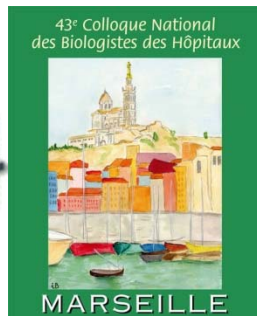
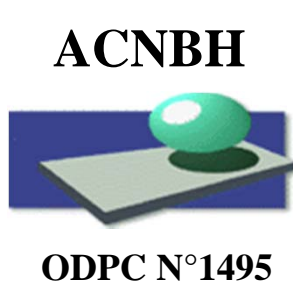


# Allongement du TCA : de l'exploration biologique au conseil clinico-biologique

Céline Desconclois  
Laboratoire d'hémostase  
Hôpitaux Universitaires Paris Sud

Colloque du SNBH – 6 novembre 2014



## 43<sup>e</sup> Colloque National des Biologistes des Hôpitaux Marseille, 5-7 novembre 2014



### DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

Dr Céline DESCONCLOIS

Exerçant au CHU Antoine Béclère - GH HUPS – APHP

déclare sur l'honneur

**ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.**

# TCA : Définition

- **Temps de céphaline + activateur**

- **Test global de coagulation :**

temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes, recalifié en présence de phospholipides et d'un activateur du système contact de la coagulation, à 37°C

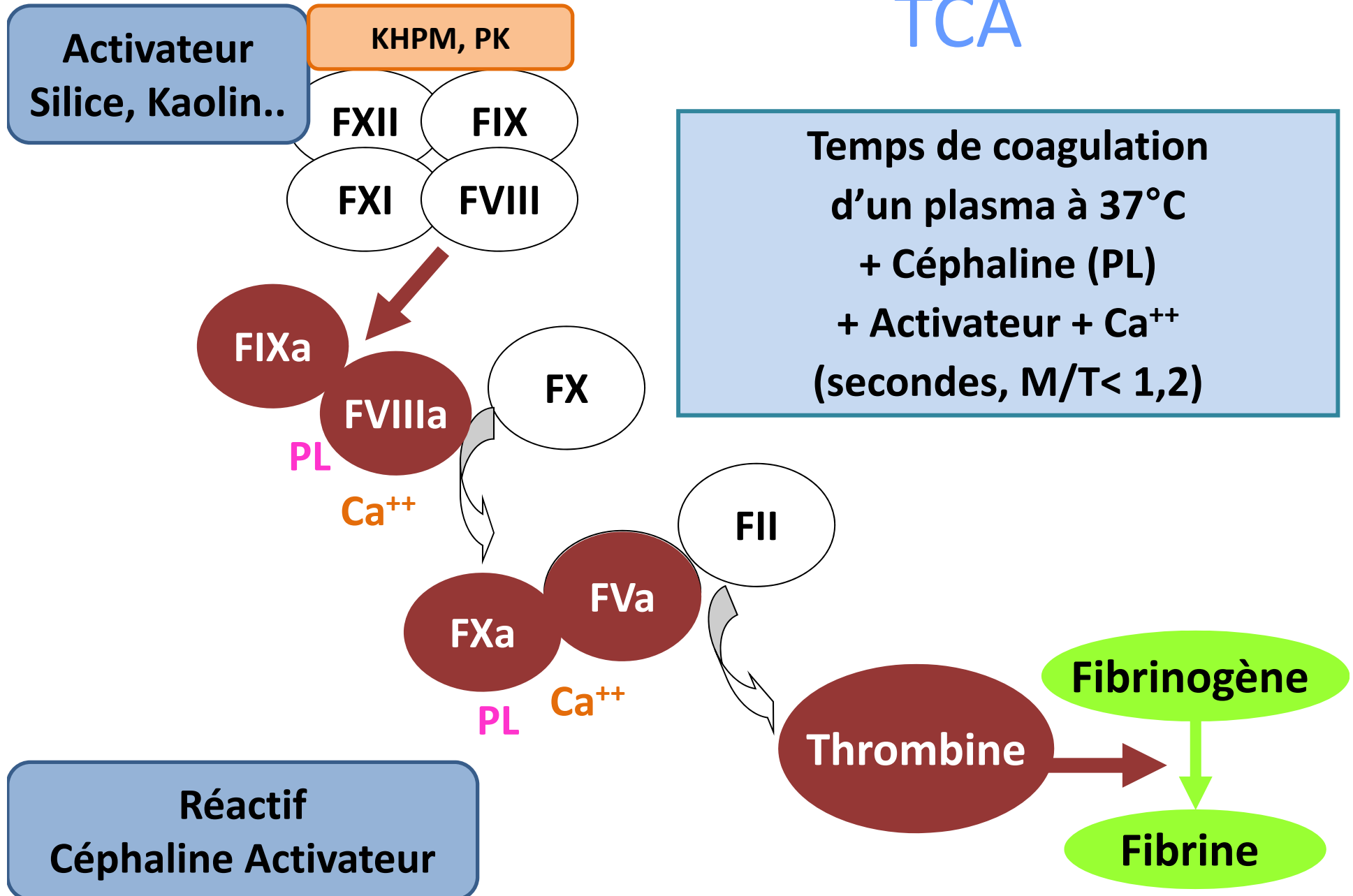
- **Céphaline :**

réactif phospholipidique (substitut plaquettaire d'origine, de composition et de concentration variables)

- **Activateur :**

silice, acide ellagique ou kaolin (TCK)...

# TCA



# TCA : Expression

- **Secondes** par rapport au temps d'un plasma témoin
- **Rapport M/T** doit être rendu (cf décret juin 2013)
- **Temps de référence** : déterminé par chaque laboratoire, à chaque changement de lot sur des plasmas de volontaires sains (n=30).
- Rapport **malade/témoin (M/T) < 1,20** est classiquement considéré comme normal

# Indications

- Bilan d'hémostase standard **bilan pré-opératoire**
- Test de **dépistage** en cas de syndrome hémorragique ou de syndrome thrombotique
- **Suivi des traitements anticoagulants**, en particulier de l'héparine non fractionnée.
- AOD ? Détection ?

<http://www.sfar.org/alertes/41/examens-pre-interventionnels-systematiques-rfe-2012>

<http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Nouveaux-anticoagulants-oraux/>

