

Conduite à tenir devant un bilan d'hémostase pré opératoire perturbé.

Dr Christine Mouton

Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux.

La SFAR a réactualisé et a pris position, en 2012 (1), sur la prescription des examens pré interventionnels en hémostase (recommandations formalisées d'expert), recommandations motivées par la méthode des grades est disponible dans la publication.

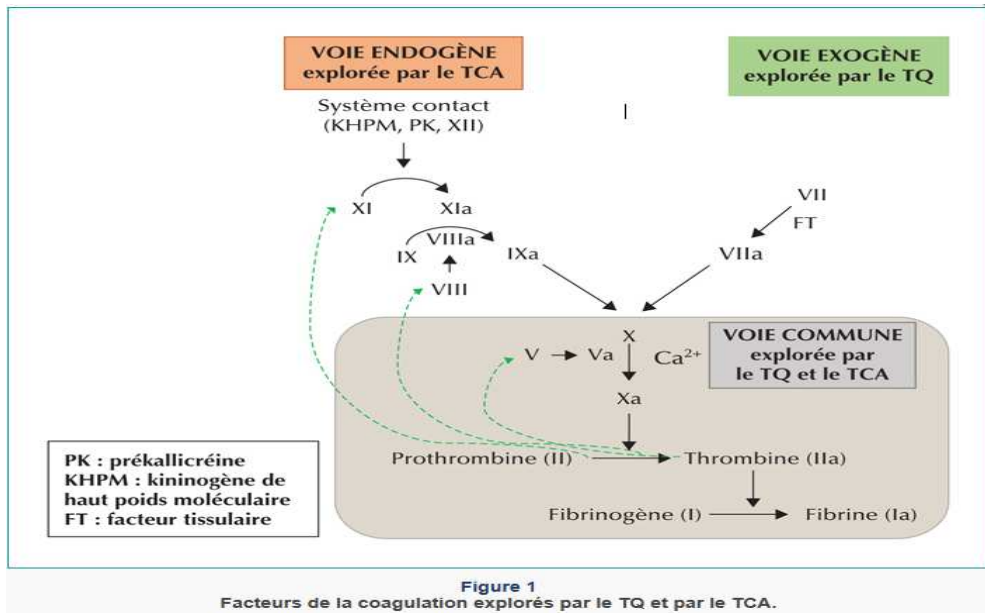
Il est notamment rappelé que la meilleure évaluation pré opératoire du risque hémorragique repose sur l'anamnèse personnelle et familiale du patient. Un interrogatoire précis et fouillé reste à ce jour le meilleur moyen de suspecter une pathologie acquise ou constitutionnelle de l'hémostase. Un avis spécialisé est recommandé en cas d'anamnèse de diathèse hémorragique évocatrice d'un trouble de l'hémostase (Grade 1+). Le bilan biologique d'hémostase sera alors orienté en fonction de la pathologie suspectée (1).

Noter qu'un bilan d'hémostase « standard » normal avec une diathèse hémorragique ne permet pas d'exclure une pathologie de l'hémostase exposant à un risque hémorragique péri interventionnel. Le bilan d'hémostase pré opératoire ne doit pas être prescrit systématiquement mais il conviendra de pratiquer des tests d'hémostase dits pré interventionnels : taux de plaquettes, taux de prothrombine (TP), temps de coagulation plus activateur (TCA), PFA (temps d'occlusion), dans certaines situations cliniques, notamment :

- pédiatrie (enfant n'ayant pas acquis la marche),
- barrière de la langue, histoire familiale inconnue, urgence, où l'interrogatoire est impossible ou insuffisant,
- hépatopathies, malabsorption / malnutrition, maladie hématologique, ou autre pathologie pouvant entraîner des troubles de l'hémostase, prise de médicaments anticoagulants, même en l'absence de symptômes hémorragiques.

