de l'hémogramme, un TCA est prescrit en association avec un TP ; une consultation spécialisée en hémostase peut également être proposée [11]. Concernant le cas particulier des enfants, les propositions de la SFAR sont les suivantes : chez l'enfant qui n'a pas acquis la marche, il faut prescrire un TCA et une numération des plaquettes afin d'éliminer toute pathologie constitutionnelle de l'hémostase.

Recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique : temps de céphaline sensibilisé avec activateur

Selon les recommandations de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), la recherche et l'identification d'un anticoagulant circulant de type lupique doivent être obligatoirement prescrites et restreintes aux patients présentant un contexte clinique de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle, de complications obstétricales, ou de pathologies auto-immunes [10, 12]. Deux tests de dépistage sont recommandés lors de la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique [10] : un TCA réalisé à l'aide d'un réactif sensible de par sa concentration en phospholipides et le dRVVT. La recherche d'anticoagulant circulant de type lupique doit aussi être associée à celle d'anticorps antiphospholipides par des tests *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) (anticorps anti-cardiolipine et anti-bêta2-glycoprotéine I).

Suivi des traitements par héparine non fractionnée

Cette indication est développée dans le paragraphe « Démarche diagnostique devant un allongement du TCA » (cf. infra).

■ Démarche diagnostique devant un allongement du temps de céphaline avec activateur

L'allongement du TCA doit être interprété en fonction des résultats d'examens effectués parallèlement (TP, fibrinogène), du contexte clinique (antécédents personnels ou familiaux de saigne-

ment, comorbidités), et thérapeutique (traitement anticoagulant, thrombolytique, substitutif par des concentrés de facteurs, etc.) (Fig. 2).

Éliminer une cause évidente d'allongement du temps de céphaline avec activateur

Problème pré-analytique

Les causes d'erreurs les plus fréquentes concernent la qualité du prélèvement sanguin [13] : ponction veineuse difficile, non-respect de la nature ou du volume de l'anticoagulant, délai trop long avant la réalisation du test, prélèvement hémolysé, initiation in vitro de la coagulation ou présence d'héparine souillant le prélèvement. Un deuxième prélèvement est alors recommandé.

Interférence avec un traitement anticoagulant

Un traitement par héparine, antagoniste de la vitamine K (AVK) ou anticoagulant oral direct (AOD) peut allonger le TCA. Lors de la prescription d'un examen d'hémostase, **il est impératif que tout traitement anticoagulant ou son arrêt récent soit renseigné, mentionnant le nom du médicament, la posologie et les heures d'administration** [12]. Dans le cas d'un traitement par héparine, c'est principalement l'activité anti-IIa qui induit l'allongement du TCA. Ainsi, l'HNF à dose curative induit un allongement franc du TCA, alors que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou le fondaparinux l'allongent peu ou pas du tout, à l'exception de la tinzaparine (Innohep®) dont l'activité anti-IIa est non négligeable [14]. En cas d'allongement isolé du TCA, en l'absence de traitement connu, le biologiste peut s'assurer de l'absence d'héparine dans l'échantillon (par la mesure d'une activité anti-Xa afin d'éliminer une contamination par une HBPM ou la mesure du temps de thrombine pour éliminer une contamination par l'HNF, examens non cotés dans ce cas puisque réalisés dans un cadre pré-analytique).

Dans le cas d'un traitement par AVK, la diminution de synthèse des facteurs vitamine K-dépendants II, VII, IX et X fonctionnels induit une diminution du TP et un allongement modéré du TCA, ce dernier étant lié au déficit en facteurs IX, X et II.

Le dabigatran (Pradaxa®), molécule anti-IIa directe, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'edoxaban (Lixiana®) molécules anti-Xa directes, interfèrent in vitro sur les tests de coagulation avec un allongement du TCA et une diminution du TP plus ou moins importants selon les réactifs utilisés [15, 16]. Le dabigatran allonge de manière plus importante le TCA que le TP contrairement au rivaroxaban et à l'edoxaban. L'apixaban (Eliquis®), autre molécule anti-Xa directe, n'induit que peu, voire pas d'allongement du TCA [17, 18]. La réalisation d'un temps de thrombine peut être utile pour mettre en évidence la présence de dabigatran compte tenu de la très grande sensibilité de ce test au dabigatran [15].

Interférence avec la protéine C réactive (CRP)

Chez les patients présentant un syndrome inflammatoire, la CRP peut induire un allongement isolé du TCA du fait de sa capacité de fixation aux phospholipides contenus dans certains réactifs du TCA [19]. Il s'agit d'une interférence in vitro dépendante des phospholipides. Le degré d'allongement du TCA dépend du taux de CRP et du type de réactif de TCA utilisé. Le TCK est, lui, insensible à la CRP et permet ainsi d'éviter des explorations complémentaires inutiles [19].