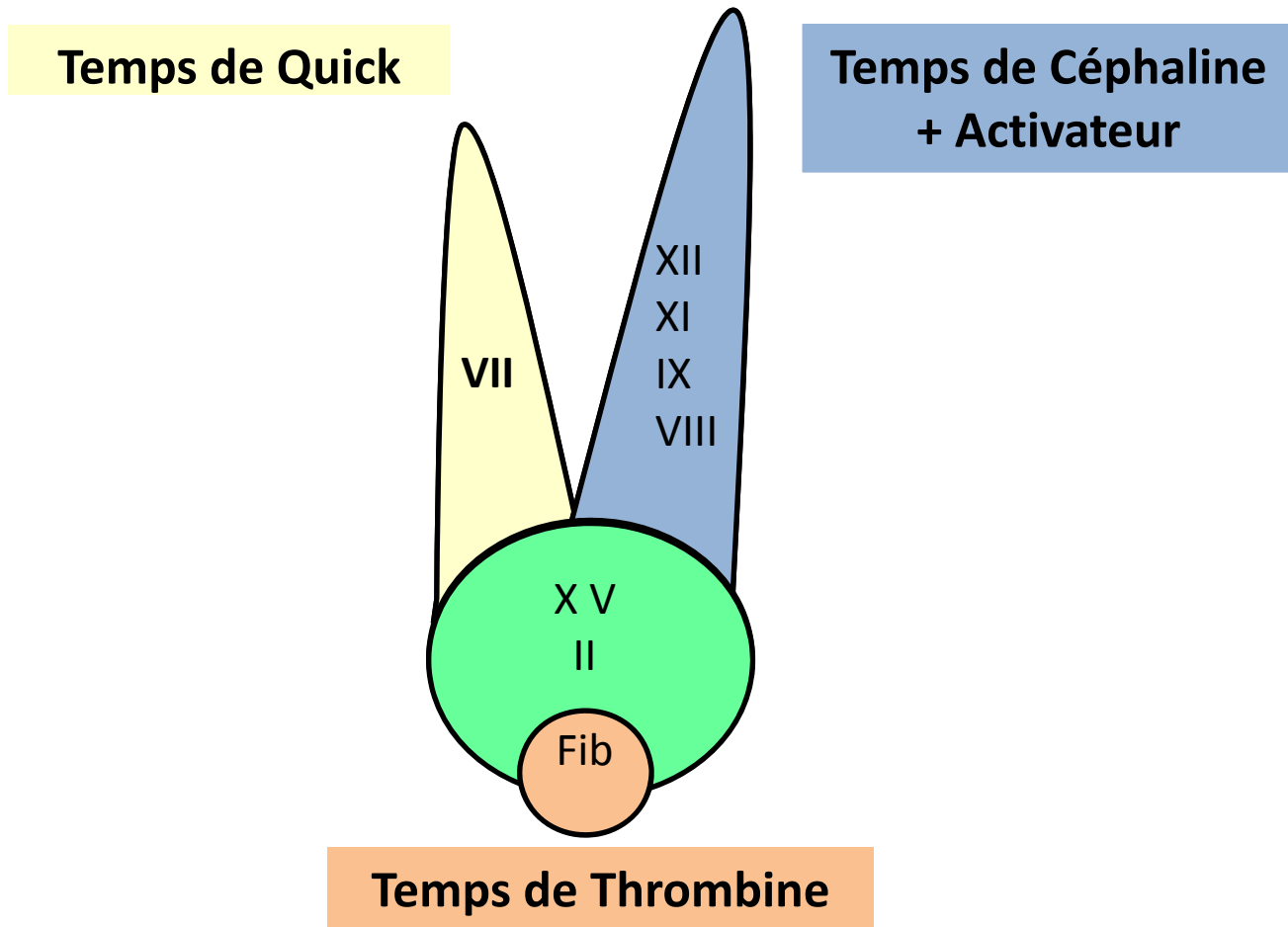
# Recommandations SFAR 2012

## Examens pré interventionnels systématiques

- **Bilan d'hémostase non recommandé, y compris le TCA, de façon systématique,** 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'intervention et d'anesthésie choisi, y compris en obstétrique et quel que soit l'âge de ces patients **à l'exclusion des enfants qui n'ont pas acquis la marche et chez l'adulte non interrogeable.**
- Bilan d'hémostase en cas d'hépatopathie, de malabsorption / malnutrition, de maladie hématologique, ou de toute autre pathologie pouvant entraîner des troubles de l'hémostase, ou de prise de médicaments anticoagulants, même en l'absence de symptômes hémorragiques.
- **Avis spécialisé en cas d'anamnèse de diathèse hémorragique** évocatrice d'un trouble de l'hémostase. Bilan biologique d'hémostase orienté en fonction de la pathologie suspectée.
- **Des résultats normaux des TCA, TQ et numération plaquettaire n'excluent pas une pathologie de l'hémostase exposant à un risque hémorragique péri-interventionnel.**

# Quand parle t'on de TCA long ?

- Vérifications pré-analytiques
- Isolement allongé : TQ, TT et Fg normaux





# Quand parle t'on de TCA long ?

- Isolement allongé : TQ, TT et Fg normaux
- Rapport **malade/témoin (M/T) > 1,20 ?**
- 99<sup>ème</sup> percentile ?
- Variable fonction des réactifs !!!
  - A déterminer localement en fonction des couples automates / réactifs
  - Sensibilité aux déficits en facteur
  - Sensibilité aux anticoagulants : HNF

# Différents réactifs : étude AGEPS

- Test de **15 céphalines** dans le cadre de l'appel d'offre des réactifs d'hémostase à l'AP-HP
- **Sensibilité aux déficits modérés en FVIII, FIX et FXI**
  - Plasmas sélectionnés sur le taux de facteur
  - Réalisation de TCA avec les 15 réactifs sur STAR et ACL Top
  - Calcul du rapport à appliquer pour détecter tous les déficits :
    - Très variable en fonction des réactifs et des automates
    - De 1,04 à 1,37 pour les déficits modérés FVIII
    - De 1,09 à 1,44 pour les déficits modérés en FIX
    - De 0,96 ! à 1,32 pour les déficits modérés en FXI
- **Sensibilité à l'héparine non fractionnée** : Monitoring unfractionated heparin with APTT: A French collaborative study comparing sensitivity to heparin of 15 APTT reagents, I Gouin-Thibaut *et al*, Thrombosis Research 129 (2012)
  - Rapport correspondant à 0,3-0,7 anti-Xa IU/mL compris entre 2 et > 4

# Interprétation

- Vérification du respect des **conditions pré-analytiques**
  - Nature anticoagulant, délai d'acheminement, conditions de centrifugation
  - Remplissage du tube, hématoците
- **TCA court** ( $M/T < 0,7$ ): prélèvement activé, coagulé ?
- **TCA long** : TQ, TT, anticoagulants
- **Pédiatrie** : Normes ? 1,2 aussi ?
- Effet des **HBPM** : variable
- Présence d'**AOD**....

# AOD

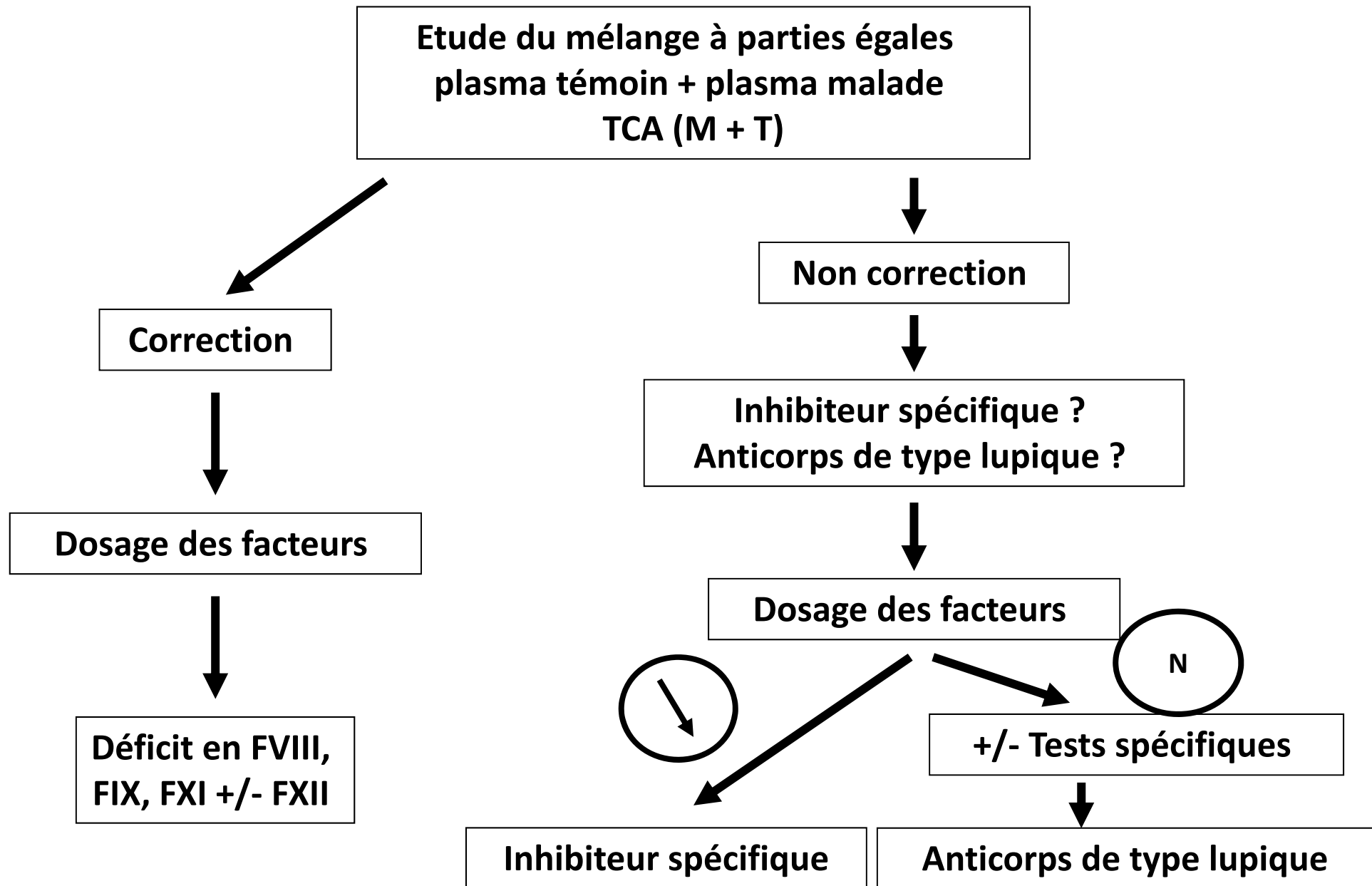
- **Rivaroxaban XARELTO° :**
  - TCA modérément allongé (ratio 1,5-2,5 aux concentrations pharmacologiques)
  - De façon non linéaire, infléchissement de la pente pour les concentrations très élevées
  - Sensibilité du test varie suivant le réactif utilisé
- **Dabigatran PRADAXA° :**
  - TCA allongé, amplitude varie en fonction du réactif utilisé
  - Relation concentration-effet non linéaire, infléchissement de la pente pour les concentrations très élevées : estimation d'un surdosage très imprécise
  - Effets maxima au pic d'activité, soit 2 à 4h après la prise orale, mais l'interférence avec TCA peut exister à la concentration résiduelle
- **Apixaban ELIQUIS° :**
  - TCA très peu modifié
  - Ratio est  $< 1,20$  aux concentrations de 100 et 200 ng/mL avec la majorité des réactifs utilisés en routine.
  - Allongement du TCA est non linéaire, avec un infléchissement de la pente pour les concentrations très élevées.