Plus généralement, la mesure du TCA et/ou du TP pré opératoire peut être utile pour servir de valeur de référence dans la période post opératoire (avant chirurgie hépatique lourde ou chirurgie cardiaque) ou selon les traitements post interventionnels prévisibles (TCA pré opératoire si Héparine non fractionnée (HNF) indiqué après intervention, numération plaquettaire avant introduction d'un traitement par Héparine)

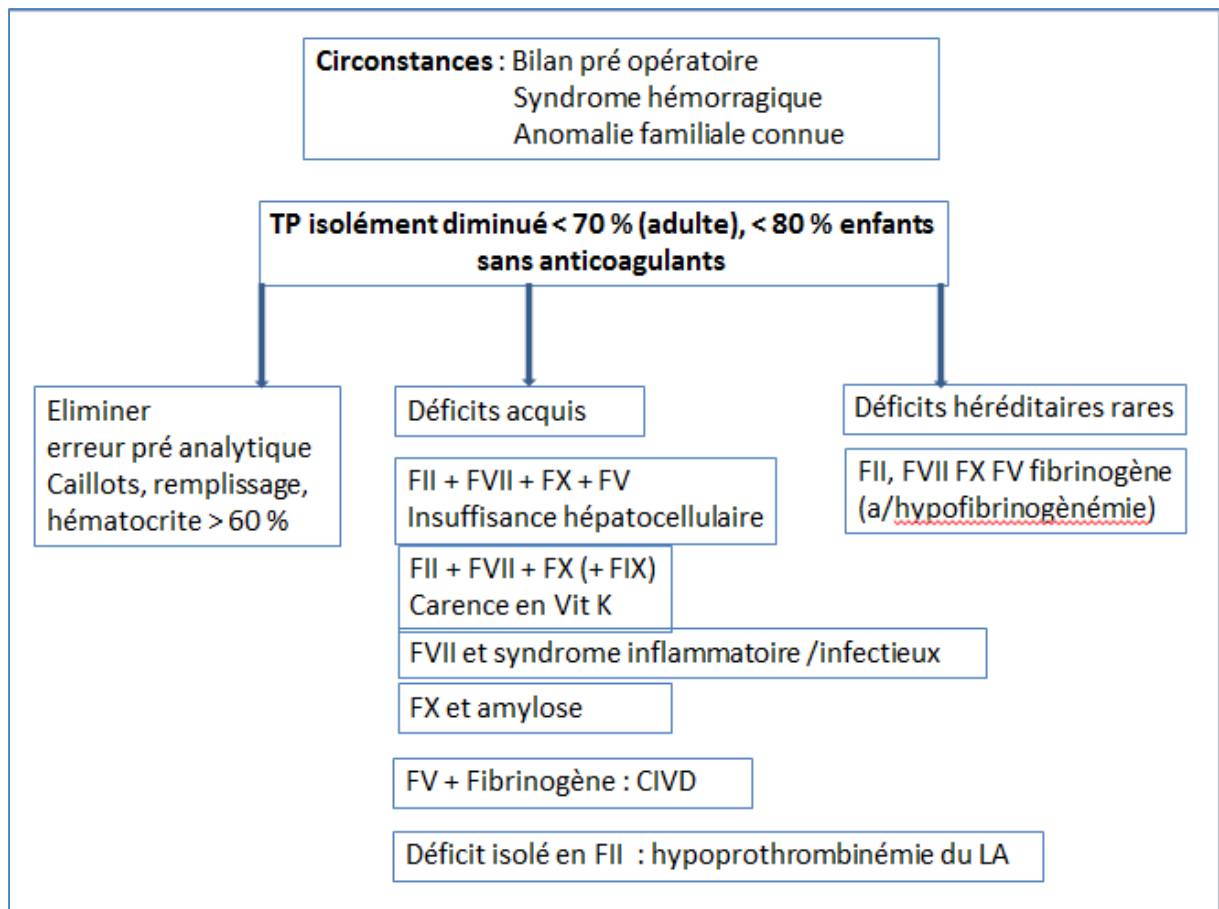
TP TCA qu'explore-t-on ? Rappel sur la cascade de la coagulation et des facteurs explorés par le TP TCA (Fig. 1)



1) Taux de prothrombine

Le TP en % et l'INR sont calculés après mesure du temps de quick (TQ) en secondes. Le TQ explore la voie extrinsèque, dite aussi tissulaire, qui est la voie physiologique de la coagulation.