Exploration et causes d'un allongement isolé et inexpliqué du temps de céphaline avec activateur

En cas d'allongement isolé du TCA et inexpliqué par un traitement anticoagulant ou une contamination par héparine, s'il s'agit d'une première exploration ou en cas de discordance franche avec les antécédents, la NABM autorise le biologiste à prendre l'initiative d'ajouter certains examens complémentaires pour orienter le diagnostic : il peut réaliser une épreuve de correction du TCA (avec calcul de l'indice de Rosner), mesurer l'activité

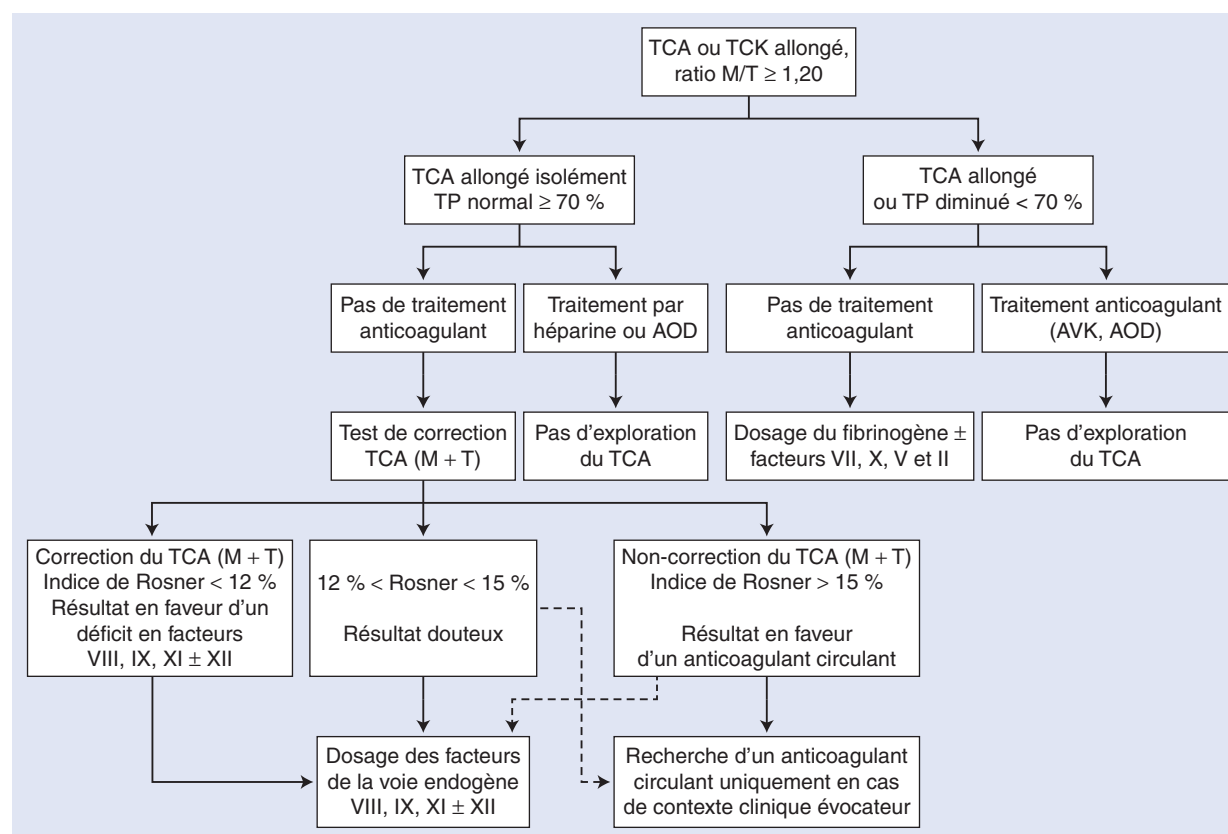


Figure 2. Arbre décisionnel. Conduite à tenir devant un temps de céphaline avec activateur (TCA) allongé. TCK : temps de céphaline kaolin ; M : malade ; T : témoin ; TP : taux de prothrombine ; AVK : antivitamine K ; AOD : anticoagulants oraux directs.

coagulante des facteurs VIII, IX, XI, et rechercher un inhibiteur spécifique anti-facteur VIII, IX ou XI [12], si le contexte clinique et biologique est évocateur. Le dosage du facteur XII n'est pas systématique car un déficit isolé en facteur XII n'est pas associé à un risque hémorragique. Toutefois, la mise en évidence d'un déficit en facteur XII permet d'expliquer l'allongement du TCA, d'informer le patient, de lui établir un certificat et d'éviter de nouvelles explorations et un retard de la chirurgie lors d'un prochain geste invasif.

