

Discordances du taux de facteur VII:C selon la thromboplastine : à propos d'un cas

Discrepancies in FVII:C levels depending on the thromboplastin: about a case

Rémi Balluet¹

Alexane Bourguignon¹

Marie-Odile Geay-Baillat¹

Sandra Le Quellec^{2,3}

¹ Service d'hématologie biologique, Centre de biologie et de pathologie Sud, Hospices civils de Lyon, France

² Service d'hématologie biologique, Centre de biologie et de pathologie Est, Hospices civils de Lyon, France

³ Unité d'hémostase clinique, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Hospices civils de Lyon, France

Résumé. Le déficit en facteur VII constitue le plus fréquent des déficits rares en facteur de la coagulation. La présence d'un syndrome hémorragique est variable et n'est pas toujours corrélée avec l'activité plasmatique du FVII (FVII:C). De fait, la gestion du risque hémorragique en cas de syndrome hémorragique aigu ou lors d'intervention chirurgicale des patients ayant un déficit en FVII n'est pas toujours facile et n'est pas consensuelle. Le dosage du FVII:C est donc utile mais non suffisant pour assurer la prise en charge des patients, d'autant plus qu'il peut varier selon l'origine de la thromboplastine utilisée. Nous rapportons l'observation d'une femme enceinte présentant un variant du FVII découvert fortuitement au cours d'un bilan de la grossesse et l'impact de ce déficit, dont les taux étaient discordants entre deux laboratoires, sur sa prise en charge thérapeutique.

Mots clés : déficit FVII, variant, facteur VII, thromboplastine, Padua

Abstract. Factor VII deficiency is the most common of the rare coagulation deficiencies. A hemorrhagic syndrome may occur in patients with FVII deficiency below 20%, although no correlation exist between the plasma FVII activity level (FVII:C) and the bleeding risk. Therefore, the management of surgery in patients with FVII deficiency remains challenging. Laboratory monitoring of FVII:C level may be helpful but should be interpreted with caution, because the dosage of FVII:C level may vary depending on the origin of the thromboplastin used. Herein, we report the case of the management of a woman who had been fortuitously diagnosed during pregnancy with FVII deficiency due to FVII variant Padua, which have induced discrepant results between two different laboratories.

Key words: FVII deficiency, variant, factor VII, thromboplastin, Padua

Article reçu le 06 janvier 2020,
accepté le 17 mars 2020

L'observation

Madame MJ, 34 ans, multigeste nullipare (G2 P0), se présente au centre hospitalier de Lyon sud à 40 semaines d'aménorrhée pour accoucher. A l'entrée, elle présente un bilan de suivi de grossesse réalisé quelques semaines auparavant en laboratoire d'analyse médicale de ville (laboratoire 1). Ce bilan montrait une baisse isolée du taux de prothrombine (TP) à 21 % (valeurs normales :

70-100 %), (technique chronométrique utilisant le réactif STA-Néoplastine CI Plus® sur Stago STA R Max 2), expliqué par un déficit isolé de l'activité plasmatique du FVII (FVII:C) à 5 % (valeurs normales : 50-129 %) (technique chronométrique utilisant le réactif STA-Néoplastine CI Plus® sur Stago STA R Max 2). A l'interrogatoire, elle ne présentait aucun antécédent médical, notamment hémorragique, et n'avait jamais été opérée. La patiente vient d'une famille congolaise, sans notion de consanguinité. Aucun de ses ascendants, ou de ses 4 frères et sa sœur n'a présenté de symptomatologie hémorragique. Sa grossesse s'est déroulée sans complication. Devant le taux de FVII:C abaissé, un avis d'hémostase clinique avait été demandé. Celui-ci

Correspondance : S. Le Quellec
<sandra.le-quellec@chu-lyon.fr>

préconisait l'administration prophylactique d'acide tranexamique et la mise à disposition de facteur VII activé recombinant (rFVIIa ; NovoSeven®, NovoNordisk) dans le service à n'utiliser qu'en cas de syndrome hémorragique aigu au moment de l'accouchement. Puis, Mme MJ accouchait par voie basse de façon eutocique, sans manœuvre instrumentale, à 40 SA + 2 jours, d'une fille, sans complication hémorragique. Un bilan d'hémostase de contrôle était réalisé à 24h en post partum dans le laboratoire de notre hôpital (laboratoire 2). Le TP et les dosages du FVII:C étaient réalisés par technique chronométrique sur automate ACL TOP 750® (Werfen) avec le réactif HemosIL® RecombiPlasTin 2G (Werfen). Le TP était retrouvé à 77 % (valeurs normales : 70-150 %), et le FVII:C à 42 % (valeurs normales : 59-151 %). Le dosage antigénique du FVII (FVII:Ag), réalisé par technique Elisa avec le kit Asserachrom VII Ag (Stago) sur ACL TOP 750®, était supérieur à 100 % (valeurs normales 60-120 %). Le bilan de coagulation du nouveau-né, prélevé le jour de sa naissance montrait un TP à 48 % (valeurs normales : 83-109 %) et un FVII:C à 44 % (valeurs normales : 52-88 %). Par la suite, une consultation spécialisée d'hémostase avait été demandée pour la patiente. Devant l'absence de symptomatologie hémorragique et les discordances observées sur les résultats du dosage du FVII:C entre les deux laboratoires, la présence d'un FVII de type variant était évoquée. En effet, l'analyse génétique du gène *F7* retrouvait la mutation c.1091G>A ; p.Arg364Gln selon la nomenclature HGVS, à l'état homozygote, compatible avec la présence du variant Padua du FVII.