Baisse du TP arbre décisionnel simplifié (Fig.2) Un taux de fibrinogène peut être demandé selon le contexte si le TP est abaissé.



(a) Anomalies de l'hémostase dans les maladies du foie (2)

Elles sont variables selon le caractère aigu ou chronique (et le stade de l'atteinte dans les maladies chroniques)

- Hépatite aiguë fulminante majeure ou cirrhose chronique au stade terminal : toutes les protéines sont diminuées. Les FII, FV, fibrinogène et antithrombine sont effondrés. L'effondrement du FV et du fibrinogène sont de très mauvais pronostic.
- Dans les hépatopathies, le taux des facteurs II, V, VII et X varient selon le stade (hépatite, fibrose, cirrhose, IHC). Les facteurs vitamines K dépendant diminuent, le FV reste normal jusqu'à un stade avancé. Une épreuve à la vitamine K (5 à 10 mg per os ou IV) peut être effectuée. Le contrôle des facteurs peut être effectué 12 à 14 h après la vitamine K. On gagne généralement quelques % en facteurs. Plus l'atteinte cellulaire est sévère moins les enzymes nécessaires à la carboxylation fonctionnent et plus le gain en % est faible. Il est donc inutile de répéter l'épreuve.
- Le déficit sévère en vitamine K par carence d'apport est rare. Il est par contre très fréquemment rencontré dans les maladies biliaires cholestatiques (CBP, Cholangite sclérosante) si l'obstruction est complète les facteurs peuvent être < 10 %. L'épreuve à la vitamine K donne des résultats décevants.

Les tests d'hémostase TP, TCA ne permettent pas de prédire le risque de saignement chez le patient cirrhotique. Seule des plaquettes < 50 G/l seraient un FR prédictif du risque hémorragique (3)

(b) FVII et syndrome inflammatoire/infectieux

Il y a peu de cas décrits dans la littérature mais le déficit acquis en FVII n'est pas une situation rare. Il n'y a pas, à priori de corrélation entre la diminution du FVII et le risque hémorragique. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées dont les principales sont : la consommation du facteur VII par l'expression accrue de facteur tissulaire (sepsis, tumeurs) et/ou augmentation du catabolisme par des protéases leucocytaires.

(c) Déficits héréditaires

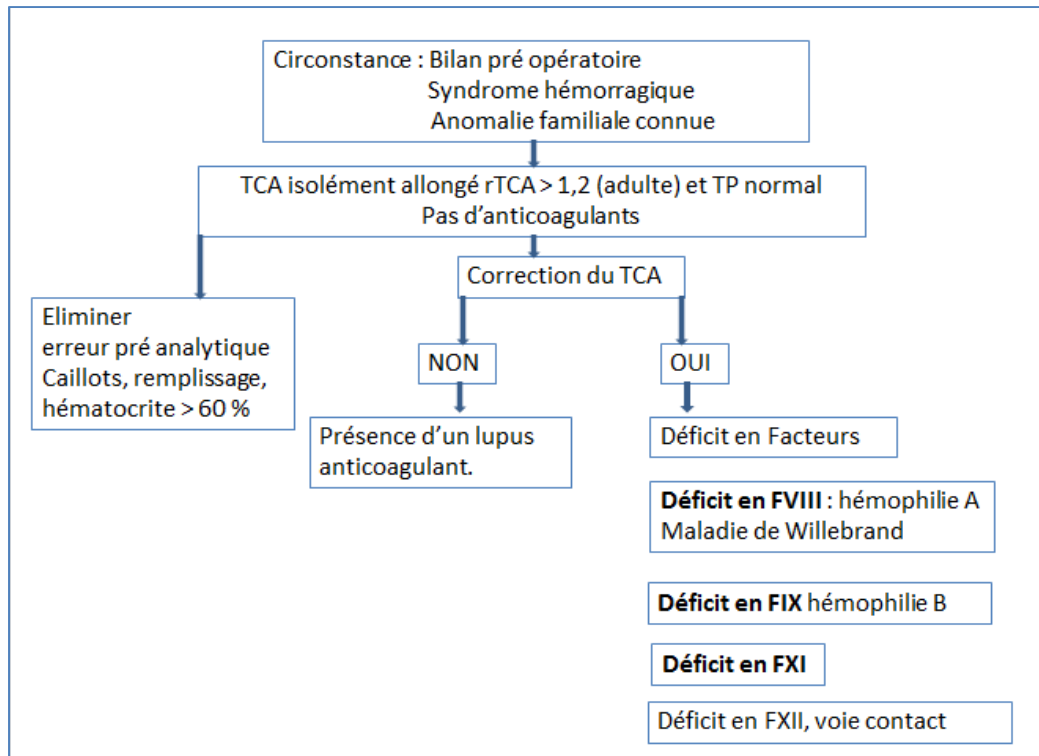
Situation rare. Certains déficits héréditaires sont corrélés au risque hémorragique : afibrinogénémie, Hypofibrinogénémie (< 0.5 gr/l), FII et FX. Au contraire pour d'autres déficits, FVII et FV, la corrélation est faible (Tableau 1, données de la filière MHEMO, maladies hémorragiques constitutionnelles). Une consultation d'hémostase spécialisée est indispensable.

