

Saignements vaginaux importants après accouchement par césarienne

Temps de thromboplastine partiel activé allongé, que faire?

Dr méd. Nurullah Aslan^a, Prof. Dr méd. Lorenzo Alberio^b, Dr méd. Sabine Blum^b

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

^a Département de Médecine Interne, ^b Service d'hématologie

Description du cas

Une patiente de 35 ans présente, deux semaines après un accouchement par césarienne d'un premier enfant, des saignements vaginaux importants et un hématome large sous-cutané au niveau de la cicatrice. Au vu d'une anémie importante, elle bénéficie de multiples transfusions érythrocytaires et de deux reprises chirurgicales avec une cautérisation locale d'un vaisseau qui permettent de tarir en partie le saignement. Elle présente également un hématome important au niveau du bras droit suite à l'utilisation d'un sphygmomanomètre.

Il n'y a pas d'élément en faveur d'une infection à ce moment. L'anamnèse familiale est négative pour une hémophilie ou d'autres maladies hémorragiques héréditaires. Les antécédents comprennent une appendicectomie et une amygdalectomie sans complications hémorragiques. Aucun dosage du temps de thromboplastine partiel activé (aPTT) n'a été effectué avant la césarienne.

Question 1: Quel bilan initial faut-il effectuer?

- a) Formule sanguine simple (FSS), temps de prothrombine (TP), aPTT, fibrinogène
- b) Temps de saignement et FSS
- c) Fonction plaquettaire, TP, aPTT, fibrinogène
- d) Recherche d'une maladie de von Willebrand, TP, aPTT, temps de thrombine (TT), fibrinogène
- e) Angiographie, FSS, TP, aPTT, TT, fibrinogène

Dans le cas d'une hémorragie postopératoire, il convient de rechercher tout d'abord une complication chirurgicale et d'effectuer un bilan biologique avec FSS, TP, aPTT, fibrinogène permettant d'obtenir une première vue d'ensemble de l'hémostase et orientant la suite des investigations. Le TT est nécessaire en hospitalier pour exclure une contamination par héparine ou d'inhibiteur direct de la thrombine (Dabigatran). Le fibrinogène est utile pour écarter un allongement du TP ou aPTT secondaire à ce déficit.

Les bilans sanguins pour les étiologies spécifiques (réponses C et D) doivent être envisagés qu'en seconde étape. La recherche de maladie de von Willebrand ou

l'évaluation des fonctions plaquettaires sont utiles qu'en cas d'hémorragie inhabituelle et lorsque les résultats d'un des tests de laboratoire suggérés sous la réponse A ne donnent pas d'explication concluante.

Le temps de saignement longtemps utilisé notamment en préopératoire peut être réalisé par la technique Duke ou Ivy. Il consiste à provoquer une blessure avec une microlance sur le lobe de l'oreille (selon Duke) ou trois blessures à l'avant-bras (Ivy), puis à récolter chaque 30 secondes le sang qui s'écoule jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie. Ce test est obsolète, non standardisé et ne devrait plus être réalisé. Le test PFA-200 (platelet function analyzer, Siemens, Marburg, Allemagne) remplace le temps de saignement. Cette analyse est effectuée in vitro, ce qui permet d'améliorer la standardisation du test, et est acceptée comme un bon screening pour une maladie de von Willebrand mais pas pour une dysfonction plaquettaire [1]. Le PFA-200 ne peut pas être pratiqué chez les patients sous médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou acide acétylsalicylique, ni en cas de thrombocytopenie <100 G/l ou d'hématocrite <0,35 l/l.

La maladie de von Willebrand et les dysfonctions plaquettaires sont les pathologies hémorragiques héréditaires les plus fréquentes. La prévalence de la maladie de von Willebrand est estimée à 1%. Lors de toute investigation pour hémorragie, le score de saignement de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* («ISTH Bleeding Assessment Tool») [2], est un outil validé pour la maladie de von Willebrand et une aide décisionnelle pour savoir si le bilan étiologique doit comprendre la recherche d'une maladie de von Willebrand et une dysfonction plaquettaire.

La réponse correcte à la question 1 est le choix A. Chez notre patiente, la maladie de von Willebrand ou une thrombocytopathie semblent improbables pour un saignement aussi important en l'absence d'hémorragie spontané ou postopératoire préalable. Le bilan met en évidence une anémie avec hémoglobine (Hb) à 88 g/l, plaquettes à 302 G/l, l'aPTT prolongé à 75 secondes, un TP de 100%, un fibrinogène à 4,7 g/l. Selon ce laboratoire et vu la présence d'un saignement ailleurs que sur le site opératoire (hématome au niveau du bras), une



Nurullah Aslan

imagerie angiographique sera probablement peu utile dans l'immédiat avant la réalisation d'un bilan de coagulation sanguine. Il faut noter que des saignements postopératoires peuvent avoir lieu en cas de consommation des facteurs de la coagulation, nécessitant une substitution pour tarir le saignement mais dans ce cas le test de coagulation de base présentera également un TP pathologique. Nous sommes donc confrontés à un aPTT prolongé isolé.