# TCA et grossesse

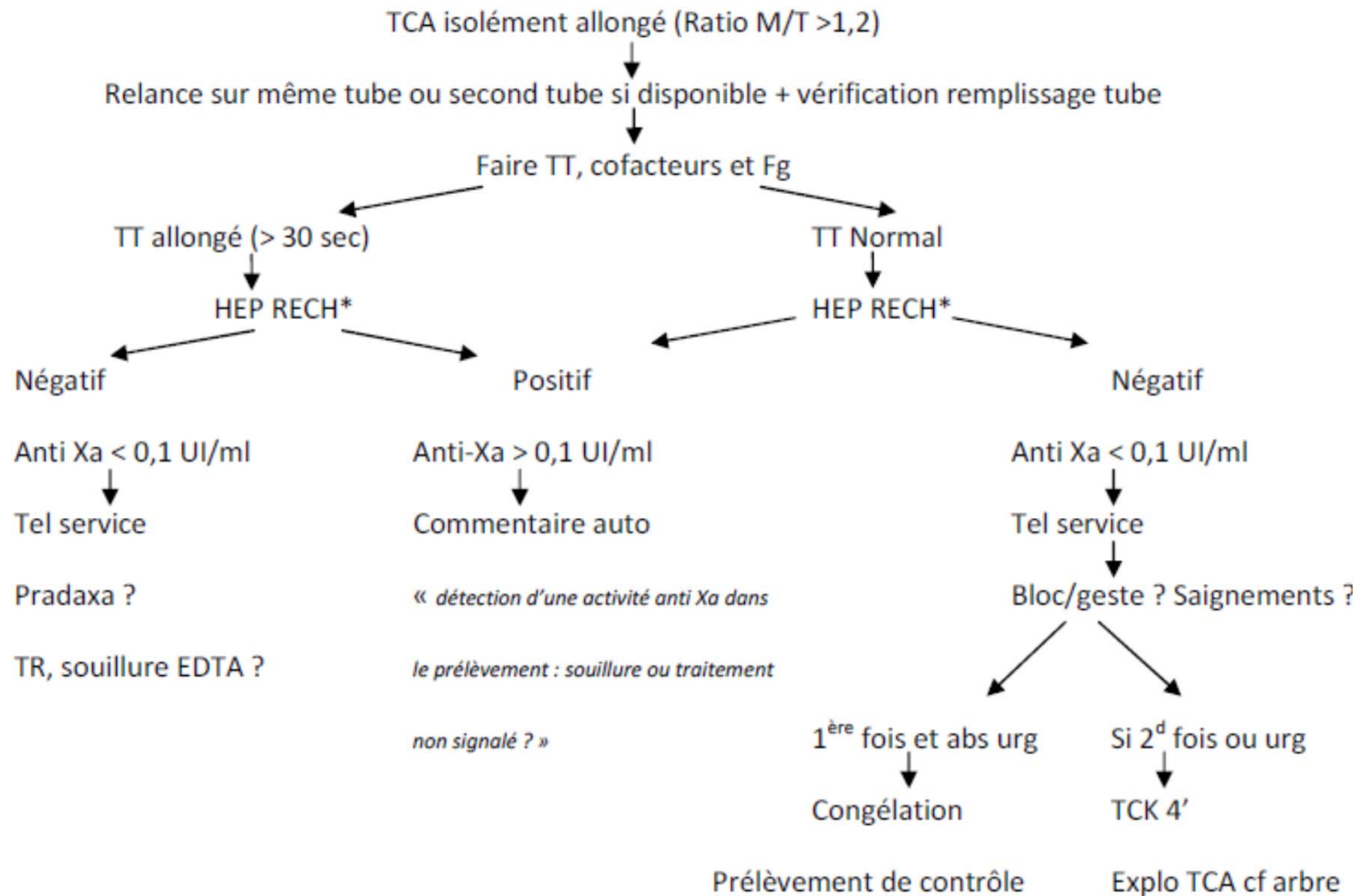
- Analyse des résultats des TCA réalisés sur 28 mois, à partir de l'ouverture de la maternité de type 3 à Bicêtre (3.300 accouchements par an).
  - 9000 TCA, 7700 femmes enceintes entre 26 SA et le post partum immédiat → 103 allongements isolés, 50 femmes (0,7 %)
1. TCA normal chez des femmes connues pour avoir un défaut de coagulation modérée confirmant la mauvaise sensibilité du TCA en fin de grossesse (déficit en facteur XI, conductrice d'hémophilie A à taux bas).
  2. TCA isolement allongé chez 0,7% des femmes prélevées systématiquement en fin de grossesse
    - lié à un ACC positif ou douteux dans 26% des cas : risque clinique associé ?
    - sans explications dans 70% des cas, en particulier, pas de corrélation avec l'augmentation du fibrinogène

**Quelle qu'en soit la cause, dans cette série, l'allongement du TCA est non associé à un risque hémorragique**

# TCA allongé isolément : que faire ?



# Exemples d'arbre décisionnel



# Exemples d'arbre décisionnel

## ENFANTS DE MOINS DE 6 MOIS

*Sur premier prélèvement*

TCA allongé **M/T  $\geq$  41/34** (ratio  $\geq$  1.2)  
Quels que soient les cofacteurs