2) le temps de céphaline + activateur (TCA)

Le TCA explore la voie intrinsèque (endogène) et la voie commune. Le TCA est exprimé en secondes et en ratio par rapport à un témoin. Un rapport M/T < 1.20 est considéré comme normal. Les réactifs de TCA, utilisés dans le cadre d'un bilan pré opératoire, doivent être sensibles aux déficits en FVIII, FIX et FXI (normes CLSI sensibilité doit être > 30 % pour tous les réactifs). Mais un allongement du TCA, ne signifie pas forcément un déficit en facteur à risque hémorragique.

Dans la démarche diagnostic, on différencie l'allongement isolé du TCA (TP normal) de l'allongement concomitant du TCA et du TP.

Allongement isolé du TCA (Fig.3)



Pour toute suspicion d'hémophilies, le centre de référence de l'hémophilie (CRTH) met à disposition une filière de diagnostic biologique dans toute la France.

(a) Déficit en FVIII (congénital ou acquis)

Hémophilie congénitale : un dosage du facteur VIII abaissé peut évoquer une hémophilie dont la sévérité (tableau II) est liée au taux en % de facteurs. 1 garçon sur 5000 à la naissance dans le monde.

Hémophilie acquise : la présence d'inhibiteurs acquis de facteurs de la coagulation est un cas rare, la pathologie la plus représentée est l'hémophilie acquise, le TCA est très allongé et le facteur VIII est diminué voir effondré.

Maladie de Willebrand : il faut toujours évoquer le diagnostic d'une maladie de Willebrand lorsque le FVIII est diminué. C'est la maladie hémorragique la plus fréquente, la prévalence dans la population générale est de 0.82 %. La maladie de Willebrand se caractérise par :

- 1) une histoire hémorragique de type cutanéomuqueux
- 2) un taux de VWF RCo diminué
- 3) une histoire familiale.

Le dépistage de 1^{ère} intention comprend : numération plaquettaire, temps d'occlusion PFA, facteur Willebrand activité cofacteur de la ristocétine et facteur FVIII. Les déficits sont quantitatifs (type 1 et 3), qualitatifs (très nombreux variants dont la prise en charge varie selon l'anomalie). Chez les sujets de groupe O, le taux de VWF est physiologiquement réduit, en phase inflammatoire le taux de VWF augmente. L'interprétation des résultats est parfois difficile et doit s'appuyer sur des éléments cliniques et familiaux.