L'épreuve de correction du TCA par addition de plasma normal dit « plasma témoin » au plasma du patient dit « plasma malade » permet d'orienter le diagnostic soit vers un déficit en facteur, soit vers la présence d'un anticoagulant circulant. Il consiste à mesurer le TCA du malade (M), du témoin (T) et du mélange à volume égal (M + T), puis à calculer l'indice de Rosner.

$$\text{Indice de Rosner} = (\text{TCA [M + T]} - \text{TCA [T]}) \times 100 / \text{TCA [M]}$$

La correction du TCA malade après addition de plasma témoin (indice de Rosner < 12 %) est en faveur d'un déficit en facteur. Un TCA malade non corrigé (indice de Rosner > 15 %) est en faveur de la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique ou d'un inhibiteur anti-facteur. Un indice de Rosner intermédiaire entre 12 et 15 % est considéré comme douteux. Le résultat de l'épreuve de correction du TCA ne permet pas d'exclure un déficit en facteur de la voie endogène. Ainsi, quel que soit le résultat de l'indice de Rosner, il est recommandé de doser les taux de facteurs VIII, IX et XI si le contexte clinique le justifie.

L'allongement du TCK conduit à une exploration des facteurs VIII, IX, XI ± XII, si le contexte clinique le justifie.

Les diagnostics possibles selon qu'il existe une diminution isolée ou combinée en ces différents facteurs sont précisés dans l'arbre décisionnel (Fig. 3).

Le risque hémorragique varie selon le facteur déficitaire et le niveau du déficit. Les intervalles de référence pour chaque facteur et les seuils hémostatiques en deçà desquels un risque de saignement peut exister sont mentionnés dans le Tableau 1 [20].

Déficits constitutionnels isolés des facteurs de la voie endogène

Hémophilie

L'hémophilie A (déficit en facteur VIII) et l'hémophilie B (déficit en facteur IX) sont des maladies hémorragiques constitutionnelles de transmission récessive liée au chromosome X. L'incidence est de 1/5000 et de 1/30 000 sujets de sexe masculin, respectivement pour l'hémophilie A et B. La gravité des manifestations hémorragiques (hémarthroses, hématomes, hémorragies post-opératoires) dépend de la sévérité du déficit. On distingue les hémophilies sévères (taux inférieurs à 1 %), modérées (1 à 5 %) et mineures (> 5 à 40 %) [21]. Les femmes conductrices qui présentent un taux diminué de facteur VIII ou de facteur IX peuvent aussi présenter un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale. Les patients hémophiles sont pris en charge dans les Centres régionaux de traitement de l'hémophilie (CRTH), dans les situations d'urgence (hémorragie, chirurgie) et dans le cadre du suivi de leur pathologie (recherche d'une immunisation suite à l'administration de concentrés en facteurs). Les grands tableaux hémorragiques (hémarthrose spontanée en particulier) concernent essentiellement les hémophiles sévères. En situation hémorragique ou chirurgicale, une correction du taux est nécessaire (desmopressine pour les déficits mineurs/modérés en facteur VIII, concentrés en facteur VIII ou facteur IX) pour assurer une hémostase correcte [21].

Maladie de Willebrand

Chez certains malades, le déficit quantitatif ou qualitatif du facteur Willebrand peut être associé à une diminution secondaire du facteur VIII pouvant être détectée par un allongement du TCA [22]. Cependant, un TCA normal ne permet pas d'exclure une maladie de Willebrand qui si besoin sera recherchée en première intention avec un temps d'occlusion plaquettaire, des dosages du facteur Willebrand antigène, de l'activité cofacteur de la ristocétine ainsi que de l'activité coagulante du facteur VIII.

La maladie de Willebrand, de transmission autosomique dominante dans la majorité des cas, est la pathologie