→ Congeler  
→ Si bilan pré-opératoire  
ou 2<sup>d</sup> prélèvement

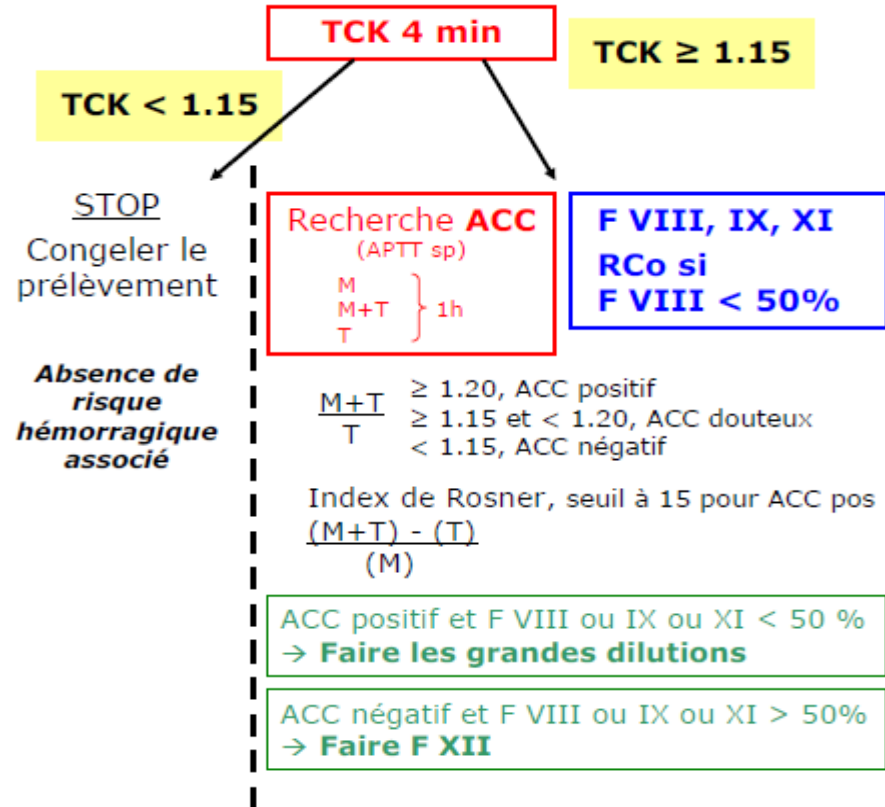
**F VIII, IX, XI**  
**RCo si F VIII < 50%**

Pas de recherche d'ACC, ni de TCK

## ADULTES et ENFANTS DE PLUS DE 6 MOIS

TCA allongé **M/T  $\geq$  41/34** (ratio  $\geq$  1.2)  
TQ > 70%  
TT normal  
Anti-Xa < 0.10 UI/MI

*Sur second prélèvement*





# Ce que dit la nomenclature

JORF n°0133 du 11 juin 2013 page 9666 texte n° 7

## Préambule

Le biologiste médical devra s'informer, préalablement à la réalisation des examens d'hémostase, de l'existence éventuelle d'un traitement susceptible de retentir sur les résultats de ces examens (anticoagulant à dose préventive ou curative ou antiplaquettaire). Ces renseignements thérapeutiques étant indispensables, la recherche pré-analytique d'une contamination par héparine ou de tout autre anticoagulant interférant est comprise dans la cotation des examens et ne doit pas être facturée en supplément.

Le biologiste peut réaliser et facturer des examens complémentaires en cas de résultats anormaux, conformément aux libellés des examens et aux indications des paragraphes "Orientation diagnostique".

La nature de l'anomalie qui a conduit à réaliser et à coter un ou plusieurs examens complémentaires doit être mentionnée sur le compte rendu ainsi qu'une conclusion précise à l'attention du prescripteur.

Les recherches des facteurs de risque biologiques de thrombose doivent s'inscrire dans une approche pluridisciplinaire et être prescrites selon les recommandations en vigueur en matière de thrombophilie acquise (acte 1020) et constitutionnelle (actes 0189, 0190, 0191, 1029, 1030 et 1031). Ils devront donc être obligatoirement prescrits. Le contexte clinico-biologique de ces recherches devra être précisé par le prescripteur incluant les antécédents personnels et familiaux et un éventuel traitement anticoagulant en cours.

DRVVT

# Ce que dit la nomenclature

JORF n°0133 du 11 juin 2013 page 9666 texte n° 7

1128 Exploration de base de l'hémostase comprenant numération des plaquettes, mesure du temps de Quick et du temps de céphaline + activateur ..... B 50

La cotation de l'acte 1128 se substitue au cumul des cotations des trois actes 1107, 0126 et 1127.

1127 Temps de céphaline + activateur (TCA) quel que soit le nombre de réactifs utilisés ..... B 20  
Rendre le résultat du TCA du malade et du témoin en secondes ainsi que celui du rapport TCA Malade/Témoin.

Orientation diagnostique à l'initiative du biologiste lors de la première exploration ou en cas de discordance franche avec les antécédents :

En cas d'allongement anormal isolé du temps de céphaline + activateur (1127) non lié à un traitement anticoagulant ou à une contamination héparinique :

le dépistage d'un anticoagulant circulant par l'épreuve de correction du temps de céphaline + activateur (0182) peut être effectué et coté à l'initiative du biologiste ;

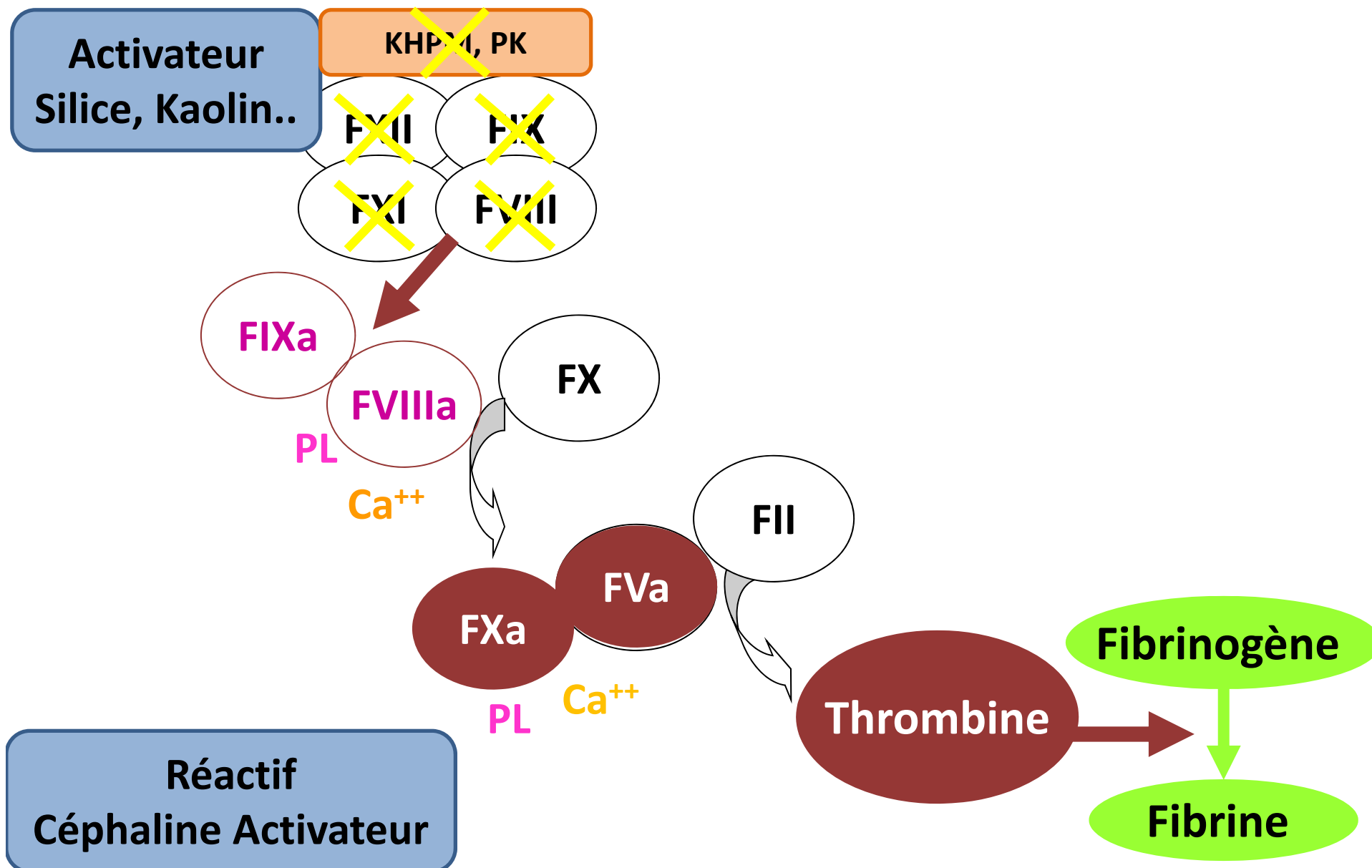
l'exploration de l'activité coagulante des facteurs VIII (0178), IX (0179) et XI (0180) peut être effectuée et cotée à l'initiative du biologiste.