Question 2: Lequel de ces bilans lié à l'aPTT allongé est le moins utile?

- a) Test de mélange de l'aPTT
- b) Facteurs VIII, IX, XI, éventuellement XII
- c) Dosage du TT et de l'activité anti-Xa
- d) Facteurs de la voie du TP
- e) Recherche d'une ancienne valeur de l'aPTT

(A) Le test de mélange est une analyse simple et très informative. Il s'agit d'un test d'orientation permettant de faire la distinction entre un aPTT dont l'allongement est dû à un déficit en facteur et la présence d'un inhibiteur de facteur de coagulation. Le principe du test réside en un mélange de plasma du patient avec du plasma témoin normal. L'aPTT du mélange est mesuré une première fois immédiatement après le mélange pour démasquer la présence de déficit en facteur ou d'inhibiteur agissant rapidement tels que les inhibiteurs lupiques. L'aPTT du mélange est mesuré une seconde fois après une incubation prolongée d'une ou deux heures à 37 °C pour détecter d'éventuels inhibiteurs tels que ceux du facteur VIII qui agissent lentement. Ce test a l'avantage de pouvoir être effectué dans la plupart des laboratoires même non spécialisée.

(B) En cas de déficit suffisamment important des facteurs VIII, IX, XI, un risque de saignement est présent. Par contre, les déficits en facteur XII, kallikréine et kinonogène à haut poids moléculaire aussi détectés par le test de l'aPTT in vitro, sont sans conséquence sur la coagulation in vivo. Ces anomalies sont fréquentes surtout en milieu hospitalier, parce que ces facteurs peuvent être abaissés dans la phase aiguë d'un état inflammatoire. Un allongement de l'aPTT dans ce contexte correspond à une trouvaille de laboratoire sans pouvoir expliquer une hémorragie. Le saignement de notre patiente ne peut donc pas être expliqué par un déficit en facteur XII notamment.

(C) Une administration d'héparine ou une prise de sang effectuée sur une voie veineuse héparinée peut être suggérée par le TT augmenté. La même constellation peut être retrouvée dans le cas d'une thérapie par les nouveaux anticoagulants oraux, comme par exemple le Dabigatran. L'anti-Xa peut révéler une utilisation

d'héparine également ou par exemple de Rivaroxaban. Chez notre patiente, l'anamnèse a pu rapidement exclure la prise de tels médicaments.

(D) Vu que le TP est dans la norme, le dosage des facteurs de la voie TP n'est pas utile.

(E) L'obtention d'une ancienne valeur de l'aPTT permet d'orienter le diagnostic entre maladie acquise ou constitutionnelle. Toutefois, la patiente n'a pas montré de saignement spontané ni provoqué par une intervention chirurgicale par le passé, ni d'anamnèse familiale positive. Une hémophilie A (déficit du facteur VIII) ou B (facteur IX) ou un déficit de facteur XI héréditaire semblent dès lors peu probable. Notre patiente présente des saignements de nouvelle manifestation, sans traitement anticoagulant. Il convient donc d'investiguer les facteurs de la voie aPTT. Les examens montrent un TT, les facteurs IX, XI dans les normes, un factor von Willebrand antigène (VWF:Ag) à 120% et un facteur VIII diminué à 3% (norme 70–150%). Un déficit en facteur VIII isolé est observé dans les cas d'hémophilie A héréditaire ou hémophilie acquise. La distinction entre ces deux se fait sur la base du test de mélange et de l'anamnèse. Le pourcentage du facteur VIII définit la sévérité de l'atteinte dans l'hémophilie A héréditaire mais pas pour les cas d'hémophilie acquise.

Question 3: Quelle affirmation, à propos du test de mélange, est fausse?

- a) Permet de normaliser l'aPTT dans les cas de déficit en facteur de la voie aPTT
- b) Si l'aPTT reste pathologique, permet de déceler la présence d'un inhibiteur
- c) Est utile dans les cas de suspicion de la présence d'anticoagulant lupique
- d) Est utile dans les cas d'hémorragie avec un TP ou aPTT allongé
- e) N'est pas utile en médecine d'urgence car les résultats ne s'obtiennent qu'après 24 heures au minimum

Le principe du test de mélange a été décrit sous la question précédente (no 2). Si le test montre une correction de l'aPTT suite au mélange du plasma du patient avec le plasma témoin, cela signifie que le plasma du patient est déficitaire en un facteur de la coagulation. Celui-ci lui est fourni par le plasma témoin et permet de corriger l'aPTT. Les réponses A et D sont correctes.