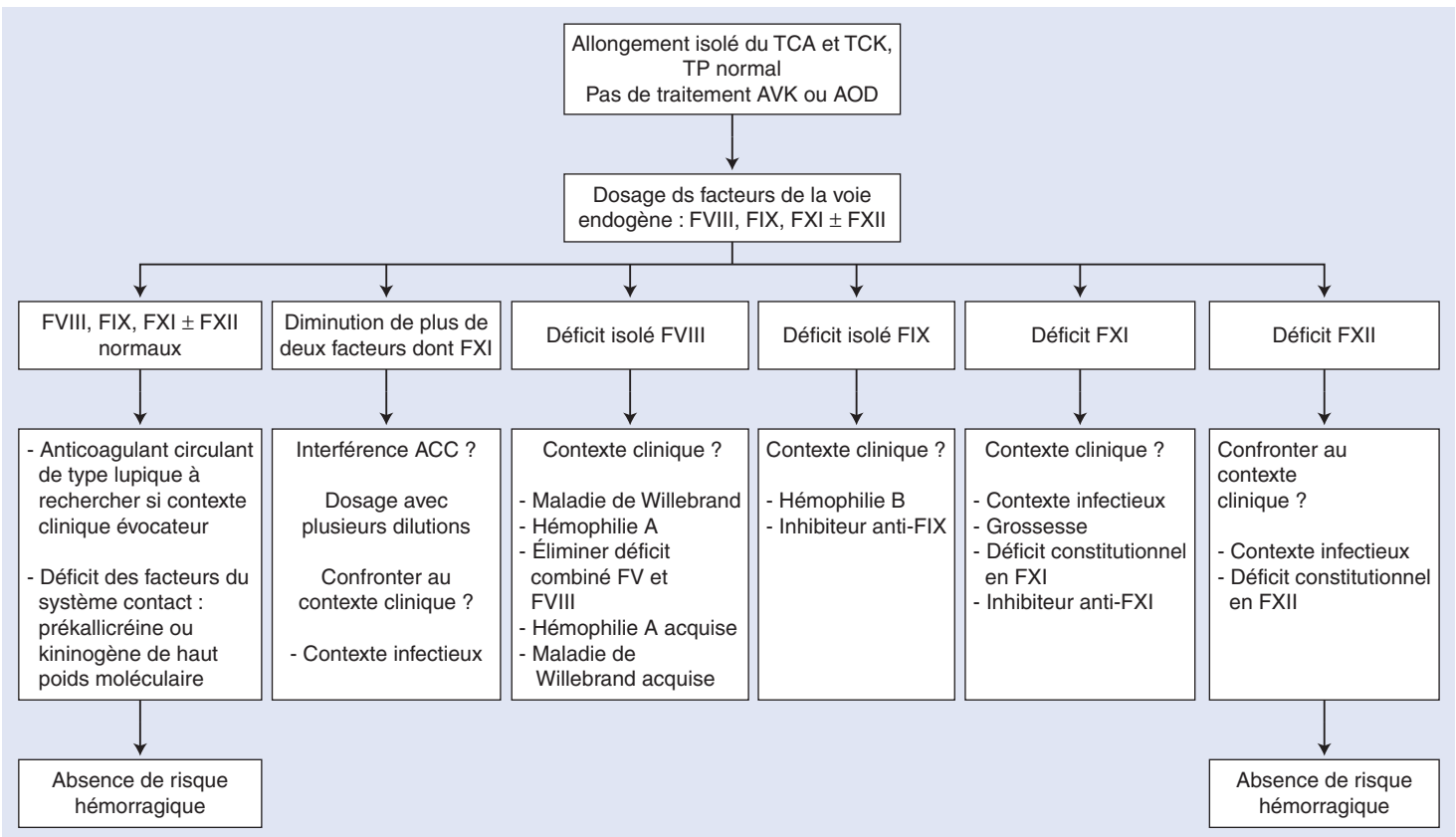


Figure 3. Arbre décisionnel. Diagnostics possibles en fonction des déficits en facteurs de la voie endogène. TCA : temps de céphaline avec activateur ; TP : taux de prothrombine ; TCK : temps de céphaline kaolin ; AVK : antivitamine K ; AOD : anticoagulants oraux directs ; ACC : anticoagulant circulant ; F : facteur.

Tableau 1. Valeurs normales et seuils hémostatiques des facteurs de la voie endogène [20].

Facteurs	Intervalles de référence	Seuils hémostatiques
Facteur VIII	50–150 %	30–50 %
Facteur IX	50–150 %	30–50 %
Facteur XI	60–140 %	30 % ^a
Facteur XII	60–140 %	Absence de risque hémorragique

^a Valeur insuffisamment documentée.

hémorragique constitutionnelle la plus fréquente [22]. Les manifestations hémorragiques sont essentiellement de type cutanéomuqueux (ménorragies, gingivorragies, épistaxis, ecchymoses faciles) de sévérité variable [22]. Trois types de maladie de Willebrand sont décrits : type 1, caractérisé par un déficit quantitatif partiel du facteur Willebrand associé ou non à une diminution du facteur VIII ; type 2, déficit qualitatif, caractérisé par une anomalie fonctionnelle ou structurale du facteur Willebrand, et type 3, déficit quantitatif total de facteur Willebrand associé à des taux très bas de facteur VIII [22]. Les patients atteints de maladie de Willebrand peuvent être suivis dans les CRTH, comme les patients hémophiles. En situation hémorragique ou d'urgence, un traitement est discuté (desmopressine, concentrés en facteur Willebrand ± facteur VIII, acide tranexamique) [23].

Déficit constitutionnel en facteur XI

La prévalence de ce déficit est de 1/100 000 et est plus élevée dans la population juive ashkénaze [24]. La transmission suit un mode autosomique récessif. Contrairement aux déficits en facteur VIII et facteur IX, la gravité des manifestations hémorragiques n'est pas corrélée à la sévérité du déficit en facteur XI. Les hémorra-

gies sont rarement spontanées, le plus souvent post-traumatiques ou postchirurgicales [24]. Le traitement et la prévention des saignements peuvent nécessiter de l'acide tranexamique et/ou des concentrés de facteur XI [24].

Déficits constitutionnels des facteurs de la voie contact (facteur XII, prékallicréine ou kininogène de haut poids moléculaire)

Ces déficits sont en général diagnostiqués à l'occasion de la découverte fortuite d'un allongement du TCA lors d'un examen systématique ou d'une évaluation préopératoire. Le déficit en facteur XII est fréquent chez les patients du Sud-Est asiatique. La transmission est autosomique récessive. Il n'entraîne jamais de manifestation hémorragique, même lorsqu'il est sévère et s'il est isolé.