Une conclusion interprétant les résultats doit figurer sur le compte rendu ;

la recherche d'un inhibiteur anti-facteur VIII ou anti-facteur IX (1018) peut être effectuée en cas de suspicion d'hémophilie acquise et cotée à l'initiative du biologiste à condition de formuler une conclusion précise sur le compte rendu.

## Orientation diagnostique à l'initiative du biologiste

Allongement isolé du TCA ET TCA (M+T) < 1.2 ET  
dosage du FVIII diminué (ou IX, XI, XII...)



# Diminution du taux FVIII

- **Valeurs usuelles : 50 – 150 %**, fonction groupe sanguin
- **Dosage du facteur Willebrand**
  - Discordance :  $FVIII/VWF\text{Ag} < 0,6$ 
    - Hémophile A / conductrice à taux bas
    - Maladie Willebrand 2N

# Maladie de Willebrand de type 2N

Récessive

## ➤ Tests biologiques :

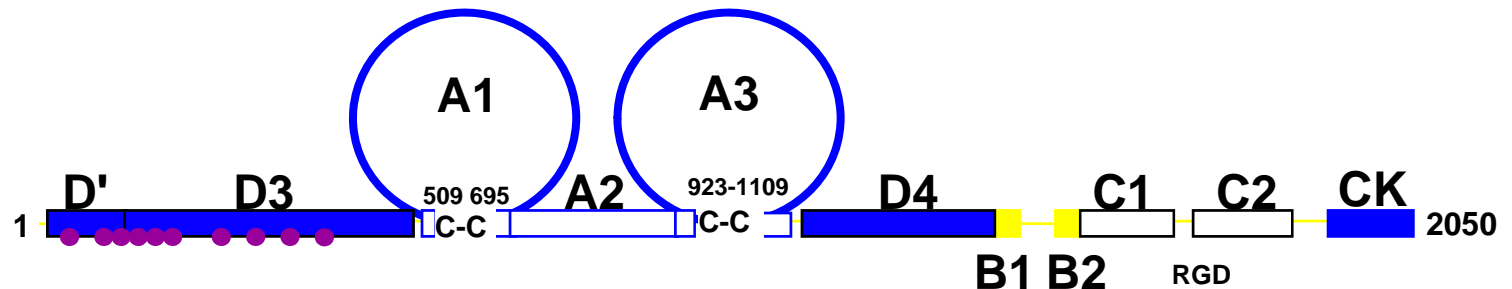
- Temps d'occlusion / temps de saignement : **normal**
- Dosages du VWFAg et du VWFRCo : **normaux**
- Dosage du FVIII : **diminué, FVIII/VWFAg < 0,5**
- RIPA : **normale**
- Numération plaquettaire : **normale**

## ➤ Diagnostic différentiel : Hémophilie mineure

## ➤ Tests spécialisés :

- Structure multimérique du VWF : **normale ou absence des MHPM**
- Liaison du VWF au FVIII : **diminuée**

## ➤ Analyse génétique : mutations dans les domaines D' et D3



# Diminution du taux FVIII

- Valeurs usuelles : 50 – 150 %, fonction groupe sanguin
- Dosage du facteur Willebrand
  - Discordance :  $FVIII/VWF Ag < 0,6$ 
    - Hémophile A / conductrice à taux bas
    - Maladie Willebrand 2N
  - Taux comparables  $FVIII = VWF Ag$ 
    - Groupe sanguin O (pas à la naissance) (> 40%)
    - Maladie de Willebrand : VWRCo, TS ou TO du PFA

# Maladie de Willebrand de type 1

Quantitatif, fréquent, autosomique dominant

## ➤ Tests biologiques :

- Temps d'occlusion / temps de saignement : **allongé / normal**
- Dosages du VWFAg et du VWFRCo : **diminués parallèlement +++**
- Dosage du FVIII : **diminué**
- RIPA : **diminuée aux doses fortes et moyennes, absente aux faibles doses**
- Numération plaquettaire : **normale**

## ➤ Tests spécialisés :

- Structure multimérique du VWF : **Multimères tous présents  
mais en quantité diminuée**

## ➤ Analyse génétique : peu connue

## ➤ Mécanismes :

- Diminution de la sécrétion du VWF (rétention IC, liaison protéine REG)
- Augmentation de la clairance du VWF dans le plasma

# Diminution du taux FVIII

- **Valeurs usuelles : 50 – 150 %**, fonction groupe sanguin
- **Dosage du facteur Willebrand**
  - Discordance :  $FVIII/VWF Ag < 0,6$ 
    - Hémophile A / conductrice à taux bas
    - Maladie Willebrand 2N
  - Taux comparables  $FVIII = VWF Ag$ 
    - Groupe sanguin O (pas à la naissance)
    - Maladie de Willebrand : VWRCo, TS ou TO du PFA
- **Dosage du facteur V**
  - Déficit combiné FV/FVIII
- ↑ en cas de syndrome inflammatoire, grossesse
- Consommation en cas de CIVD



# Diminution taux FIX

- **Valeurs usuelles : 60 – 140 %**
- Hémophilie B : FIX < 40 %
- Conductrice d'hémophilie B
- Contrôle après substitution en vitamine K
- Autres facteurs vitamine K dépendants
- Age corrigé chez le nouveau-né ?

# Hémophilies

- Maladies héréditaires de la coagulation, transmission récessive liée au sexe
  - femmes conductrices, peuvent avoir taux bas
  - garçons atteints
- Hémophilie A (déficit en facteur VIII) et B (déficit en facteur IX)
- Déficit biologique :
  - Sévère : < 1%
  - Modéré : 2 à 5%
  - Mineur : 6 à 40%
- Dans une même famille: même type (A ou B), même sévérité biologique, sévérité clinique un peu variable