L'avis du biologiste

Le FVII est un facteur de la coagulation appartenant à la voie extrinsèque de la coagulation, dont l'exploration dépend du temps de Quick (TQ ; en s). Le TQ est un temps de coagulation, plus communément exprimé par le taux de prothrombine (TP ; en %) grâce à une conversion par la droite de Thivolle. En cas de baisse isolée du TP, un déficit en FVII doit être recherché [1]. Le dosage spécifique de l'activité coagulante du FVII (FVII:C) repose sur des techniques chronométriques basées sur la mesure d'un TQ. Dans ce cas, la coagulation est déclenchée par l'ajout d'un réactif appelé thromboplastine. La thromboplastine contient des phospholipides, du facteur tissulaire, et du calcium. Le facteur tissulaire qu'elle contient peut être d'origine humaine ou animale, tissulaire ou recombinante. La structure du facteur tissulaire est dépendante de l'espèce. Ceci peut donc avoir un impact sur le dosage de FVII humain, notamment en cas de déficit isolé en FVII d'origine constitutionnelle. Bien que rare, avec une prévalence estimée à 1/300 000 personnes, le déficit constitutionnel en FVII est le plus fréquent de ce qu'on appelle les « déficits rares en facteur

de la coagulation », et est probablement sous-estimé [2]. Le déficit constitutionnel en FVII est lié à une anomalie au niveau du gène *F7*, localisé sur le chromosome 13 [3], et qui se transmet sur le mode autosomique récessif [2]. Plus de 250 mutations rapportées démontrent une grande hétérogénéité moléculaire des variants du FVII [4]. La plupart de ces mutations sont des mutations faux-sens. Parmi elles, deux variants particulièrement présents sur le continent africain et dans le sud de l'Europe, les variants *F7*:p.Arg364Gln (FVII Padua) et *F7*:p.Arg139Gln, entraînent des déficits en FVII de type 2, c'est-à-dire qualitatifs. Le dosage antigénique de FVII (FVII:Ag) par méthode immunologique est normal, alors que le dosage de FVII:C par méthode chronométrique est diminué. De plus, ces déficits en FVII Padua et *F7*:p.Arg139Gln sont associés à des résultats discordants de la mesure de leur activité coagulante par technique chronométrique selon la thromboplastine utilisée [2]. En effet, les techniques de dosage de FVII:C utilisant de la thromboplastine d'origine lapine (gamme Neoplastin®, Stago) sous-estiment l'activité fonctionnelle des variants FVII Padua et *F7*:p.Arg139Gln [2]. Ceci s'explique par un défaut de reconnaissance et d'interaction du facteur tissulaire d'origine lapine avec ces variants FVII Padua et *F7*:p.Arg139Gln d'origine humaine, aboutissant à un défaut d'activation de la voie extrinsèque de la coagulation *in vitro*, et non corrélé avec l'activité fonctionnelle du FVII *in vivo* [5]. En effet, une étude menée sur six cas de déficit en FVII Padua, a montré que l'activité moyenne de FVII:C mesurée par une technique chronométrique avec une thromboplastine lapine était 3,5 à 11,5 fois plus faible que lorsqu'elle était mesurée avec une thromboplastine d'origine humaine (recombinante ou placentaire), ou d'origine bovine, respectivement [6]. En accord avec la littérature, ce cas clinique montre que l'utilisation d'une thromboplastine d'origine humaine permet de ne pas sous-estimer les taux de FVII:C, avec notamment une absence de risque hémorragique en cas de FVII:C > 20 % [6]. Cependant, elle ne permet pas de s'affranchir de l'absence de corrélation établie entre les taux de FVII:C lorsqu'ils sont < 20 % et le phénotype hémorragique [7]. Si la Neoplastin® permet un dépistage sensible des déficits en FVII, nous recommanderions que toute valeur de FVII:C obtenue avec ce réactif soit contrôlée avec une thromboplastine dont le facteur tissulaire est d'origine humaine, et préférentiellement recombinant. De même nous recommandons que les réactifs utilisés pour les mesures du TP et les dosages des facteurs différentiels du TP, dont le FVII, soient explicitement indiqués dans les comptes-rendus des examens biologiques. La réalisation d'une étude génétique pourra compléter le bilan biologique pour confirmer la présence d'un variant FVII Padua ou équivalent. Ce cas illustre la nécessité de l'expertise du biologiste. La connaissance des avantages et des limites des réactifs qu'il utilise pour la mesure des taux de

FVII:C, permettrait de ne pas méconnaître la présence d'un variant FVII de type Padua, dont les prises en charge clinique et thérapeutique pourraient être excessives au regard de la symptomatologie, avec un risque non négligeable de iatrogénie.