Déficit acquis lié à la présence d'un inhibiteur anti-facteur

« Hémophilie » A acquise

C'est une maladie auto-immune rare due à l'apparition d'un auto-anticorps anti-facteur VIII. Ce diagnostic est suspecté devant un allongement du TCA associé à une diminution isolée du taux de facteur VIII, avec un TCA malade + témoin non corrigé (indice de Rosner > 15 %). La recherche de l'inhibiteur spécifique du facteur VIII repose sur le dosage du facteur VIII dans un mélange plasma malade + plasma témoin, après décomplémentation du plasma malade par chauffage à 56 °C, puis incubation du mélange pendant 2 heures à 37 °C, suivi d'un titrage de l'inhibiteur en unités Bethesda selon la méthode décrite par Nijmegen et al. [25]. Un tableau hémorragique est présent et potentiellement grave. Ce trouble de coagulation affecte principalement les patients âgés, les femmes jeunes lors du post-partum, les patients présentant une maladie auto-immune ou une affection néoplasique [25, 26]. Des médicaments peuvent être incriminés. Dans environ la moitié des cas, l'étiologie n'est pas retrouvée. Le plus souvent, le diagnostic est évoqué cliniquement devant l'apparition d'un saignement

inhabituel, spontané (ecchymoses étendues, hématomes, hématuries) ou secondaire à un choc mineur associé à un allongement significatif du TCA [25, 26]. Un traitement hémostatique est indiqué en cas d'hémorragie sévère ou de procédure invasive à risque hémorragique. Il repose en première ligne sur les agents court-circuitant l'inhibiteur que sont le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) (Novoseven®) et le concentré de complexe prothrombinique activé (Feiba®) [25, 26]. Le traitement immunosuppresseur repose en première intention sur l'association corticoïdes et cyclophosphamide. En deuxième ligne ou en cas de contre-indication au cyclophosphamide, le rituximab peut être proposé en association avec les corticoïdes [25, 26].

Autres déficits acquis par présence d'inhibiteur spécifique

De manière plus rare, des auto-anticorps dirigés spécifiquement contre le facteur IX ou le facteur XI peuvent être observés et associés à un syndrome hémorragique. Le dépistage et le titrage de ces inhibiteurs spécifiques se font de manière analogue à celle d'un inhibiteur anti-facteur VIII.

Syndrome de Willebrand acquis

Il peut être observé dans de nombreux contextes : syndromes lymphoprolifératifs, syndromes myéloprolifératifs, gammopathies monoclonales, néoplasies solides, maladies auto-immunes, hypothyroïdie et valvulopathies [26]. Des causes médicamenteuses peuvent également être retrouvées [26]. Les mécanismes sont différents en fonction du contexte [22, 26]. Les symptômes sont variables mais, dans la majorité des cas, le syndrome de Willebrand acquis est asymptomatique et les manifestations hémorragiques surviennent au décours d'une intervention chirurgicale [26, 27]. Le traitement et la prévention des saignements sont basés sur l'administration de concentrés de facteur Willebrand associés à du facteur VIII [27]. La desmopressine peut aussi être efficace dans certains cas. Lorsqu'un pic monoclonal d'immunoglobulines G (IgG) est mis en évidence, un traitement par gammaglobulines polyvalentes peut être proposé, avec une correction du déficit qui peut durer plusieurs semaines.

Déficit combiné en facteurs VIII, IX, XI et XII

L'apparente diminution de l'activité coagulante des facteurs VIII, IX, XI et XII peut révéler la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique qui interfère avec les dosages (cf. infra). Dans ce cas, il convient d'effectuer ces dosages avec des dilutions successives du plasma pour tenter de lever l'interférence.

Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique

En cas d'anticoagulant circulant de type lupique, l'allongement du TCA est dû à une neutralisation in vitro, par les anticorps présents dans le plasma du patient, des phospholipides contenus dans le réactif TCA.

Le diagnostic biologique d'un anticoagulant circulant de type lupique comporte quatre étapes :

- allongement d'un test de coagulation dépendant des phospholipides ;
- mise en évidence d'un effet inhibiteur par épreuve de mélange/correction ;
- mise en évidence de la dépendance de l'allongement du test de coagulation vis-à-vis des phospholipides : raccourcissement ou correction du temps de coagulation par apport d'un excès de phospholipides (épreuve de confirmation) ;
- exclusion de la présence d'un inhibiteur spécifique dirigé contre un facteur de la coagulation (par exemple facteur VIII).

Deux tests de dépistage, basés sur des principes différents, doivent être utilisés. Le dRVVT doit être systématiquement utilisé. Il est considéré comme spécifique et robuste dans la détection des anticoagulants circulants de type lupique. Le deuxième test à utiliser est un TCA sensibilisé par sa concentration en phospholipides.