Si l'aPTT reste pathologique après le mélange des plasmas, cela démontre la présence d'un inhibiteur dans le plasma du patient ne permettant pas de corriger l'aPTT (la plupart du temps, un inhibiteur du facteur VIII) ou la présence d'un anticoagulant. Ce dernier peut, par exemple, être détecté dans le cadre d'un syndrome des anticorps antiphospholipides ou d'un lupus érythémateux systémique. Paradoxalement, la présence d'un

anticoagulant lupique avec un aPTT allongé est corrélée à un risque thrombotique et non pas hémorragique. Les réponses B et C sont correctes.

Habituellement, l'aPTT dans le test de mélange est mesuré immédiatement après le mélange puis répété après 1 heure, car si un inhibiteur de facteur est présent, l'aPTT peut s'allonger après une période d'incubation. Donc la réponse E est fautive, le test peut également être utile en médecine d'urgence car les résultats sont rapidement obtenus.

Dans le cas de notre patiente, le facteur VIII était abaissé et le test de mélange n'a pas permis de corriger l'aPTT après incubation (tab. 1). Cela suggère la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Ainsi nous avons effectué un dosage de l'inhibiteur qui est positif à 10,0 unités de Bethesda (BU) (méthode Bethesda, norme <0,4 BU). Notre patiente présente donc une hémophilie A acquise sur un inhibiteur du facteur VIII.

Tableau 1: Résultats du test de mélange, typique pour un inhibiteur lent.

	T0	T1
aPTT patiente	73 [sec]	73 [sec]
aPTT plasma témoin	21 [sec]	21 [sec]
aPTT mélange	35 [sec]	61 [sec]

Question 4: Dans quelle situation hémorragique, un inhibiteur du facteur VIII ne doit pas être suspecté d'emblée?

- a) Dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde
- b) Lors d'un saignement spontané chez un patient âgé avec un nouveau diagnostic de lymphome
- c) Lors d'un saignement spontané intense ou prolongé d'une femme dans le péripartum
- d) Dans le cadre d'une hémophilie A connue
- e) Dans le cadre d'un aPTT allongé lors d'une prise de Rivaroxaban

L'incidence des inhibiteurs du facteur VIII est d'environ 1 par million par an, une situation rare que le clinicien non-hématologue ne verra peut-être qu'une seule fois dans sa carrière. Néanmoins, il est très important d'y penser et reconnaître cette situation, car elle pourrait s'avérer mortelle si les bonnes mesures ne sont pas prises immédiatement. Typiquement, ces patients se présentent avec un saignement spontané non expliqué, idiopathique la plupart du temps mais également dans le péripartum, lié à un cancer (parfois non encore diagnostiqué), immunoallergique (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) ou de cause médicamenteuse (sulfamide, phénitoïne, interféron, fludarabine). En cas grossesse, la plupart des cas d'hémophilie acquise se développent après l'accouchement.

Le développement d'un inhibiteur dans le cadre d'une hémophilie déjà connue est également possible. Dans ce cas, l'inhibiteur se développe contre les facteurs de substitution administrés à ces patients. Une telle situation serait détectée dans le centre spécialisé lors des contrôles habituels, ainsi le patient en aurait probablement connaissance.

En cas d'utilisation d'anticoagulant pouvant expliquer des saignements, la présence d'un inhibiteur ne doit pas être suspectée en premier lieu.

Question 5: En cas d'hémophilie acquise sur un inhibiteur, quel traitement est le plus approprié dans l'urgence?

- a) Administrer un concentré de facteur VIII
- b) Concentré de facteur VIII et VWF en association
- c) Plasma frais congelé (PFC)
- d) Concentré de complexe prothrombinique (facteurs II, VII, X, IX)
- e) Facteur VII humain activé

En cas de présence d'un inhibiteur, l'administration du facteur inhibé stimule davantage d'anticorps, pouvant péjorer la situation. Les réponses A, B et C qui contiennent le facteur VIII sont donc potentiellement dangereuses si bien que l'administration de facteur VIII est possible en fonction du dosage de l'inhibiteur (si inférieur à 5 BU). L'administration de concentré de complexe prothrombinique est peu utile vu qu'il ne contient que le facteur VII sous forme inactivé et en quantité peu élevée et des facteurs vitamino K dépendant. En cas de saignement aigu dû à une hémophilie acquise, le traitement peut être assuré par du facteur VII humain activé. Si un tel traitement n'est pas à disposition sur place, un transfert immédiat doit être effectué dans un centre équipé. Après avoir été substitué, le patient doit impérativement bénéficier d'un suivi hématologique.