(b) Déficit en FIX (Cf. tableau II) 1garçon pour 25000 naissances dans le monde

(c) Déficit en FXI (sévère < 20 %, partiels 20-60 %)

Le déficit constitutionnel en facteur XI (FXI) est un déficit rare de la coagulation, mais son incidence est particulièrement élevée parmi les Juifs Ashkénazes. La symptomatologie hémorragique est modérée, rarement spontanée mais plutôt post-traumatiques ou chirurgicale (ORL, uro-génitale). La sévérité du phénotype hémorragique n'est pas corrélée au taux de FXI, la variabilité des saignements y compris chez un même individu, et les complications potentielles des traitements, rendent sa prise en charge délicate (4)

(d) Allongement du TCA sans risque hémorragique

- Condition pré analytique non respectée : contamination du prélèvement par de l'Héparine (prélèvements sur KT, position du tube), tube mal rempli, hématocrite > 60 %, conditions d'acheminement défectueuses)
- Présence d'un lupus anticoagulant (allongement du TCA en rapport avec un effet antiphospholipides in vitro)
- Déficit de facteurs de la voie contact : FXII, prékallicréine et kininogène de haut poids moléculaire

(e) Limite du test TCA : ce test peut manquer de sensibilité sur une pathologie modérée du Willebrand, d'hémophilie mineure, d'autant plus lors de test réalisé en période inflammatoire, il existe une sensibilité différente au déficit modérée en FXI selon les réactifs, ce test ne dépiste pas les déficits en FXIII

3) Allongement du TCA et du TP

Les causes les plus fréquentes sont d'origine acquise : IHC, déficit en vitamine K et anticoagulants oraux direct non AVK (AOD).

Les AOD perturbent les tests d'hémostase. Schématiquement les AOD de type Xaban (Apixaban, Rivaroxaban) perturbent le TP et peu le TCA. L'Apixaban, même à concentration thérapeutique, peut ne pas modifier ni le TP ni le TCA. Le Dabigatran, qui a une activité antithrombotique directe, allonge le TCA et perturbe peu le TP. L'interférence est dose dépendante. La prise en charge des patients sous AOD en pré interventionnel est codifiée par les recommandations de la SFAR en 2015.

Tableau I Données de la filière MHEMO

Tableau 1. Caractéristiques des déficits rares en facteur de la coagulation

Facteur manquant	Prévalence	Corrélation biologique et clinique	Mode de transmission
Fibrinogène:			
■ Afibrinogénémie	■ 1/1 000 000	■ Forte	■ Autosomique récessif
■ Hypofibrinogénémie	■ Non connue	■ Forte	■ Récessif ou dominant
■ Dysfibrinogénémie	■ Non connue	■ Faible	■ Récessif ou dominant
■ Hypodysfibrinogénémie	■ Non connue	■ Faible	■ Récessif ou dominant
Facteur II	1/2 000 000	Forte	Autosomique récessif
Facteur V	1/1 000 000	Faible	Autosomique récessif
Déficit combiné des facteurs V et VIII	1/1 000 000	Forte	Autosomique récessif**
Facteur VII	1/500 000	Faible	Autosomique récessif
Facteur X	1/1 000 000	Forte	Autosomique récessif
Facteur XI	1/1 000 000	Nulle	Récessif ou dominant
Facteur XIII	1/2 000 000	Forte	Autosomique récessif
Déficit combiné des facteurs vitamino-K dépendants	Non connue	Faible	Autosomique récessif

* : données approximatives. Dans certaines régions où les mariages consanguins sont répandus ainsi que dans certaines populations, la prévalence est plus importante

** : dans des situations très rares, le déficit en facteur VIII peut être transmis séparément par un seul parent

Tableau II Hémophilie A et B

Sévérité	VIIIc ou IX	Impact sur le TCA (ou TCK)*
Majeure	< 1 %	Ratio > 3
Modérée	1 à 5 %	Ratio > 2
Mineure	5-40 %	Ratio > 1.20

*variable selon les réactifs

4) Numération plaquettaire

Les thrombopénies ou les thrombopathies constitutionnelles sont des pathologies rares (4000 personnes en France) pouvant être suspectées à l'interrogatoire face à divers arguments de type :

- Saignements inexpliqués ou disproportionnés, saignements récidivants
- Age de survenu (enfance), antécédents familiaux de thrombopénie, consanguinité, anomalie extra hématologique (syndrome dysmorphie, anomalies osseuse).