En France : # 5000 Hémophiles

- 50% d'hémophiles sévères,
- 80% d'hémophiles A et 20% d'hémophiles B

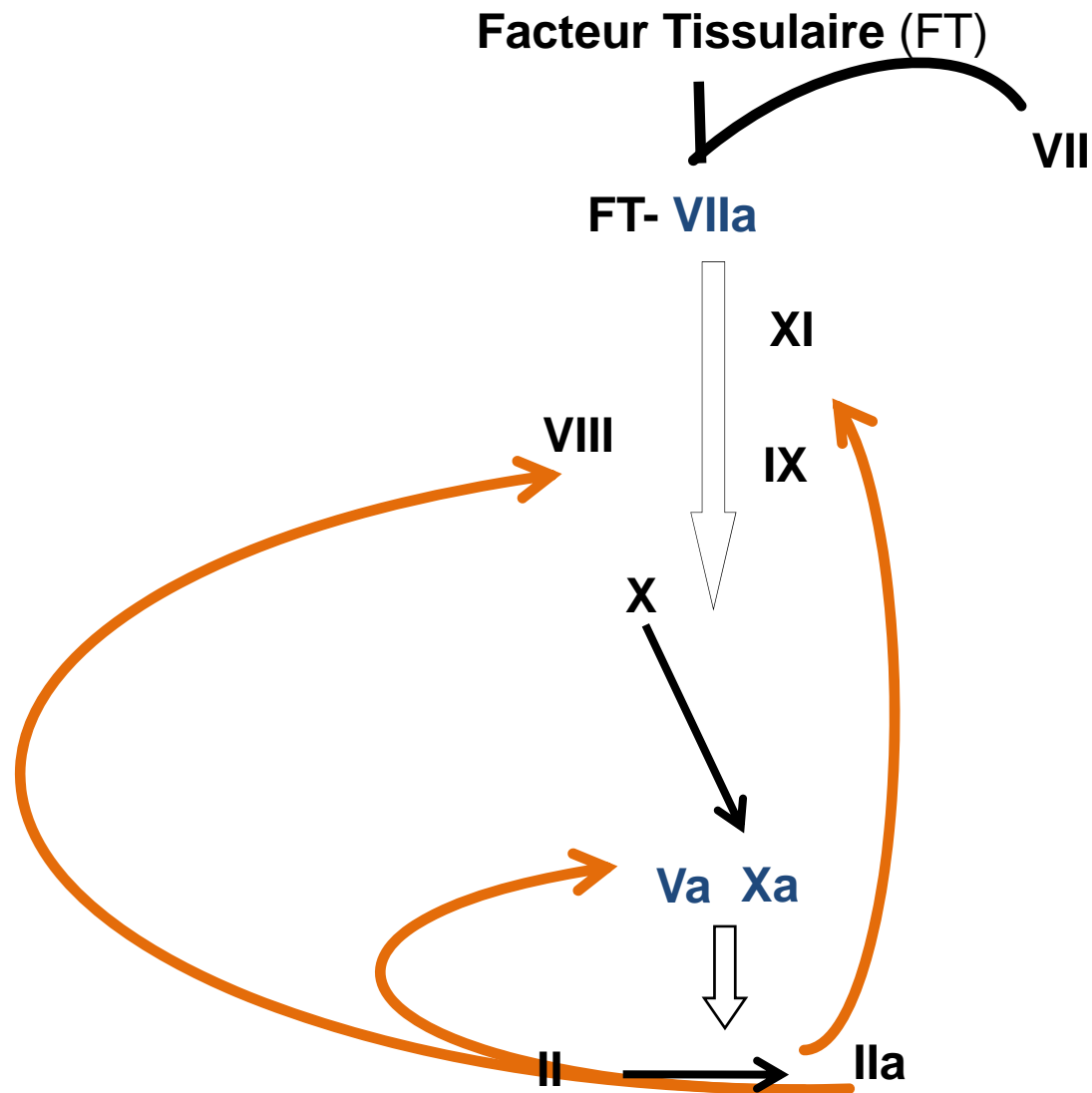
# Diminution taux FXI

- **Valeurs usuelles : 60 – 140 %**
- Déficit sévère < 15 %
- **Sévérité de la symptomatologie hémorragique non corrélée au taux de FXI**
- Antécédents personnels +++
- Problème de l'analgésie péridurale chez femme enceinte (diminution pendant la grossesse)

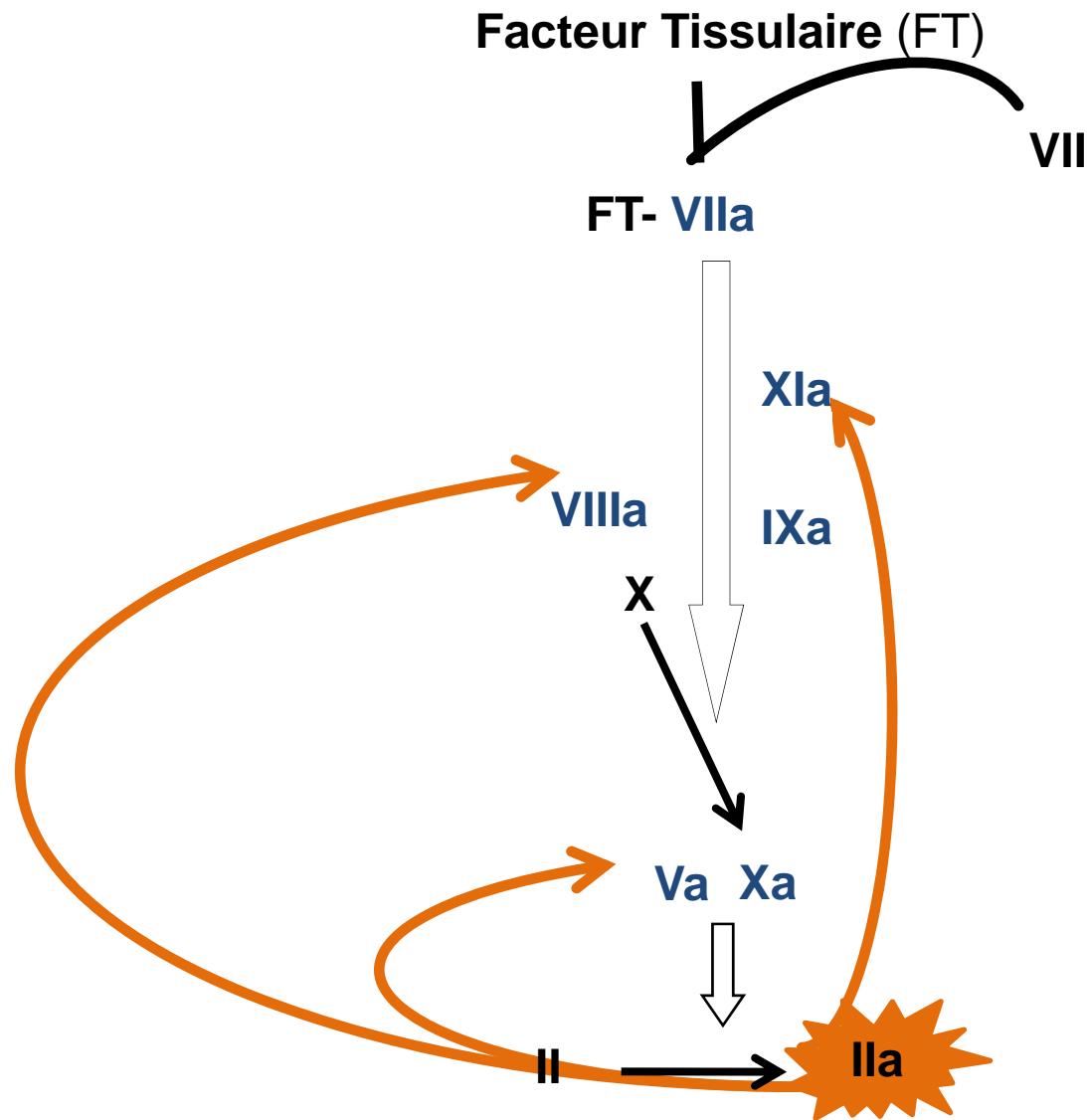
# Diminution taux FXII ou phase contact

- Valeurs usuelles : 60 – 140 %
- Mais aucun syndrome hémorragique, même en cas de déficit sévère < 1%
- Fréquent déficit transitoire en FXII associé à des anticorps de type lupique
- Dosage de ces facteurs NON réalisé systématiquement et jamais en urgence.