Les circonstances d'apparition d'un anticoagulant circulant de type lupique sont variées : syndrome des antiphospholipides (SAPL), pathologies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, connectivites, etc.), syndromes lymphoprolifératifs, syndromes néoplasiques, syndromes infectieux (syphilis, virus de

l'immunodéficience humaine, virus Epstein-Barr, etc.) chez les personnes âgées et lors de la prise de certains médicaments (bêta-bloquants, neuroleptiques, pénicilline, etc.). Un des critères de diagnostic du SAPL est la persistance d'un anticoagulant circulant de type lupique à au moins 12 semaines d'intervalle [28]. Un anticoagulant circulant de type lupique peut également être détecté chez les individus en dehors de tout contexte pathologique. Au cours des infections, la présence d'un anticoagulant circulant, dépisté par un allongement du TCA et un indice de Rosner positif, est le plus souvent transitoire, situation fréquente chez l'enfant, en particulier dans un contexte infectieux oto-rhino-laryngologique. Dans ce cas, leur présence n'est associée à aucun risque hémorragique, ni à un risque thrombotique et la réalisation d'un dRVVT n'est pas justifiée.

Causes d'un allongement du temps de céphaline avec activateur associé à une diminution du taux de prothrombine

En cas d'allongement du TCA associé à une diminution du TP, en l'absence de traitement anticoagulant, l'exploration est habituellement poursuivie par la mesure de l'activité coagulante des facteurs II, V, VII et X et du fibrinogène (Fig. 2). Un anticoagulant circulant de type lupique de titre élevé peut aussi, outre l'allongement du TCA, entraîner une diminution du TP (cf. article 1-1185 de l'EMC, Allongement du temps de Quick).

Déficits acquis

L'interprétation des résultats doit prendre en compte l'ensemble des résultats biologiques ainsi que le contexte clinique. Les pathologies acquises les plus fréquemment rencontrées sont l'insuffisance hépatocellulaire, l'hypovitaminose K, les syndromes de consommation.

Déficits constitutionnels

Ce sont des déficits rares.

Déficit combiné en facteurs VIII et V

Ce déficit combiné constitutionnel est rare et sa transmission suit un mode autosomique récessif. Il est dû à un déficit des protéines *lectin mannose-binding protein 1* (LMAN1) et *multiple coagulation factor deficiency protein 2* (MCFD2) qui interviennent dans le transport intracellulaire et la sécrétion de ces deux facteurs [24]. La sévérité du syndrome hémorragique dépend des taux des facteurs V et VIII. Les saignements sont généralement de type cutanéomuqueux (épistaxis, ménorragies, etc.) et provoqués par un traumatisme ou une chirurgie [24]. Le traitement et la prévention des hémorragies dépendent des taux et seuils hémostatiques des facteurs VIII et V. Du plasma frais congelé est parfois nécessaire pour corriger le déficit en facteur V associé à des concentrés de facteur VIII ; ou à la desmopressine pour corriger le taux de facteur VIII [24]. L'acide tranexamique peut être proposé pour traiter ou prévenir les hémorragies modérées [24].

Anomalies du fibrinogène

L'a- et l'hypofibrinogénémie sont des anomalies constitutionnelles très rares. L'afibrinogénémie est due à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites induisant une absence totale de fibrinogène [24]. Le syndrome hémorragique qui en résulte est sévère et précoce, constitué notamment par des hémorragies à la chute du cordon ombilical ou des hémorragies cérébrales. L'afibrinogénémie nécessite des perfusions régulières de concentrés de fibrinogène [24]. L'hypofibrinogénémie est due à des mutations hétérozygotes, à l'origine d'un déficit quantitatif partiel du fibrinogène. Les hémorragies sont de type cutanéomuqueux, notamment génito-urinaires, le plus souvent provoquées ; leur sévérité dépendant de l'importance du déficit. L'administration de concentrés de fibrinogène peut être nécessaire en prophylaxie préopératoire [24].

Déficit constitutionnel des facteurs vitamine K-dépendants

Il s'agit d'une pathologie constitutionnelle très rare de transmission autosomique caractérisée par une diminution de l'activité

des facteurs II, VII, IX et X et d'autres facteurs vitamine K-dépendants. Le mécanisme physiopathologique repose sur un défaut de la gammaglutamyl-carboxylase ou de la sous-unité 1 de la protéine vitamine K époxyde réductase (VKORC1), qui intervient dans le cycle de la vitamine K et la synthèse des facteurs vitamine K-dépendants dans l'hépatocyte [24]. Dans cette pathologie, le syndrome hémorragique peut se manifester dès la naissance par des **hémorragies intracrâniennes** et des saignements à la chute du cordon, ou des saignements cutanéomuqueux et gastro-intestinaux [24]. Le traitement préventif des hémorragies au long cours repose sur l'administration de vitamine K par voie orale ou injectable [24]. L'acide tranexamique peut être proposé en prévention ou pour les hémorragies modérées. En cas d'hémorragie sévère ou de chirurgie à risque hémorragique élevé, l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques associés ou non à de la vitamine K peut être nécessaire [24].