L'avis du clinicien

Le FVII est un facteur de coagulation vitamine K dépendant qui intervient au sein de la voie extrinsèque de la coagulation, permettant l'initiation de la coagulation *in vivo*. Ainsi, de faibles taux de FVII:C sont nécessaires pour que le système de coagulation soit efficace pour arrêter un saignement. Il a été observé que les patients présentant un taux de FVII:C > 20 % ne présentent pas de symptomatologie hémorragique spontanée, ni même provoquée lors d'intervention chirurgicale, et ne nécessitent donc aucun traitement hémostatique. En revanche, les patients ayant un déficit constitutionnel en FVII avec un taux < 20 %, du fait d'anomalie génétique homozygote ou hétérozygote composite, présentent un phénotype hémorragique variable et peu corrélé avec le taux de FVII:C [2]. Il n'est pas rare de voir que les patients ayant un taux de FVII:C < 20 %, et a fortiori ceux présentant une symptomatologie hémorragique, peuvent bénéficier d'un traitement substitutif par rFVIIa, notamment en prévention d'un saignement lors d'une intervention chirurgicale [8]. Dans le cas présenté ici, le réactif utilisé par le laboratoire 1 n'était pas connu au moment de la prise en charge. Seule la discordance entre le taux de FVII:C aux environs de 5 % et l'absence d'antécédent hémorragique, pouvait faire suspecter à un clinicien averti et expert en hémostase, la présence d'un variant du FVII. D'autres cliniciens auraient probablement pu proposer une substitution à titre systématique pour la prise en charge de l'accouchement par du rFVIIa. L'ajout de rFVIIa en contexte de grossesse aurait induit une augmentation du risque de complication thrombotique [2, 9]. Le contrôle du taux de FVII:C dans le laboratoire 2, utilisant une thromboplastine humaine recombinante, et la détermination de l'anomalie génétique, ont permis de confirmer la présence d'un variant FVII Padua chez la patiente. Son taux de FVII:C de référence est donc celui réalisé dans le laboratoire 2. Aujourd'hui la patiente bénéficie d'une carte mentionnant son déficit en FVII, mais précisant qu'aucun

traitement substitutif n'est nécessaire, et pourrait même être délétère. Ce cas illustre que la communication entre cliniciens et biologistes est indispensable pour la prise en charge des patients atteints de déficits rares en facteur de la coagulation. Les particularités des déficits en FVII liés à des variants de type FVII Padua, tant sur le plan de leur diagnostic biologique, que de leur prise en charge thérapeutique, incitent à privilégier leur prise en charge par des centres spécialisés en hémostase.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Cristiani A, Vettore S, Sambado L, Bulfone A, Moro S, Girolami A. Conformational changes of congenital FVII variants with defective binding to tissue factor ARG304GLN (FVII Padua), ARG 304TRP (FVII Nagoya) and ARG79GLN (FVII Shinjo or Tondabayashi). *Int J Biomed Sci* 2013 ; 9 : 185-93.
2. Giansily-Blaizot M, Chamouni P, Tachon G, Buthiau D, El Jeljal-Abakarim N, Martin-Toutain I, *et al.* Variants du facteur VII de la coagulation : quelle thromboplastine utiliser pour doser son activité ? *Hématologie* 2017 ; 23 : 181-7.
3. Rabelo FY, Jardim LL, Landau MB, Gadelha T, Corrêa MF, Pereira IF, *et al.* The molecular basis of low activity levels of coagulation factor VII: a Brazilian cohort. *Haemophilia* 2015 ; 21 : 670-80.
4. Triplett DA, Brandt JT, Batard MA, Dixon JL, Fair DS. Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. *Blood* 1985 ; 66 : 1284-7.
5. Girolami A, Berti de Marinis G, Bonamigo E, Sartori R, Vettore S. Ox brain versus rabbit brain thromboplastin assays are the best tool for a preliminary diagnosis of the Arg304Gln factor VII defect (FVII Padua). *Acta Haematol* 2010 ; 124 : 229-34.
6. Girolami A, Berti de Marinis G, Bonamigo E. Diagnosis of FVII Padua (Arg304Gln) by means of simple clotting tests. *Clin Chim Acta* 2010 ; 411 : 2107-8.
7. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 1938-43.
8. Mariani G, Dolce A, Napolitano M, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Di Minno MD, *et al.* Invasive procedures and minor surgery in factor VII deficiency. *Haemophilia* 2012 ; 18 : 63-5.
9. Boyer-Neumann C, Mercier F-J, Veyradier A. Facteur VII active recombinant (NovoSeven®) : indications et limites. *Réanimation* 2006 ; 15 : 576-83.