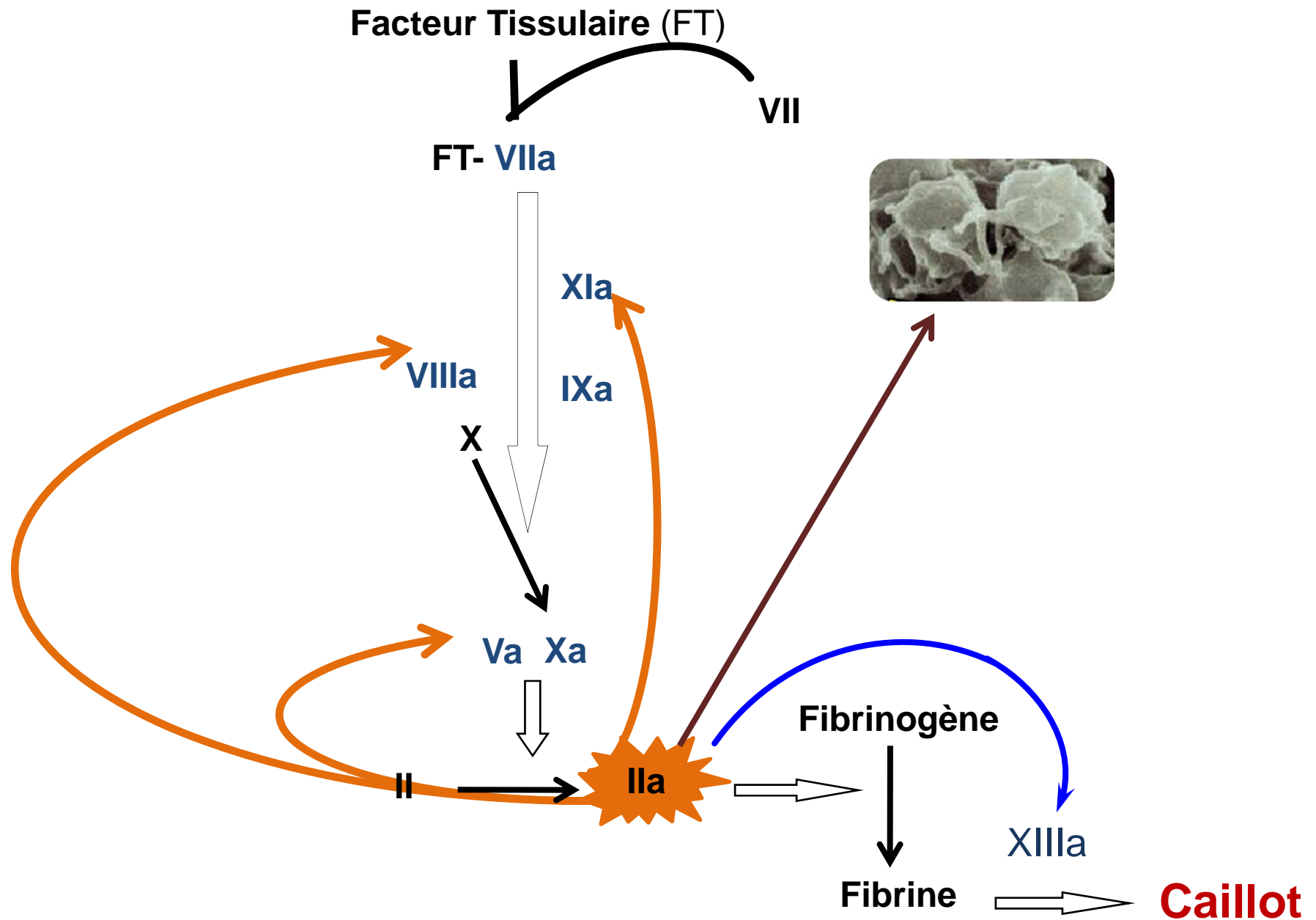
# Mécanismes de la coagulation



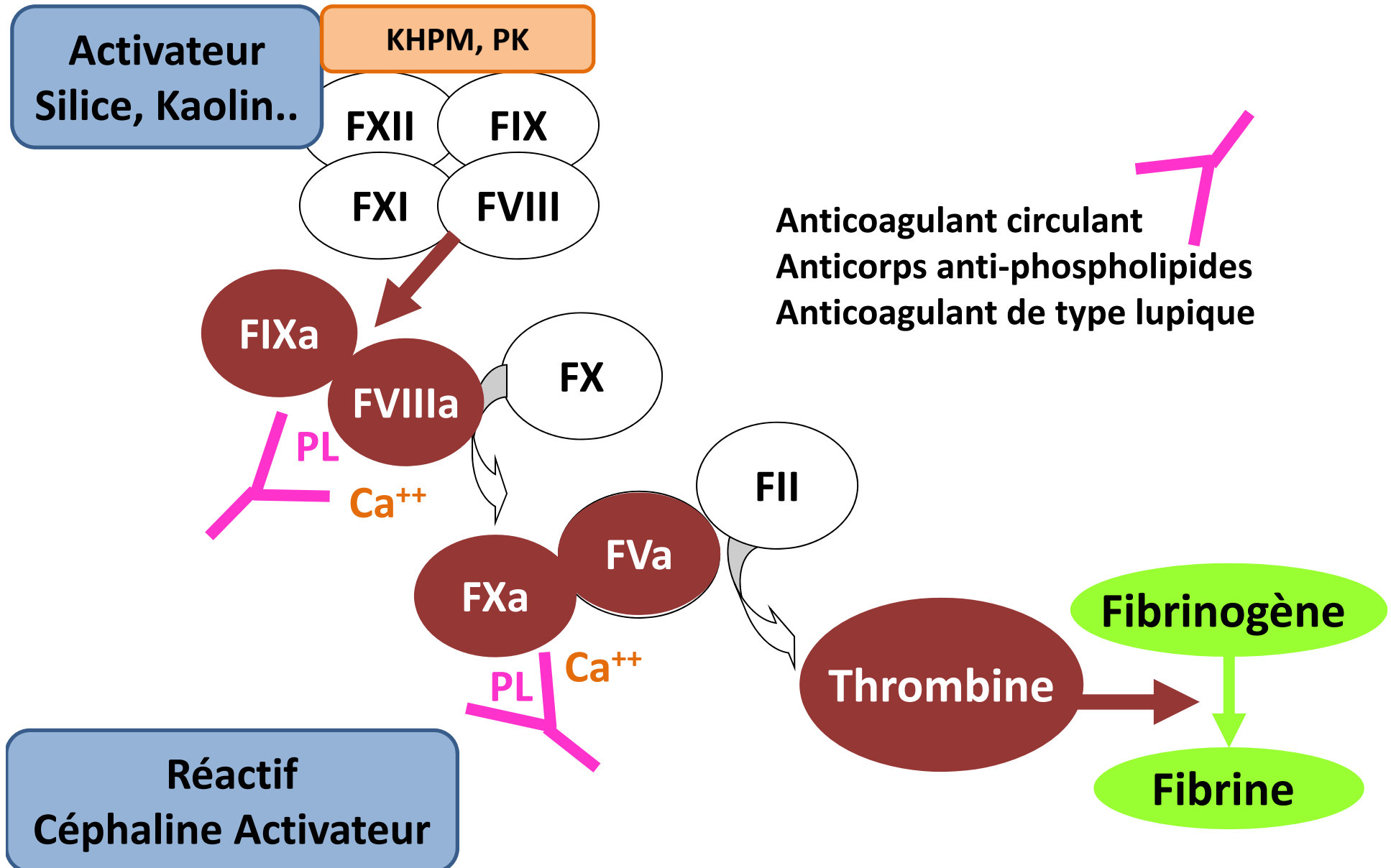
# Mécanismes de la coagulation



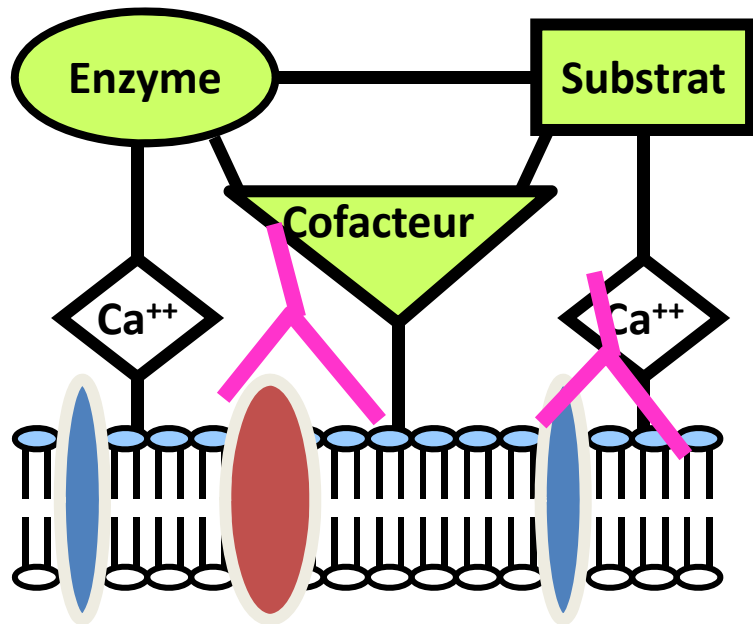
# Mécanismes de la coagulation



Allongement isolé du TCA ET TCA (M+T) > 1.2 ET  
dosage des FVIII, FIX, FXI, FXII normaux