Discussion

Pour le cas de notre patiente, en l'absence d'événement hémorragique antérieur à l'accouchement par césarienne, l'inhibiteur s'est probablement développé en postpartum. L'étude de Tengborn et al. [3], registre EACH2 (n = 501), a documenté 42 cas (8,4%) d'hémophilie A acquise associée à la période péripartum avec un médian de taux de Facteur VIII à 2,5 IU/dl au moment du diagnostic. Un inhibiteur a été documenté chez 8 patientes en antepartum. Le diagnostic postpartum a été effectué en moyenne à 89 jours (21-120). 74% des femmes ont eu une rémission complète avec une immunosuppression primaire (stéroïde seul/stéroïde + cytotoxique/stéroïde + immunoglobuline iv/stéroïde + rituximab). Le registre international EACH2 rapporte des cas de réapparition de l'inhibiteur du facteur VIII et

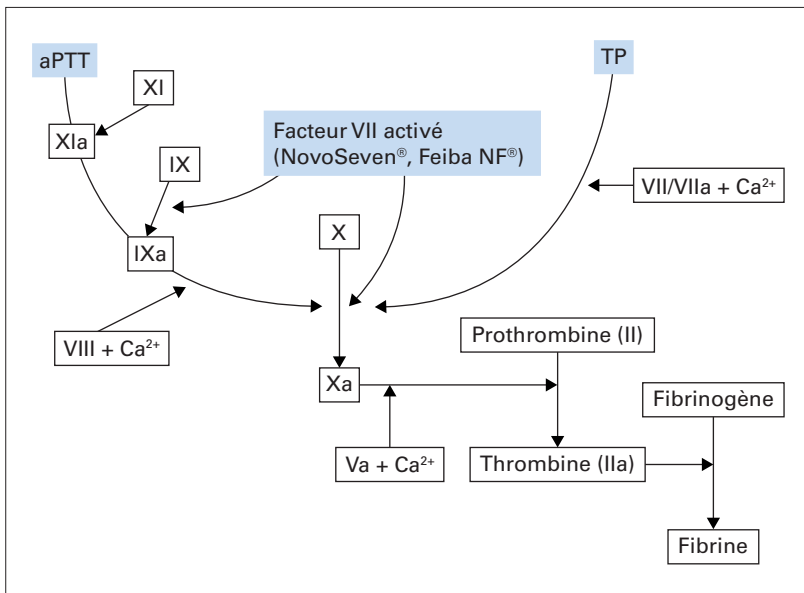


Figure 1: Administration de facteur VII activé permettant de court-circuiter le déficit de facteur VIII. aPTT = temps de thromboplastine partielle activé, TP = temps de prothrombine

Notre patiente a été traitée dans la phase aiguë par administration de facteur VII activé permettant de court-circuiter le déficit de facteur VIII (fig. 1). Par la suite, elle a bénéficié de l'administration quotidienne de stéroïdes et de rituximab hebdomadaire pour 4 semaines (anticorps anti-CD20, protéine de surface des lymphocytes B qui produisent les auto-anticorps en question). L'hémoglobine a pu être stabilisée en deux semaines et l'aPTT amélioré à 51 sec. Mais le facteur VIII restait abaissé et l'inhibiteur était encore présent pendant plusieurs mois sous traitement de stéroïdes. Un traitement de substitution par facteur VII activé a été nécessaire pendant plusieurs semaines. Le traitement immunosuppresseur a finalement permis l'élimination complète de l'anticorps permettant de normaliser l'aPTT et le taux du facteur VIII.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- Quiroga T, Goycoolea M, Munos B, Morales M, Aranda E, Panes O, et al. Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: comparative study in 148 patients. *J Thromb Haemost.* 2004;2:892–8.
- Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia.* 2014;20(6):831–5.
- Tengborn, L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al. on behalf of the EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG.* 2012;119:1529–37.

une récurrence de l'hémophilie A acquise lors de nouvelles grossesses. A noter qu'un passage de l'inhibiteur à l'enfant a également été décrit, persistant pendant plusieurs mois après la naissance, mais cela n'a pas été le cas de notre patiente.

Réponses:

Question 1: a. Question 2: d. Question 3: e. Question 4: e. Question 5: e.

Correspondance:
Dr méd. Nurullah Aslan,
chef de clinique adjoint
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
nurullah.aslan[at]chuv.ch