Ces thrombopénies sont classées selon volume plaquettaire moyen (VPM) et les caractéristiques cliniques associées. Nécessité absolue de consultation dans un centre de référence ou de compétence des pathologies plaquettaires.

Des recommandations du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaire (CRPP) pour l'évaluation du risque hémorragique ont été publiés (8)

(5) PFA temps d'occlusion plaquettaire

Le PFA est un test qui permet une étude rapide et globale de l'hémostase primaire. Il est particulièrement sensible aux déficits en facteur Willebrand (sauf le type 2N Fig. 4) et moins sensible aux altérations fonctionnelles plaquettaires acquises ou constitutionnelles.

Le test n'est pas sensible aux anomalies modérées des fonctions plaquettaires et à la moindre suspicion clinique, il est nécessaire de réaliser un test d'agrégation plaquettaire.

Ce test a une très bonne valeur prédictive négative si une pathologie sévère de l'hémostase primaire est suspectée.

Fig.4

Citation	Normal			VWD		Data According to VWD Subtype (if Specified within Study)									
	Total (n)	NRR (sec), C/ADP	NRR (sec), C/Epi	Total (n)	C/ADP	C/Epi	1		2A	2B	2N	2M	2A+B+M	3	Acquired
							C/ADP	C/Epi							
Overall totals* or ranges	>1000	47-150	59-197	605*	552/640	653/726	221/278	230/268	42/42	40/43	0/3	40/41	131/135	44/44	11/11
Overall sensitivity† (%)					86.3	90.0	79.5	85.8	100	93.0	0	97.6	97.0	100	100

Favaloro, STH, 2008

Conclusion

Un bilan pré opératoire anormal n'est pas forcément en lien avec une pathologie de l'hémostase à risque hémorragique. Un bilan pré opératoire normal ne permet pas d'éliminer une pathologie de l'hémostase. Chez les patients non sélectionnés sur la base de l'interrogatoire et de l'examen clinique, les examens standards d'hémostase retrouvent de 0,5 à 16 % d'anomalies. Chez les patients sélectionnés (examens d'hémostase cliniquement indiqués), le pourcentage d'anomalies retrouvées peut aller jusqu'à 40 % (1).

Il est recommandé d'évaluer le risque hémorragique d'après l'anamnèse personnelle et familiale de diathèse hémorragique et d'après l'examen physique Grade 1+.

Il existe de nombreux questionnaires de diathèse hémorragique, mais aucun n'est validé. On citera celui de Watson-Williams qui a été recommandé en 1998 par ANAES. Les seuls scores hémorragiques validés sont, pour une maladie précise, la maladie de Willebrand, les scores de Tosetto et ISTH-BAT.

Bibliographie

- (1) Examens pré interventionnels systématiques. S. Molliex et Coll. RECOMMANDATIONS FORMALISÉES D'EXPERTS. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2012;31 : 752–763.
- (2) Anomalies de l'hémostase sans les maladies du foie. Hépatogastro. 1998 ; 5 : 121-31.
- (3) Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. Rev Med Suisse. 2012; 8: 1652-6.
- (4) Acquired Isolated FVII Deficiency: An Underestimated and Potentially Important Laboratory Finding. Antonio Girolami and Coll. Clin Applied Thrombosis Hemostasis. 2016; 22: 705-711
- (5) Déficit en FXI. E de Raucourt et Coll. Hématologie 2010 ; 16 : 284-92
- (6) Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. Douxfils J and all. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018 ; 16: 209–219
- (7) Gestion préopératoire du risque hémorragique, Fanny Bonhomme, Conférence d'Essentiel. 2017. Sfar, Paris
- (8) Prise en charge des actes invasifs chez les patients ayant une thrombopathie/thrombopénie Constitutionnelle. Recommandations du Centre de référence des thrombopathies constitutionnelles. Pierre Sié, Jean-François Schved, Yves Gruel. Hématologie. 2016 ; 22 :276-283.