**Tests dépendants des phospholipides :**

- TCA (TQ)
- TCA mixture M+T
- Tests spécifiques à concentration variable en phospholipides

**Interférence technique :**

- TCA (TQ) +++
- Dosages facteurs du TCA
  - Moindre
  - Tests sur plasmas dilués
  - Effet dilution à rechercher si taux bas

Anticorps anti-cardiolipides

Anticorps anti-bêta2-GP I

Immunologie : ELISA

# Diagnostic d'un anticorps de type lupique

- Allongement isolé d'un test dépendant des phospholipides : TCA
- Etudier le TCA (M + T)
  - $M / T : > 1.2 ?$
  - Indice de Rosner :  $[ (M + T) - T ] / M * 100$  : positif si  $> 15 \%$
- Non correction : présence d'un anticoagulant circulant
- Dosage des facteurs de la voie endogène pour éliminer un inhibiteur dirigé spécifiquement contre un facteur de la voie endogène

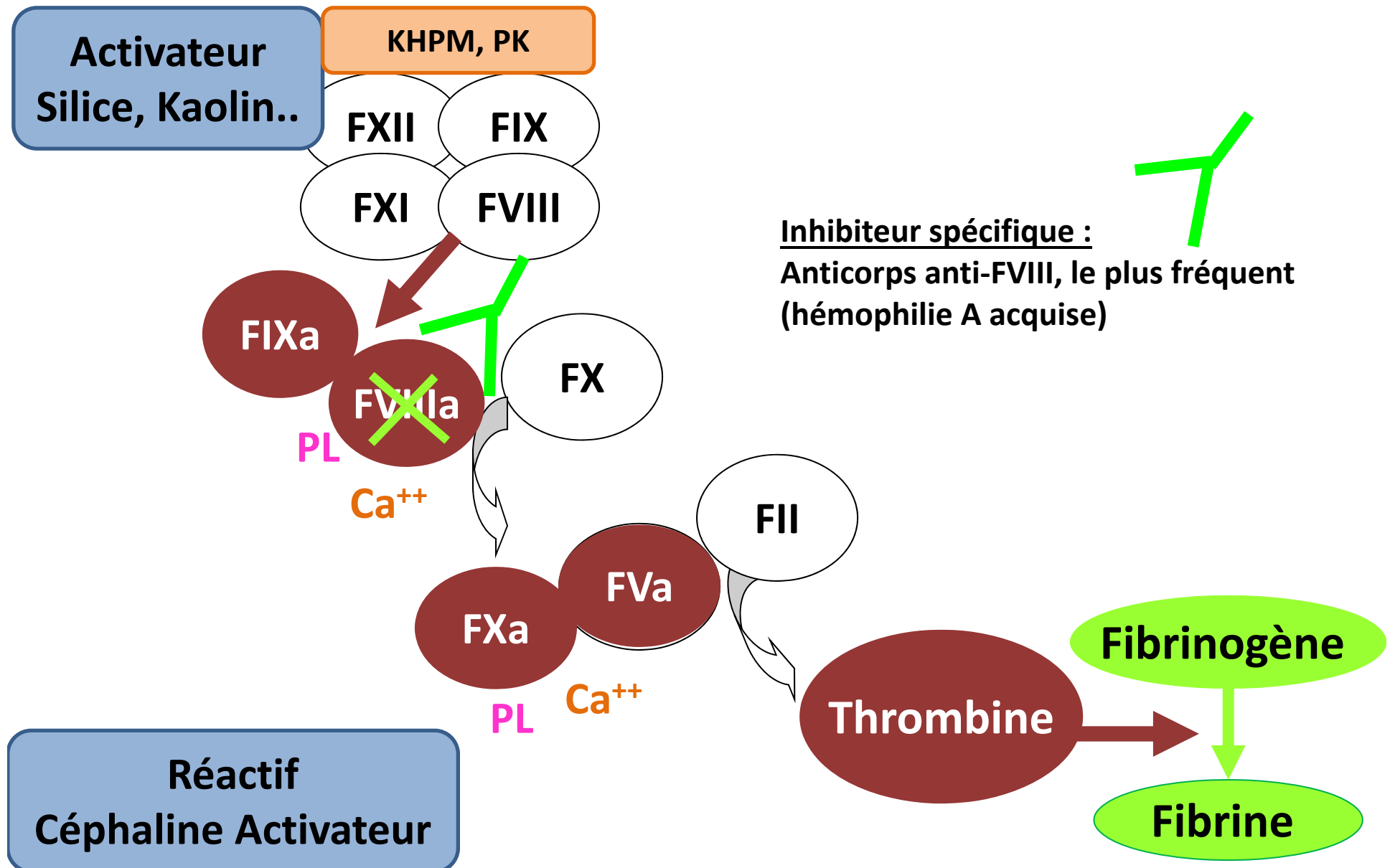
## DANS CERTAINES CIRCONSTANCES : **Doit être prescrit**

- Confirmation de la spécificité de l'anticoagulant pour les phospholipides : dRVVT
  - Tests de coagulation où la concentration en phospholipides (PL) varie
    - 1er test de dépistage : concentration faible en PL
    - 2ème test de confirmation : concentration forte en phospholipides
- Compléter par la recherche en ELISA d'un anticorps anti-cardiolipides et/ou anti-bêta2-GP I
- Vérifier la positivité des tests 3 mois après

# Anticoagulant de type lupique, sans anomalie des facteurs de la coagulation

- Réactionnel, transitoire
  - non associé à un risque hémorragique, non associé à une augmentation du risque de thrombose
- Persistant > 3 mois, de type lupique et/ou anticardiolipides, et /ou anti-bêta2 GPI, et associé à
  - une augmentation du risque de maladie thrombo-embolique (veineuse et/ou artérielle)
  - ou à des complications obstétricales (FCS précoces, MFIU, prématurité avec PE / insuffisance placentaire)
  - dans le cadre d'un SAPL

Allongement isolé du TCA ET TCA (M+T) > 1.2 MAIS  
dosage du FVIII (ou FIX ou FXI) diminué



# Hémophilie A acquise

- Syndrome hémorragique majeur d'apparition brutale
- 10 à 30% de mortalité directe ou indirecte
- Pronostic vital engagé dans les 1ères semaines
  - délai entre diagnostic et les premières manifestations +++++
- Diagnostic biologique :
  - allongement isolé du TCA
  - TCA (M+T) non corrigé
  - diminution isolée du FVIII (<30%)
  - autres facteurs normaux (FIX, FXI, facteur Willebrand)
  - +/- présence d'un anticoagulant de type lupique
    - confirmer la spécificité de l'inhibiteur et le quantifier :
      - test de Bethesda

1018 Recherche d'un inhibiteur anti-facteur VIII ou anti-facteur IX. .... B 100

Il est recommandé d'effectuer cette recherche selon la méthode de Bethesda-Nijmegen.

Cet examen est pris en charge uniquement lors du suivi d'un hémophile traité par concentré de facteur anti-hémophilique ou lors de la suspicion d'hémophilie acquise.

# Conclusion

- **TCA** : test dit de routine, largement prescrit et polyvalent dont il est nécessaire de connaître les caractéristiques.
- Allongement anormal isolé du TCA non lié à un traitement anticoagulant ou à une contamination héparinique, **le dépistage d'un ACC et l'exploration de l'activité coagulante des F VIII, IX et XI peuvent être effectués et cotés à l'initiative du biologiste.**
- **Conclusion précise** à l'intention du prescripteur interprétant les résultats doit figurer sur le compte rendu (décret relatif à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, JORF n°0133 du 11 juin 2013 page 9666 texte n° 7).
- *A contrario*, un TCA normal n'exclut pas un risque hémorragique.



Merci de votre attention