Suivi des traitements par héparine non fractionnée

L'utilisation du TCA dans le suivi des traitements par HNF est une pratique basée sur une étude rétrospective réalisée dans les années 1970, dans laquelle l'intervalle thérapeutique proposé était de 1,5 à 2,5 fois le TCA du témoin [29]. Bien qu'une variabilité importante entre les différents réactifs de TCA en présence d'héparine ait été montrée [30, 31], certaines recommandations préconisent toujours le suivi du traitement par HNF par l'utilisation du TCA, et suggèrent que les intervalles thérapeutiques soient définis dans chaque laboratoire en fonction du réactif utilisé. La définition de cet intervalle thérapeutique nécessite de disposer de plusieurs plasmas de patients traités par HNF à différents niveaux d'activité anti-Xa et de mesurer le ratio du TCA correspondant [14]. L'utilisation du TCA dans cette indication présente un inconvénient majeur. En effet, il n'est pas spécifique de l'héparine et peut être modifié dans différents contextes cliniques (hémodilution, déficit acquis en facteurs notamment lors de relais avec les AVK, présence d'un anticoagulant lupique, et/ou en cas d'augmentation du taux de facteur VIII dans les syndromes

inflammatoires, etc.) et entraîner ainsi un ajustement posologique erroné [29]. En raison des nombreuses limites que présente le TCA dans cette indication, le GFHT préconise d'effectuer le suivi des traitements par HNF en mesurant son activité anti-Xa spécifique [14, 29].

■ Conduite à tenir devant un temps de céphaline avec activateur raccourci

Un TCA court avec un ratio TCA malade/TCA témoin inférieur ou égal à 0,80 peut être expliqué par différentes raisons :

- un problème pré-analytique, dû à la formation d'un coagulum par activation de la coagulation au moment du prélèvement ou du transport de l'échantillon ;
- une « hypercoagulabilité » dans un contexte inflammatoire ou une grossesse, liée à des taux élevés de facteur VIII, une augmentation du fibrinogène, etc.

En cas de TCA raccourci, il convient de vérifier l'absence de coagulum dans le prélèvement.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements : Les auteurs remercient M. Alhenc-Gelas, Y. Gruel, M.-H. Horellou, P.-E. Morange, C. Poupard, A. Stépanian, S. Susen pour la relecture de l'article.



■ Références

- [1] Marlar RA, Cook J, Johnston M, Kitchen S, Machin SJ, Shafer D, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). One stage prothrombin time (PT) test and activated partial thromboplastin time (APTT) test. Approved guideline H47-A2. 2008;**28**:1–29.
- [2] Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;**70**:165–72.
- [3] Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;**80**:1998–2005.
- [4] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;**95**:362–72.
- [5] Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;**103**:718–27.
- [6] Delahousse B, Flaujac C, Hurtaud-Roux MF, Appert-Flory A, Boissier E, Calmette L, et al. Révision des recommandations pré-analytiques en hémostase (octobre 2015) [Internet]. 2015. Disponible sur : www.site.geht.org/site/GROUPES-de-travail/GROUPES-de-travail/Accreditation-en-hemostase-et-pre-analytique/Revision-des-recommandations-pre-analytiques-en-hemostase-octobre-2015-_114_870.html.
- [7] Favalaro EJ, Funk DM, Lippi G. Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis. *Lab Med* 2012;**43**:1–10.
- [8] Bowyer A, Kitchen S, Makris M. The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies. *Int J Lab Hematol* 2011;**33**:154–8.
- [9] Martinuzzo M, Barrera L, Rodriguez M, D'Adamo MA, López MS, Otaso JC. Do PT and APTT sensitivities to factors' deficiencies calculated by the H47-A2 2008 CLSI guideline reflect the deficiencies found in plasmas from patients? *Int J Lab Hematol* 2015;**37**:853–60.
- [10] Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;**7**:1737–40.
- [11] Société française d'anesthésie et de réanimation. Recommandations formalisées d'experts SFAR. Examens préinterventionnels systématiques. 2012; **31**:752–63.

“ Points essentiels

- Le TCA est un test global de la coagulation explorant l'ensemble des facteurs de la coagulation en dehors du facteur VII et du facteur XIII.
- Le TCA du malade, exprimé en secondes, est rapporté à un temps de coagulation témoin (TCA témoin) qui permet de calculer un ratio (TCA malade/TCA témoin).
- Il est indiqué dans l'exploration d'un syndrome hémorragique, en association avec le TP.
- Les réactifs à base de kaolin (TCK) sont plus spécifiques des déficits en facteurs VIII, IX et XI et moins sensibles aux anticoagulants circulants et aux traitements par HNF.
- Le TCA peut être allongé de manière isolée ou associée à une diminution du TP dans de nombreuses anomalies acquises ou plus rarement congénitales de la coagulation.
- En cas de TCA isolément allongé inexpliqué, la réalisation d'une épreuve de correction du TCA par addition de plasma normal dit « plasma témoin » au plasma du patient permet d'orienter le diagnostic soit vers un déficit en facteur de la voie endogène (facteurs VIII, IX, XI ou XII), soit vers la présence d'un anticoagulant circulant.
- La majorité des réactifs est peu sensible aux déficits en facteur VIII et facteur IX. En cas d'histoire hémorragique personnelle et/ou familiale connue, il est donc recommandé de réaliser un dosage des facteurs VIII, IX et XI même si le TCA est normal.

- [12] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Décrets, arrêtés, circulaires : nomenclature sous chapitre 5-02- Hémostase et coagulation. Décision du 11 février 2013 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. 2013.
- [13] Salvagno GL, Lippi G, Bassi A, Poli G, Guidi GC. Prevalence and type of pre-analytical problems for inpatients samples in coagulation laboratory. *J Eval Clin Pract* 2008;**14**:351–3.
- [14] Gouin-Thibault I, Lecompte T, Siguret V. Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine K, maniement, surveillance biologique, gestion des complications. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)* 2013;**8**(3):1–8 [Article 2-0495].
- [15] Siguret V, Gouin-Thibault I, Sié P. Dabigatran etexamens de biologie médicale [Internet]. 2013. Disponible sur : www.site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Dabigatran_tests_biologiques_GEHT.pdf.
- [16] Gouin-Thibault I, Sié P. Rivaroxaban et tests de biologie médicale [Internet]. 2012. Disponible sur : www.site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf.
- [17] Gouin-Thibault I, Siguret V, Sié P. Apixaban et examens de biologie médicale [Internet]. Disponible sur : www.site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Apixaban_GEHT.pdf.
- [18] Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost* 2014;**111**:240–8.
- [19] van Rossum AP, Vlasveld LT, van den Hoven LJ, de Wit CW, Castel A. False prolongation of the activated partial thromboplastin time (aPTT) in inflammatory patients: interference of C-reactive protein. *Br J Haematol* 2012;**157**:394–5.
- [20] Elalamy I, Depasse F, Gerotziafas G, Samama MM. Rappels de la physiologie et de la sémologie clinico-biologique. In: *Hémorragies et thromboses*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS; 2008. p. 1–13.
- [21] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;**19**:e1–47.
- [22] Veyradier V, Goudemand J, Fressinaud E, Caron C, Boisseau P. Recommandations du Centre national de référence de la maladie de Willebrand. *Hematologie* 2014;**20**(Suppl. 2):1–49.
- [23] Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;**167**:453–65.
- [24] Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Granger J, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;**167**:304–26.
- [25] Trossaert M. Auro-anticorps dirigés contre le facteur VIII : « hémophilie acquise ». Référentiel SFH/GEHT [Internet]. Disponible sur : www.site.geht.org/UserFiles/file/pratiques-professionnelles/referentiels%20SFH-GEHT_Hemophilie_acquise.pdf.
- [26] Sauguet P, Theron A. Syndrome de Willebrand acquis et hémophilie acquise. *Hematologie* 2015;**21**:295–302.
- [27] Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Res* 2012;**130**(Suppl. 2):S2–6.
- [28] 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**:295–306.
- [29] Gouin-Thibault I, Martin-Toutain I, Peynaud-Debayle E, Marion S, Napol P, Alhenc-Gelas M, et al. Monitoring unfractionated heparin with APTT: a French collaborative study comparing sensitivity to heparin of 15 APTT reagents. *Thromb Res* 2012;**129**:666–7.
- [30] Kitchen S, Preston FE. The therapeutic range for heparin therapy: relationship between six activated partial thromboplastin time reagents and two heparin assays. *Thromb Haemost* 1996;**75**:734–9.
- [31] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;**133**, 141S–159S.

L. Calmette.

Service d'hématologie-immunologie-transfusion, Hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France.

G. Jourdi.

Inserm UMR S1140, Faculté de pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris cedex 6, France.

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

E. de Maistre.

Service d'hématologie biologique, CHU de Dijon, 14, rue Paul-Gaffarel, 21000 Dijon, France.

M.-F. Hurtaud.

Service d'hématologie biologique, Hôpital Robert-Debré, AP-HP, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

I. Gouin-Thibault.

Inserm UMR S1140, Faculté de pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris cedex 6, France.

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

Laboratoire d'hématologie cellulaire-hémostase bioclinique, Service d'hématologie biologique, CHU Pontchaillou, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35000 Rennes, France.

V. Siguret (virginie.siguret@aphp.fr).

Inserm UMR S1140, Faculté de pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris cedex 6, France.

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

Service d'hématologie biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Calmette L, Jourdi G, de Maistre E, Hurtaud MF, Gouin-Thibault I, Siguret V. Allongement du temps de céphaline avec activateur. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2017;**12**(3):1-8 [Article 1-1164].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique