



Faculté
de Médecine

Aix*Marseille Université

Syndrome hémorragique d'origine hématologique

Pr Alessi, Pr Chambost, Pr Morange, Dr Suchon

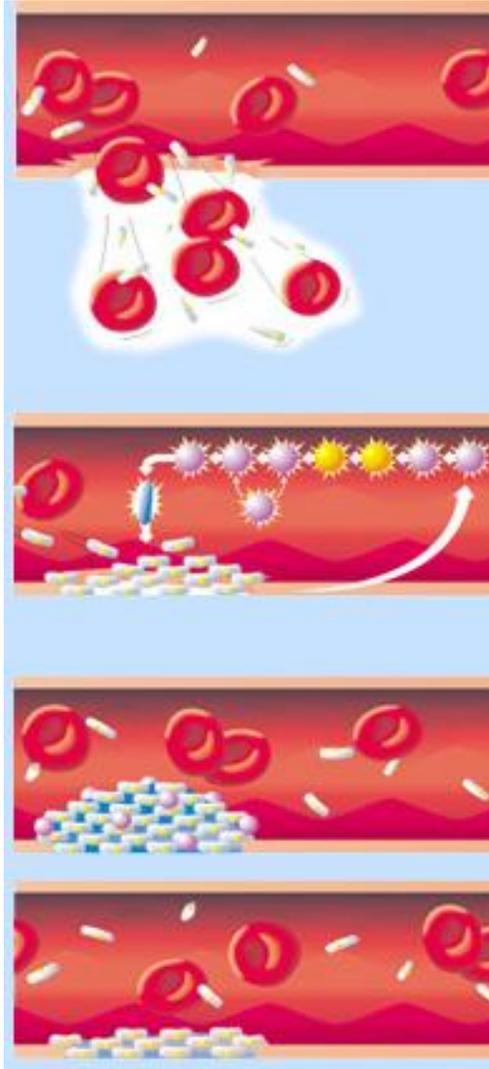
Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un syndrome hémorragique d'origine hématologique
- Interpréter les examens courants d'hémostase

Qu'est-ce que l'hémostase ?

- Ensemble des mécanismes permettant d'arrêter le saignement au niveau d'une **brèche vasculaire**

Qu'est-ce que l'hémostase ?



Phase 0 = **brèche vasculaire**

Phase 1 = **hémostase primaire**
→ thrombus plaquettaire

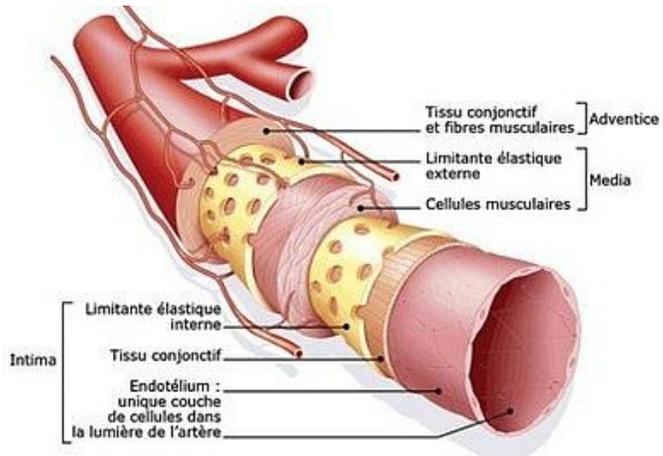
Phase 2 = **coagulation**
→ thrombus fibrino-plaquettaire

Phase 3 = **fibrinolyse**
→ dissolution du caillot



Acteurs de l'hémostase primaire

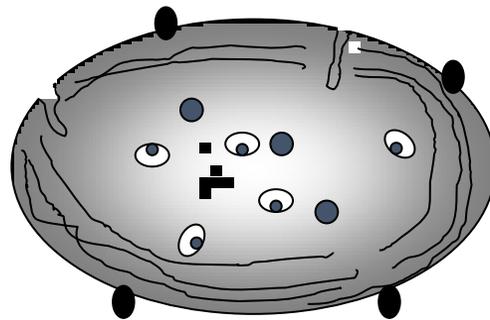
Vaisseau



Artère de moyen calibre et ses trois tuniques : intima, média, adventice
Copyright © sanofi-aventis france

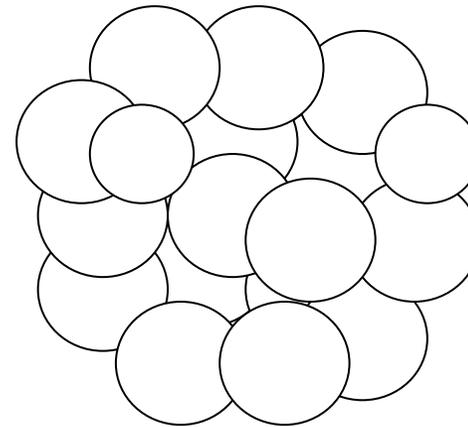
Propriétés
antithrombotiques

Plaquette



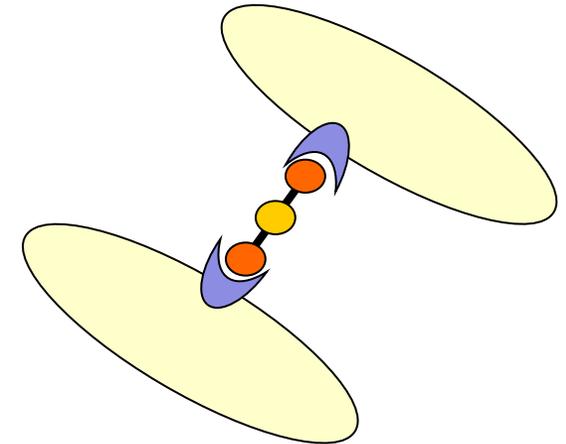
Liaison
endothélium
lésé

Facteur Willebrand



Adhésion
Plaquettes
collagène

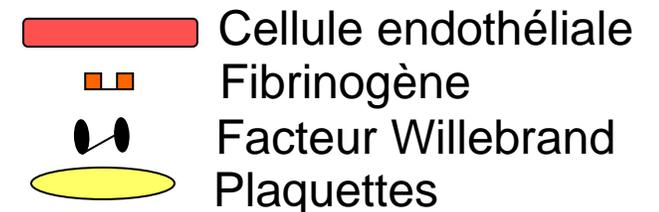
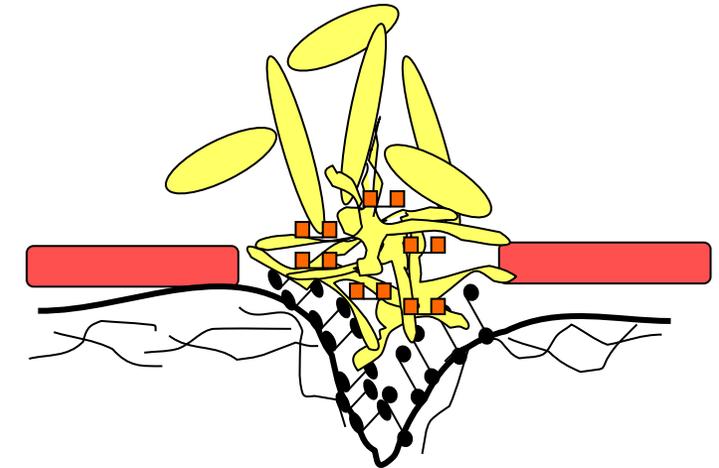
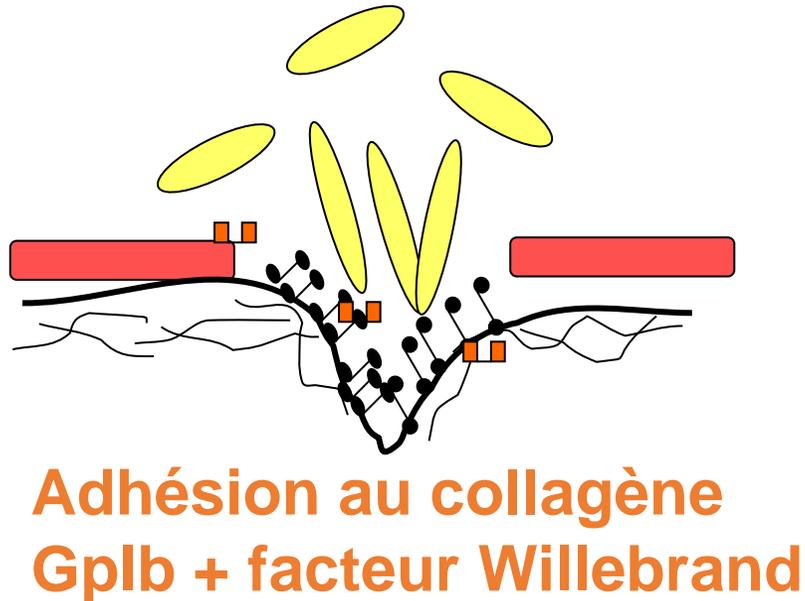
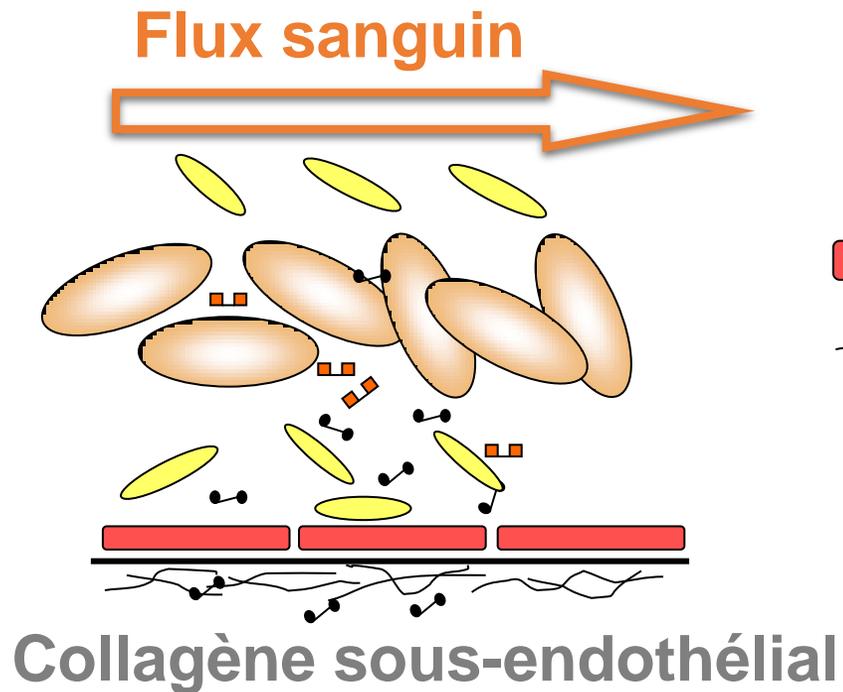
Fibrinogène



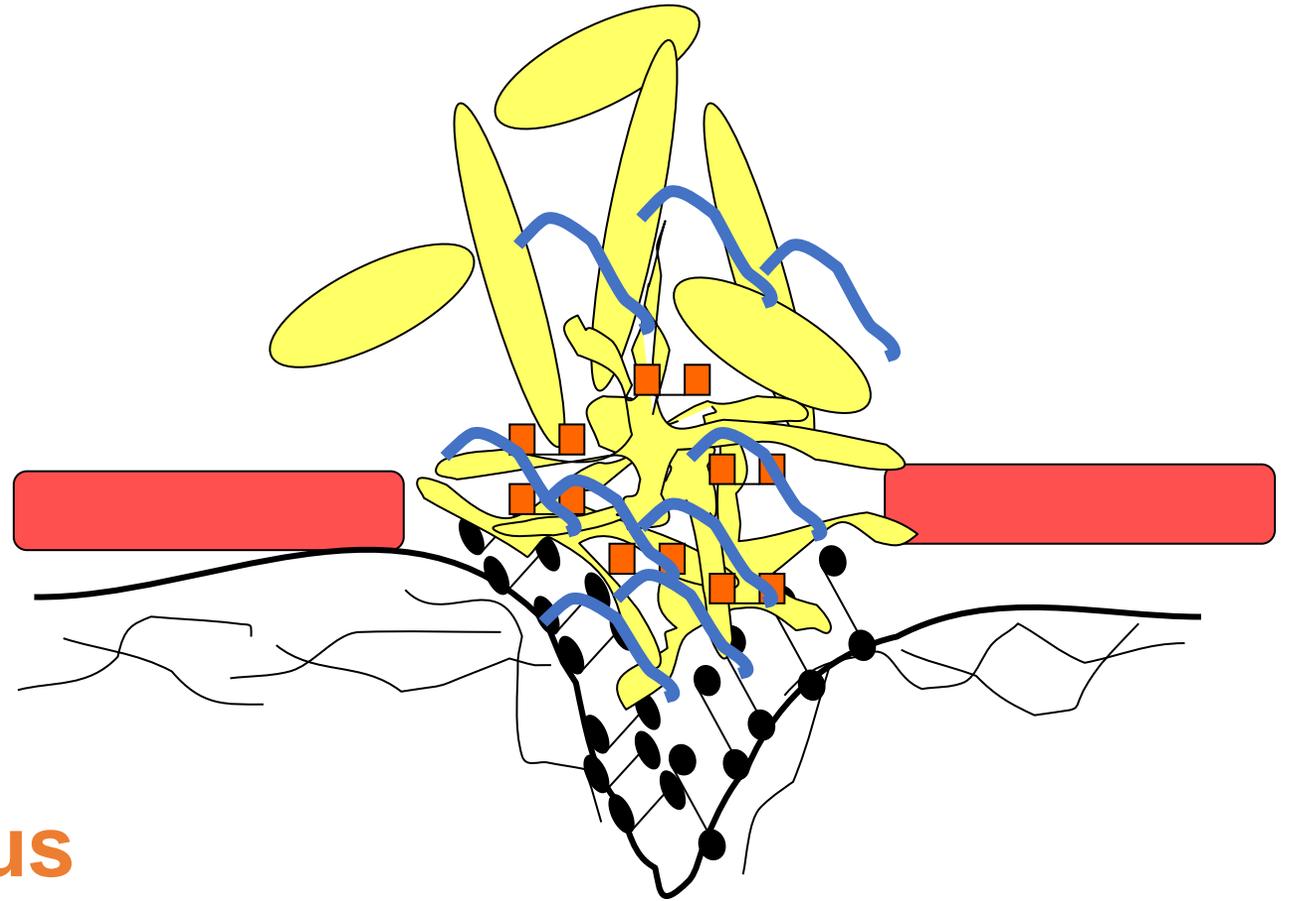
Interaction
Plaquettes
Plaquettes

Déroulement de l'hémostase primaire

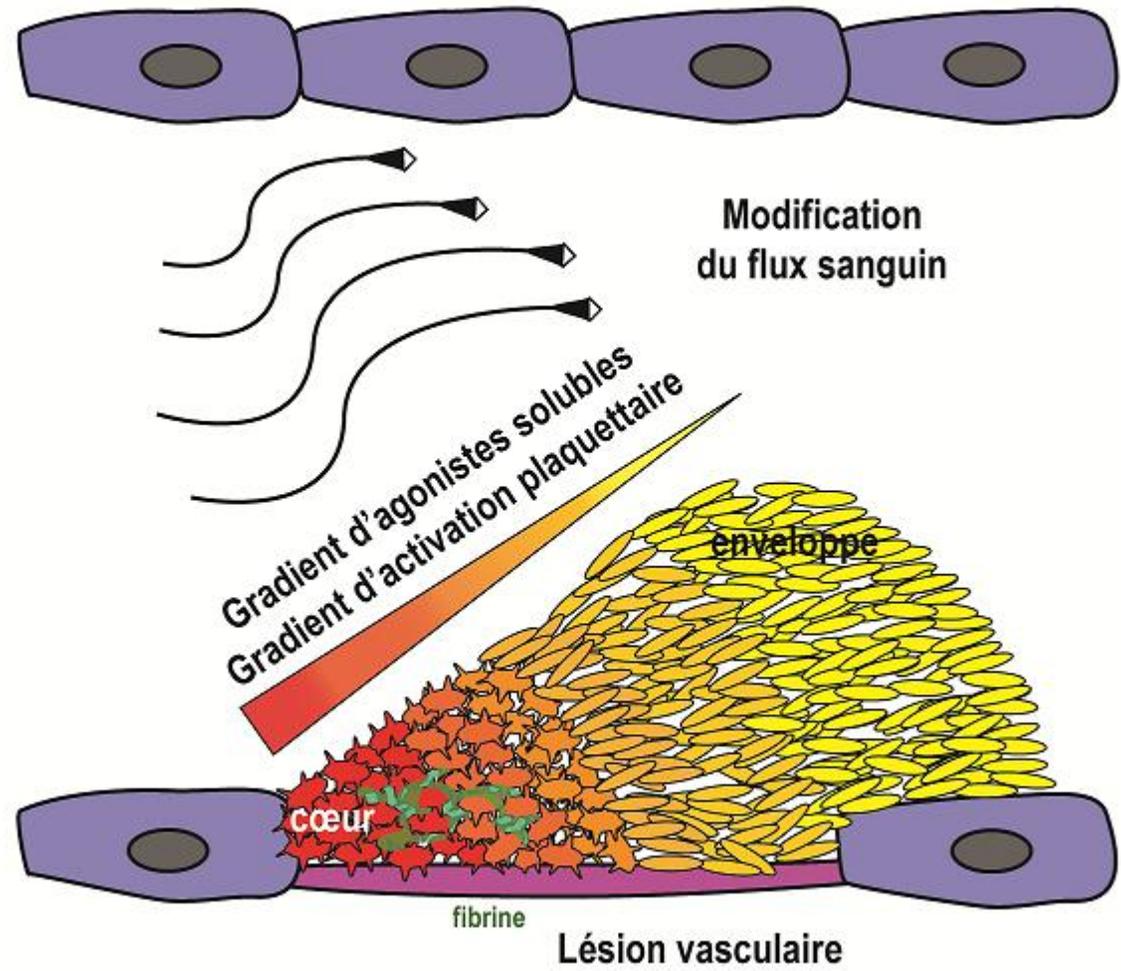
- Temps vasculaire : vasoconstriction
- Temps plaquettaire

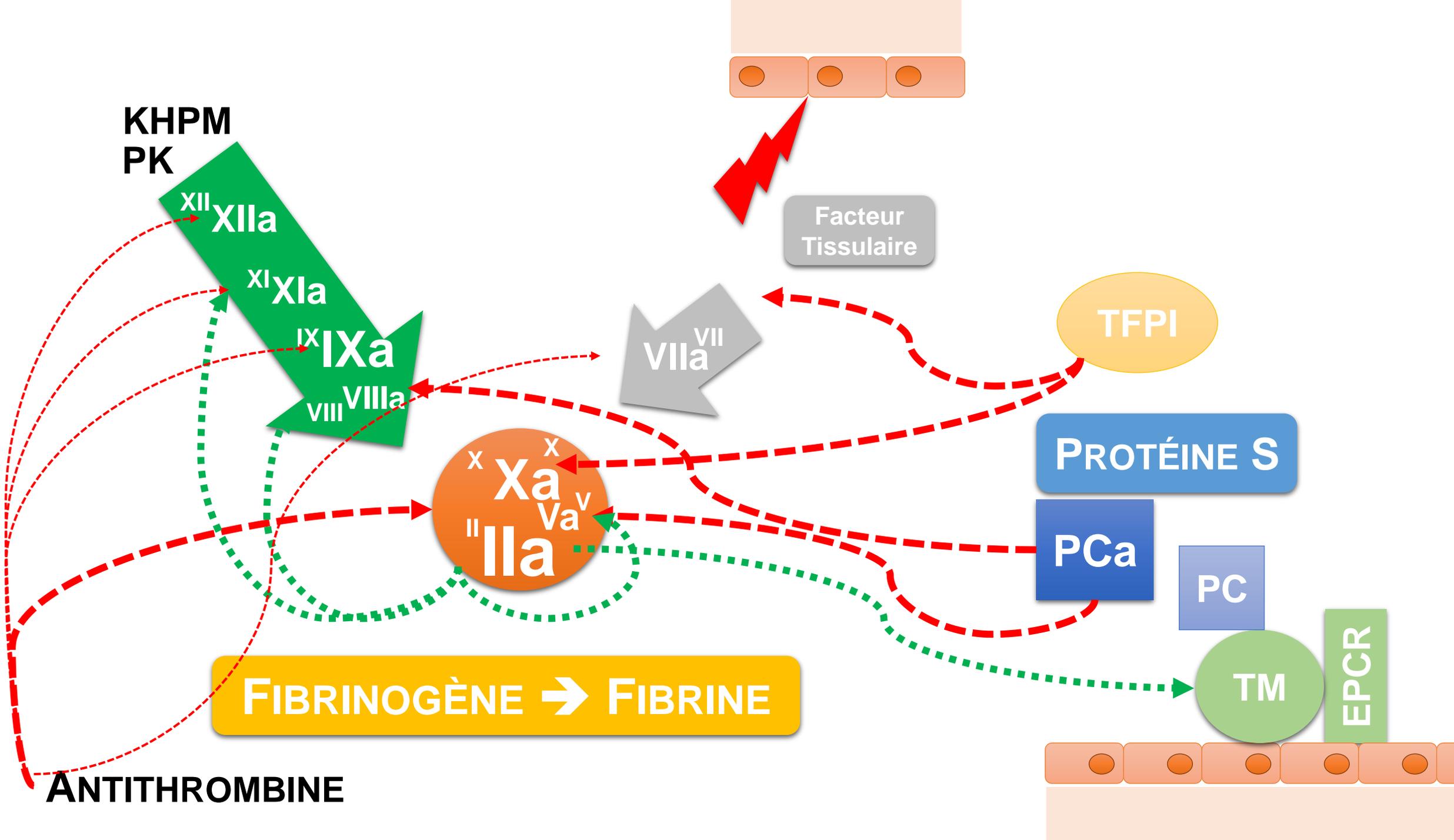


Coagulation



**Consolidation du thrombus
plaquettaire par un réseau de
fibrine (~)**





Acteurs de la coagulation

Facteurs	Demi-vie (h)	Fonction
I (fibrinogène)	100-150	Coagulation
II (prothrombine)	50-120	Zymogène d'1 SP
V	12-36	Cofacteur
VII	4-6	Zymogène d'1 SP
VIII	10-16	Cofacteur
IX	24	Zymogène d'1 SP
X	36-48	Zymogène d'1 SP
XI	40-80	Zymogène d'1 SP
XII	50-70	Zymogène d'1 SP
XIII	150-300	Zymogène d'1 TG
Prékallikréine	35	Zymogène d'1 SP
KHPM	150	Cofacteur
Antithrombine	50-70	Serpine
Protéine C	6-8	Zymogène d'1 SP
Protéine S	ND	Cofacteur
TFPI	ND	Inhibiteur de type Kunitz

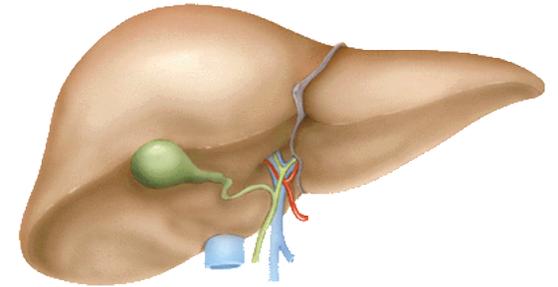
**Facteurs vitamine K
Dépendants**

Synthèse hépatique

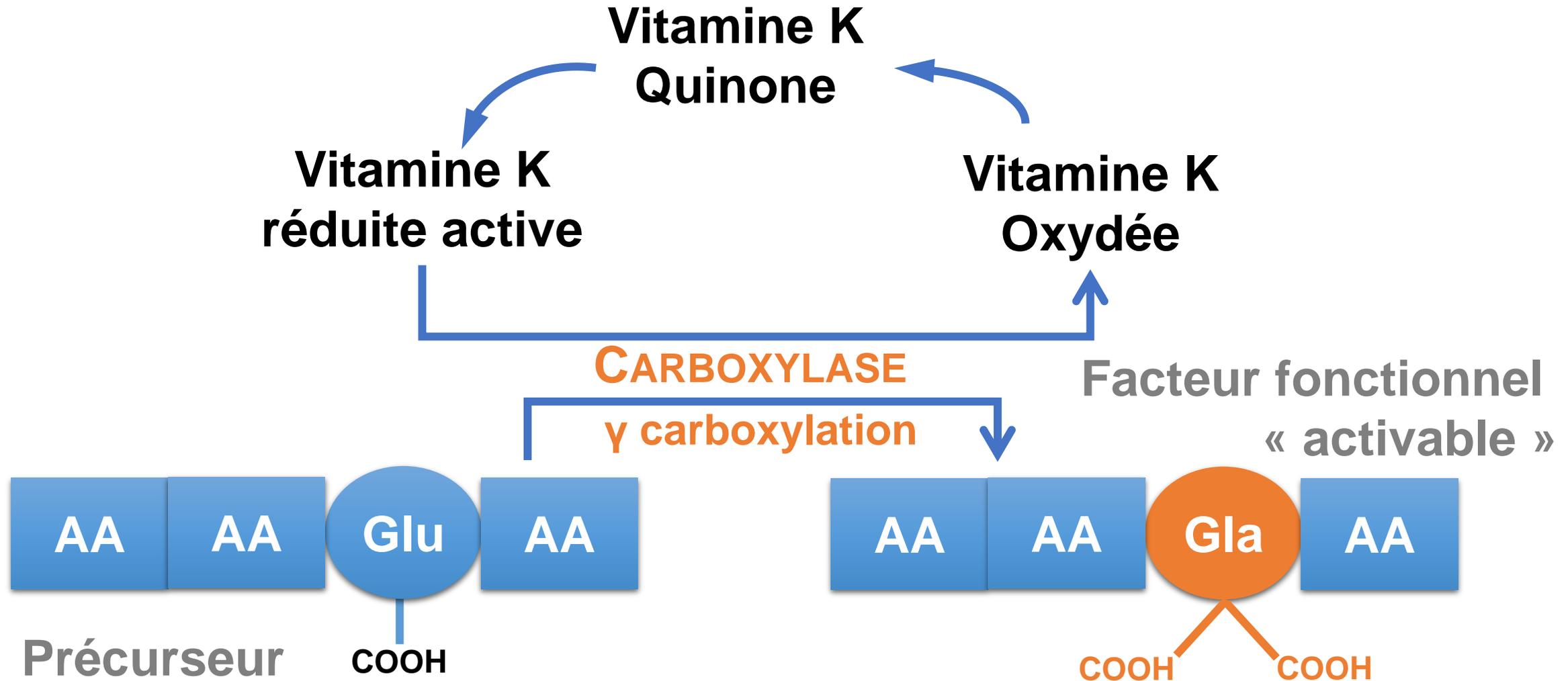
**NB : FVIII synthèse
Hépatique et extra-hépatique**

Vitamine K

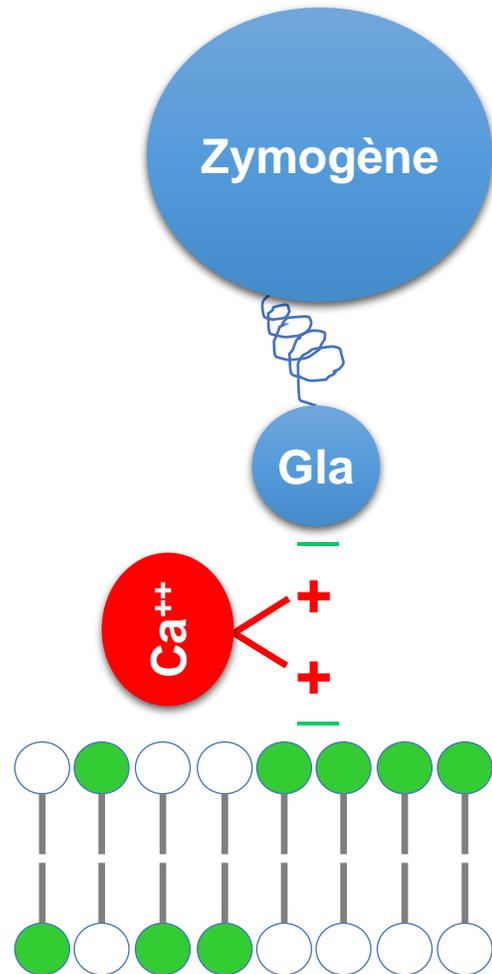
- Vitamine liposoluble
 - Origine alimentaire
 - Absorption → **foie** via système porte
- **Carences**
 - Défaut d'apport (nouveau-né, dénutrition)
 - Défaut de **synthèse endogène** (antibiotiques, troubles transit)
 - Défaut d'absorption (ictère par rétention)
 - **Médicamenteuse** → AVK



Vitamine K : métabolisme hépatique



Fonction des domaines Gla (acide glutamique γ carboxylé)



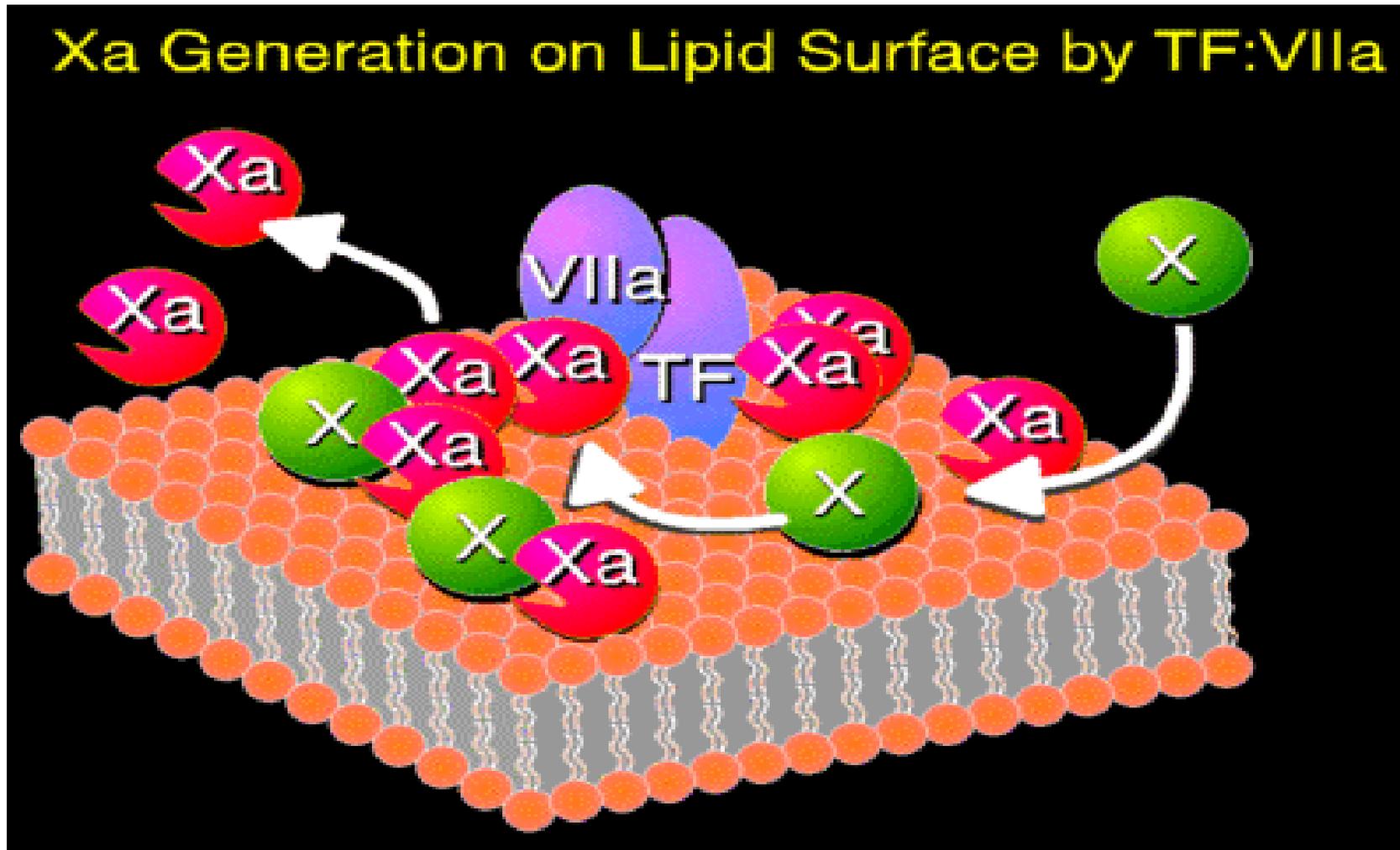
**Fixation des facteurs sous forme inactive
(= zymogène) aux PL membranaires
électronégatifs par un pont calcique**



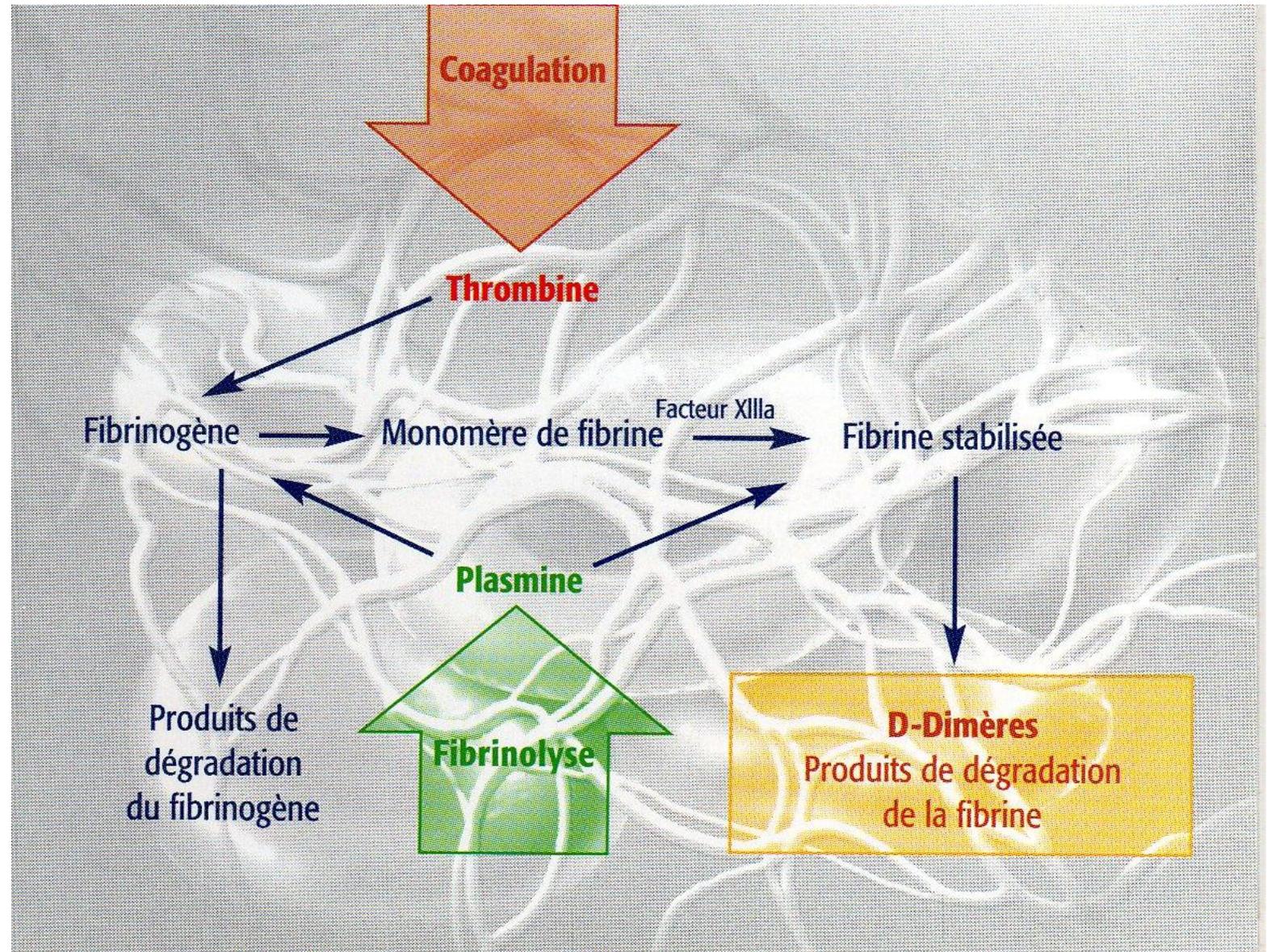
**Regroupement sur les PL des enzymes,
des coenzymes et des substrats**

Accélération des cinétiques enzymatiques

Coagulation = processus localisé



Fibrinolyse



Face à un syndrome hémorragique

2 questions

- Constitutionnel ou acquis ?
- Cutanéomuqueux ou profond ?

Conduite à tenir devant un syndrome hémorragique

- **Interrogatoire**

- Antécédents hémorragiques personnels et familiaux
- Date de début
- Type de saignement
- Spontané vs provoqué
- Traitement médicamenteux

- **Examen clinique**

- Saignement cutané, muqueux, profond, articulaire
- **Retentissement** : anémie
- Pathologie sous-jacente

- **Examens biologiques**

Examen clinique

Hémostase primaire

Saignement immédiat

Hémorragies **cutanéomuqueuses**



Coagulation

Saignement retardé

Saignement **profond**

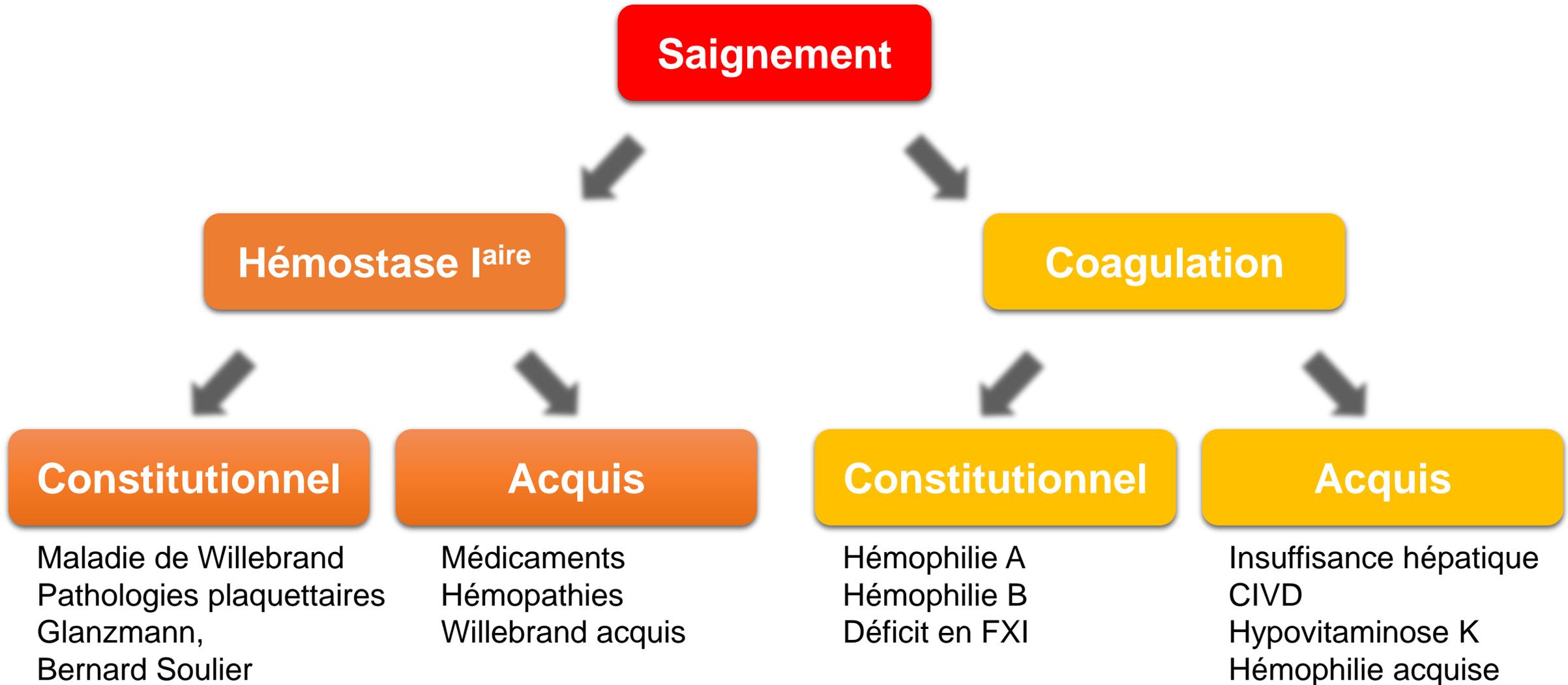


Fibrinolyse

Saignement différé



Orientation diagnostique



Examens biologiques

- Tests de dépistage : tests globaux
- Tests diagnostiques : tests spécifiques

Examens biologiques

**Hémostase
primaire**

Coagulation

Tests globaux

**Numération plaquettaire
Temps de saignement
PFA-100**

**TCA
TQ**

Tests spécifiques

**Agrégation plaquettaire
Activité Willebrand**

Dosage facteurs

Exploration de la coagulation

- **Tests globaux**

- **Temps de céphaline + activateur (TCA)**

- VN : ratio $< 1,2$ pour témoin 30-40 secondes

- **Temps de Quick (TQ)**

- VN : ratio $< 1,2$ pour témoin 12-13 secondes

- = **Taux de prothrombine (TP)** exprimé en %

- = **International Normalized Ratio (INR)** → suivi AVK

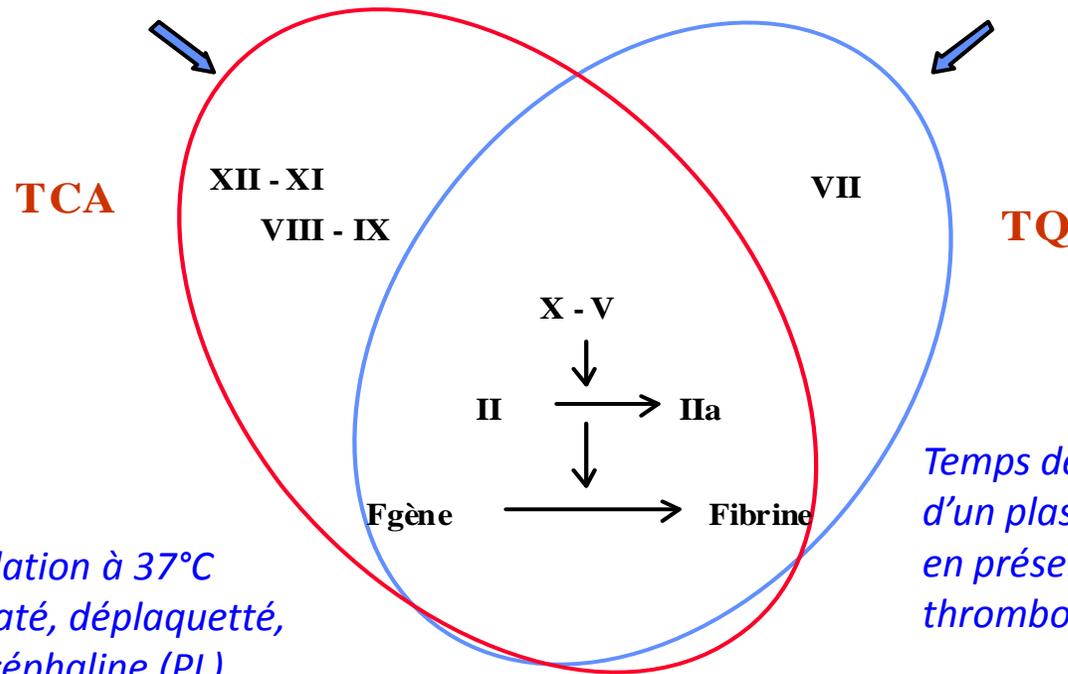
- **Tests spécifiques**

- Dosage facteurs de la coagulation

COAGULATION IN VITRO

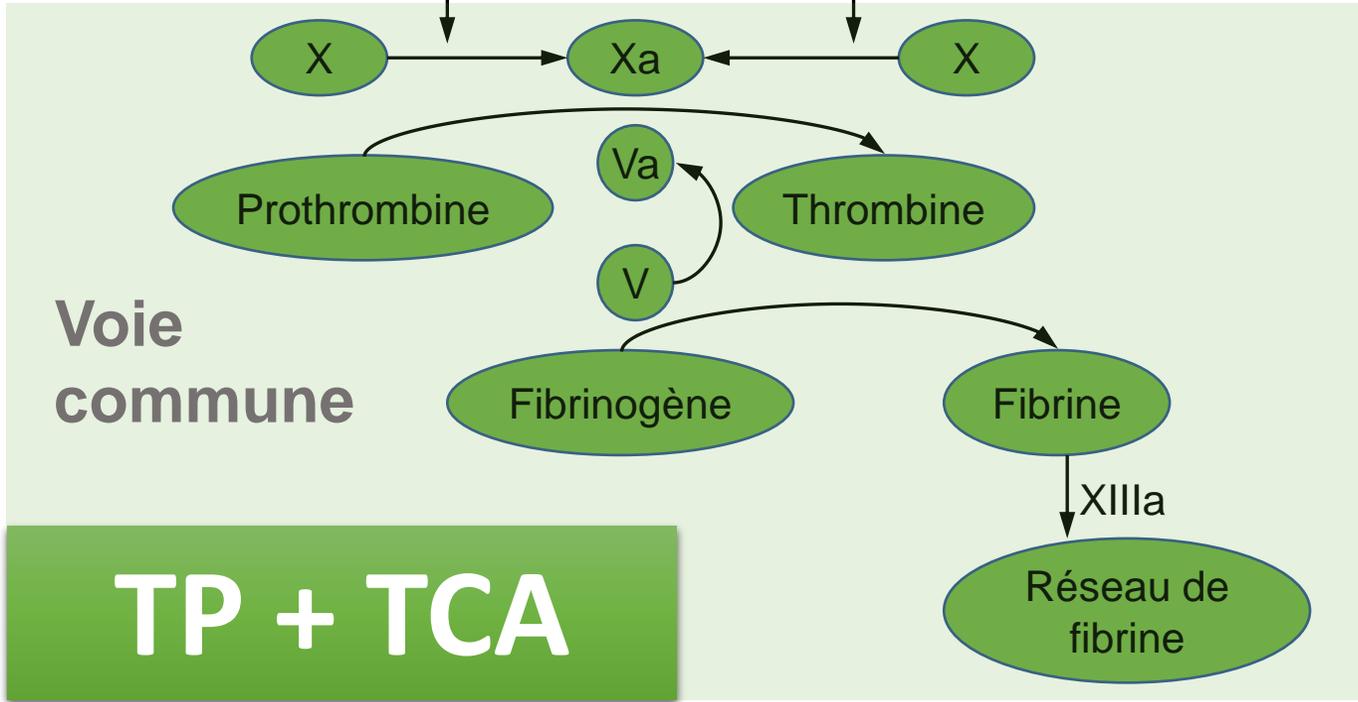
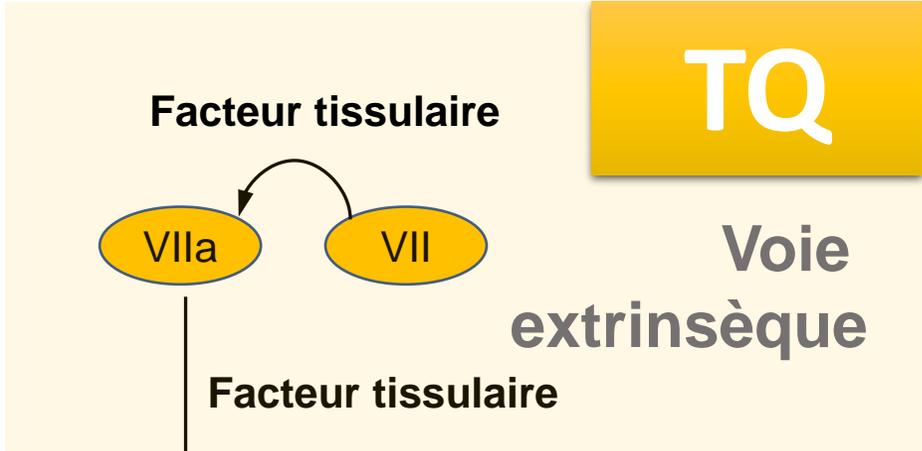
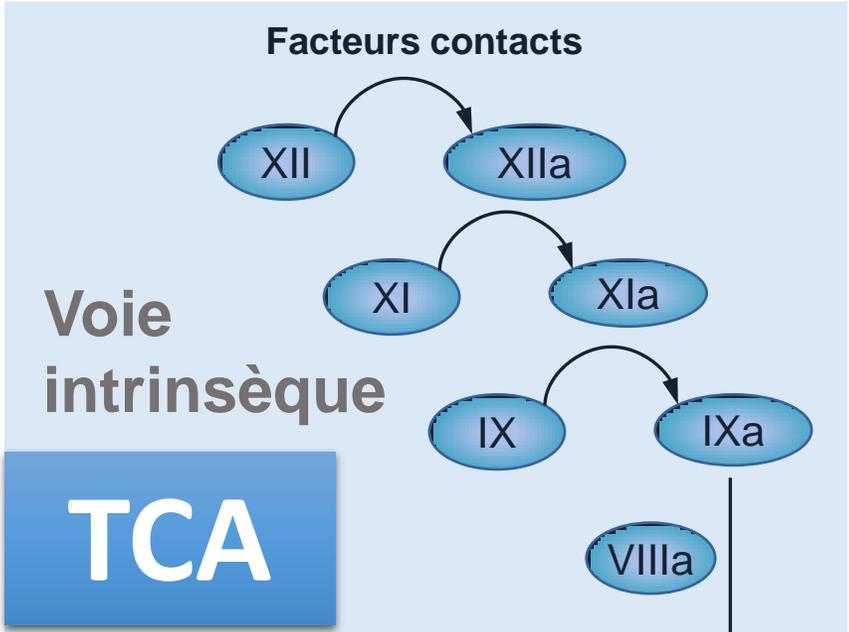
Céphaline + Kaolin + Ca⁺⁺

Thromboplastines + Ca⁺⁺

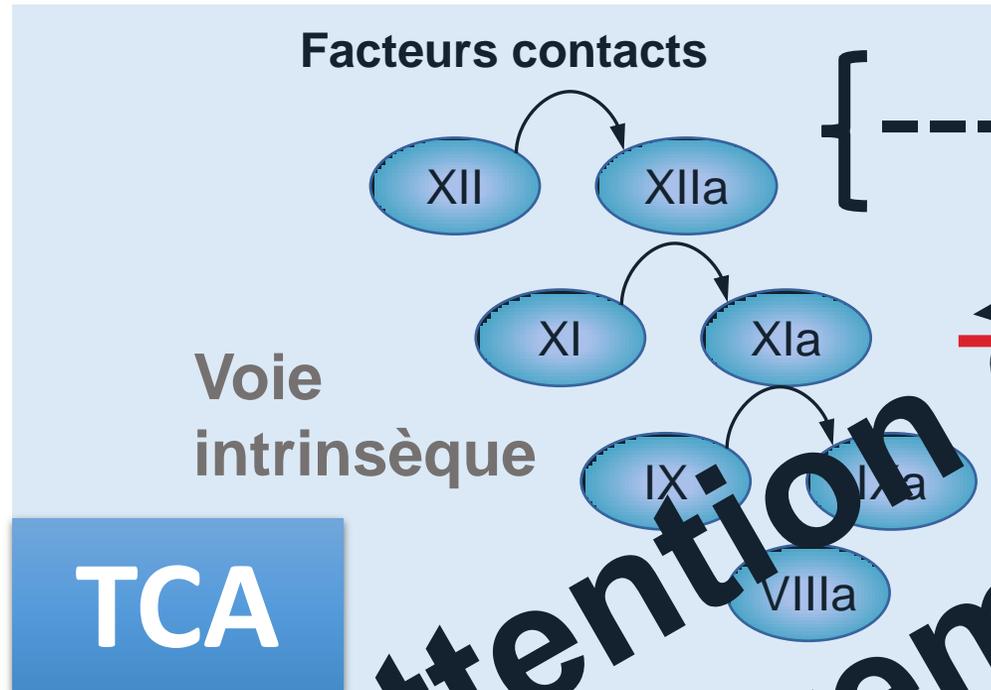


*Temps de coagulation à 37°C
d'un plasma citraté, déplaquetté,
en présence de céphaline (PL),
de Ca²⁺, et d'un activateur des facteurs
de la phase contact, silice, kaolin...*

*Temps de coagulation à 37°C
d'un plasma citraté, déplaquetté,
en présence de Ca²⁺ et de
thromboplastine tissulaire (FT)*



Allongement isolé TCA (>1,2)



Has de saignement

Exceptionnel, risque hémorragique variable

Hémophilie A ou B, risque hémorragique lié au taux

ACC TCA non corrigé par plasma témoin

- ACC de type I lupique
 - Fréquent chez enfant
 - Non symptomatique, transitoire

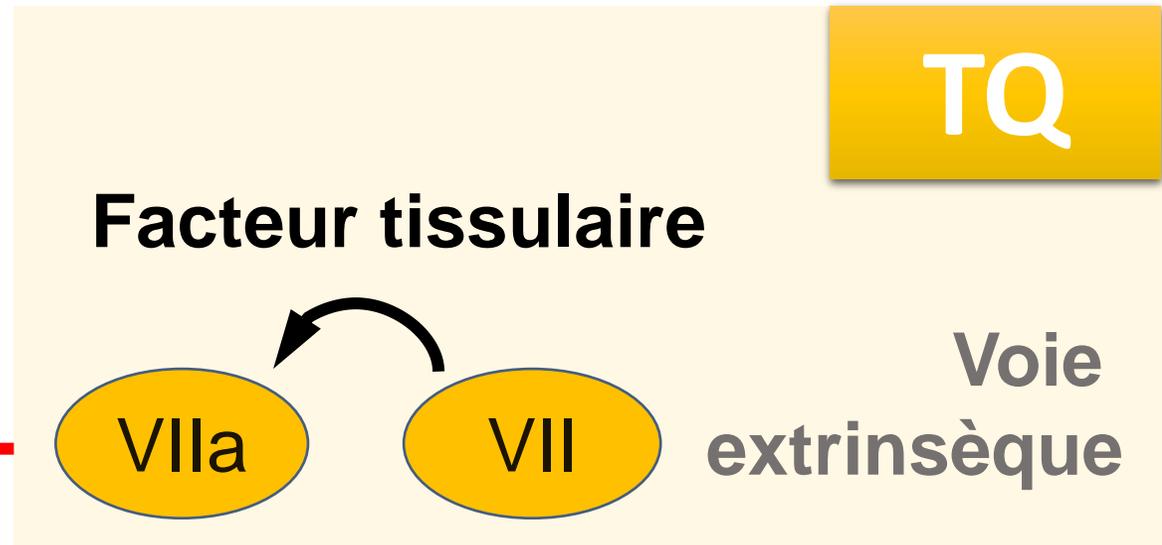
- Hémophilie acquise : FVIII effondré
 - Exceptionnel chez enfant
 - Etiologie ++

Attention à pollution du prélèvement/héparine

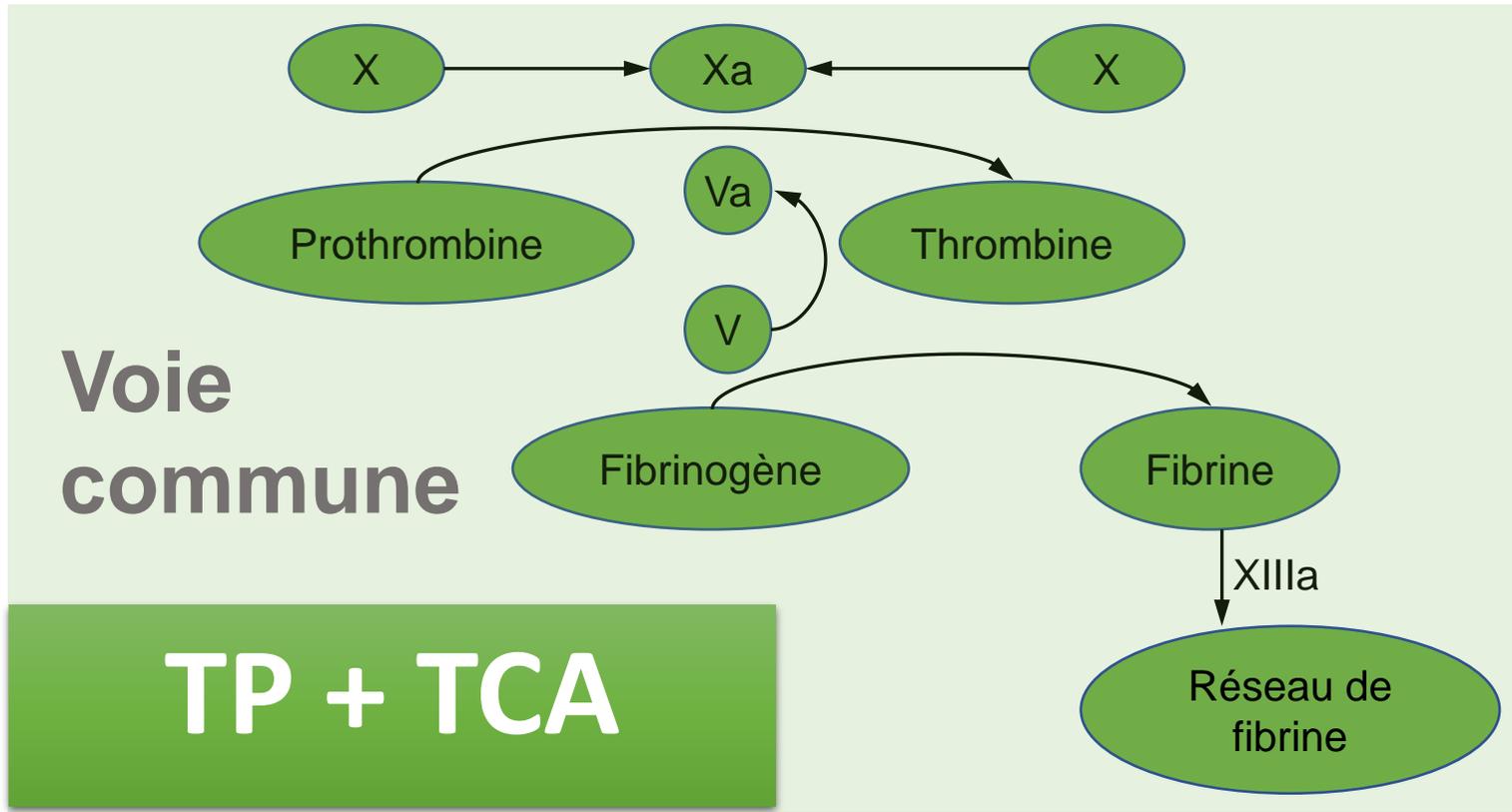
Allongement isolé TQ (>1,2)

= TP < 70%

**Déficit en
facteur VII**

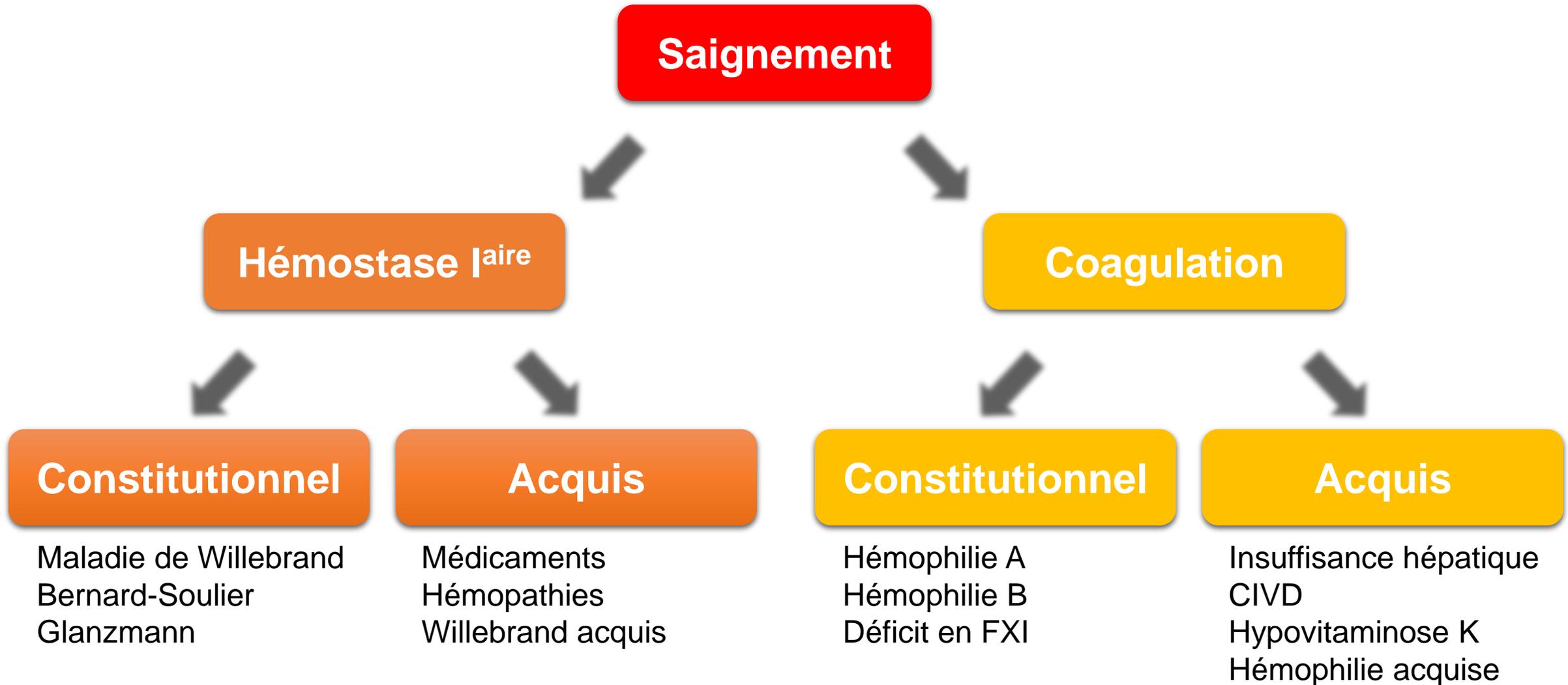


Allongement TCA + TQ



- Insuffisance hépatique (FVIII N)
- CIVD
- Hypovitaminose K
- Déficit isolé en facteur

Orientation diagnostique



Anomalies constitutionnelles de l'hémostase

- **Hémostase primaire**
 - Maladie de Willebrand
 - Thrombopathies

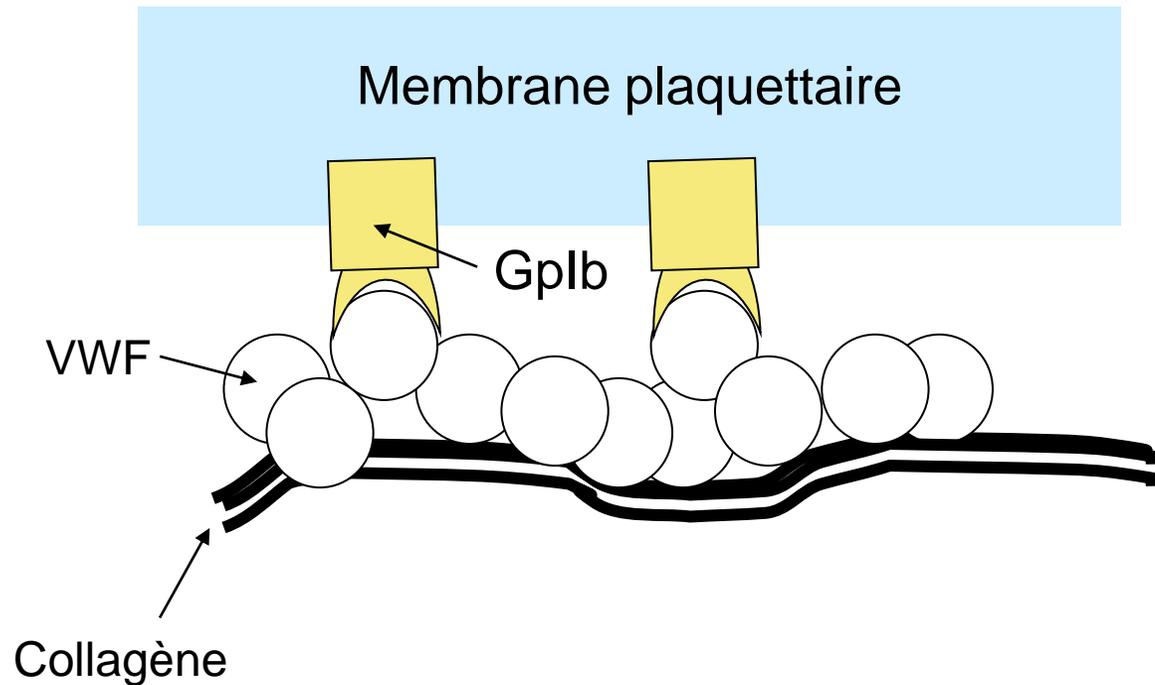
- **Coagulation**
 - Hémophilie A/B
 - Déficits en facteurs rares

Anomalies constitutionnelles de l'hémostase

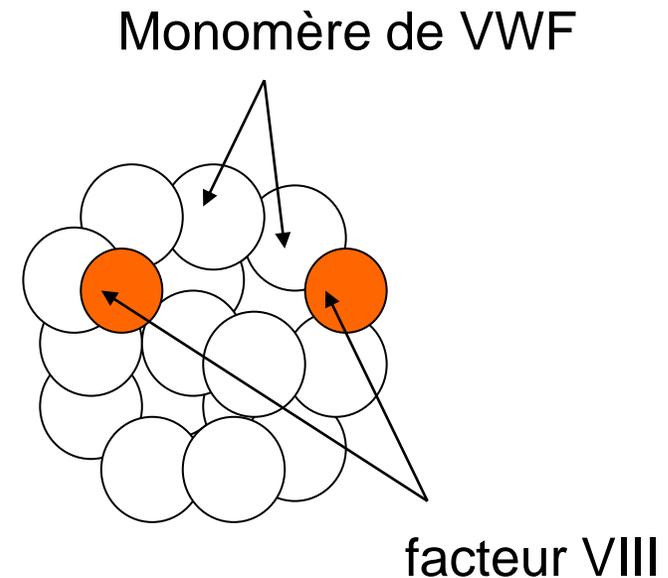
- **Hémostase primaire**
 - **Maladie de Willebrand**
 - Thrombopathies
- **Coagulation**
 - Hémophilie A/B
 - Déficits en facteurs rares

Rôles du facteur Willebrand (VWF)

Hémostase primaire



Coagulation



Taux facteur VIII \approx Taux VWF Antigène
Dosage facteur VIII \leftrightarrow Dosage VWF

Rôles du facteur Willebrand (VWF)



Manifestations cliniques

- Atteinte hémostase primaire
 - Syndrome hémorragique **cutanéomuqueux**
- Atteinte coagulation
 - Syndrome hémorragique **profond**

Symptômes

Epistaxis



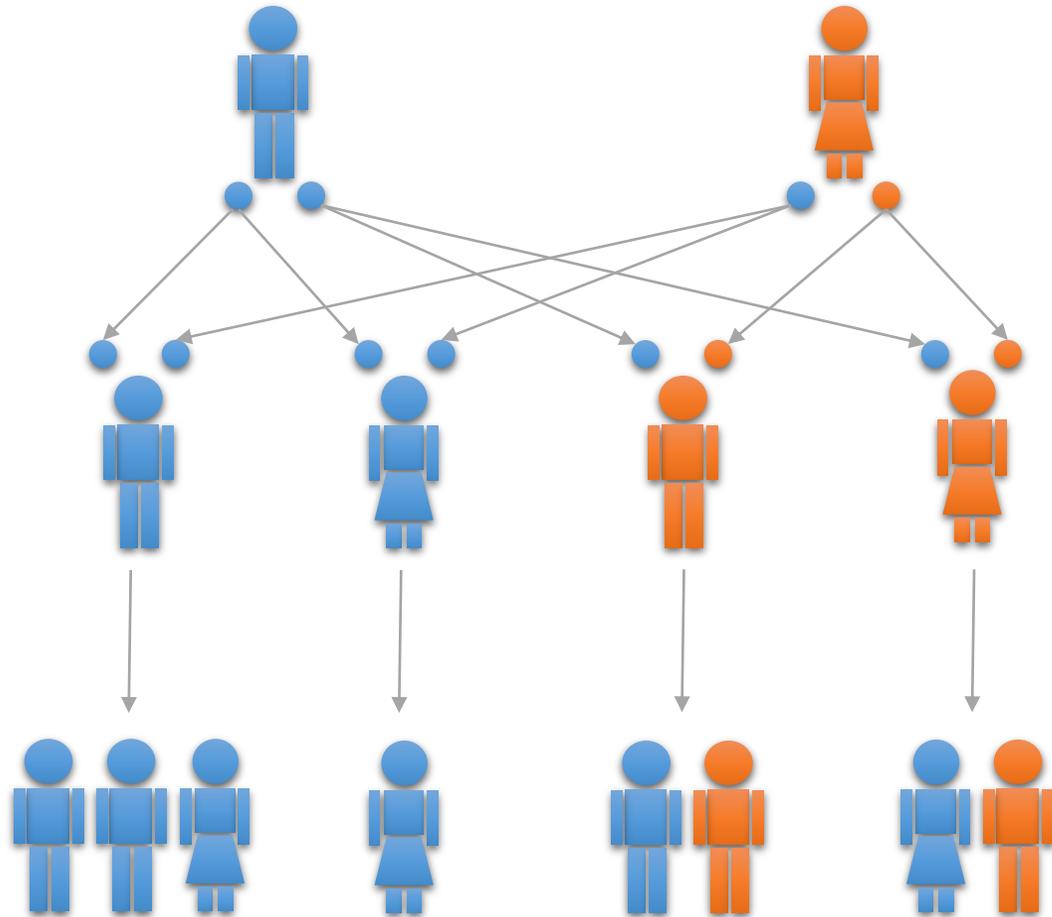
Gingivorragies Extraction dentaire



Ménométrorragies

Score objectif
Score de HIGHAM

Transmission autosomique dominante



Transmission verticale
2 sexes atteints

Diagnostic biologique

- Tests de dépistage
- Tests spécifiques

2 Tests de dépistage de l'hémostase primaire

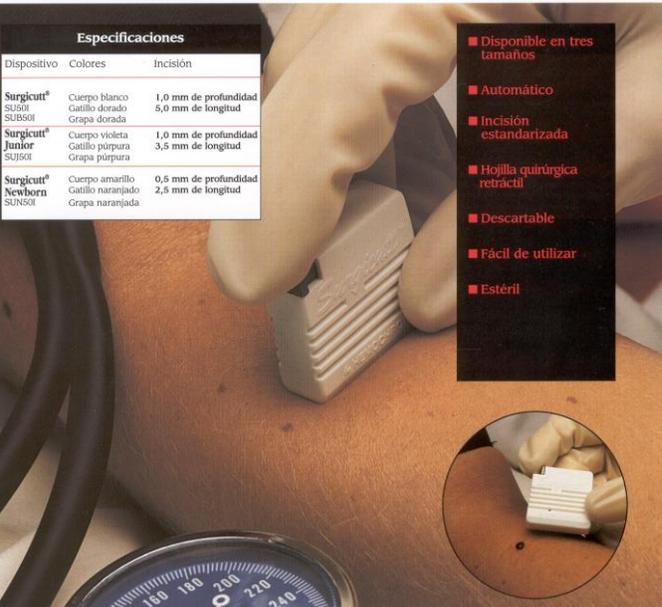
Temps de saignement



Surgicutt®

Especificaciones		
Dispositivo	Colores	Inciación
Surgicutt® SUB501	Cuerpo blanco Gatillo dorado Grapa dorada	1,0 mm de profundidad 5,0 mm de longitud
Surgicutt® Junior SUB501	Cuerpo violeta Gatillo púrpura Grapa púrpura	1,0 mm de profundidad 3,5 mm de longitud
Surgicutt® Newborn SUB501	Cuerpo amarillo Gatillo naranja Grapa naranja	0,5 mm de profundidad 2,5 mm de longitud

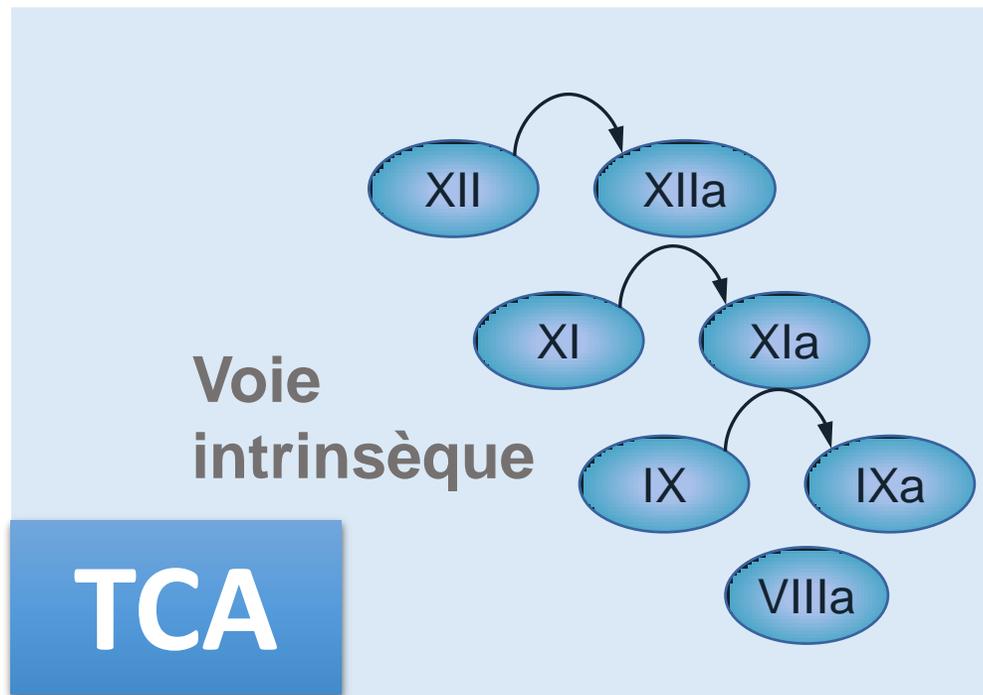
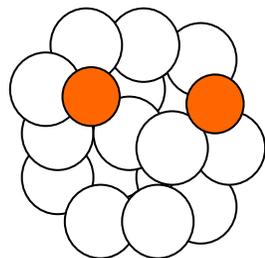
- Disponible en tres tamaños
- Automático
- Incisión estandarizada
- Hojilla quirúrgica retráctil
- Descartable
- Fácil de utilizar
- Estéril



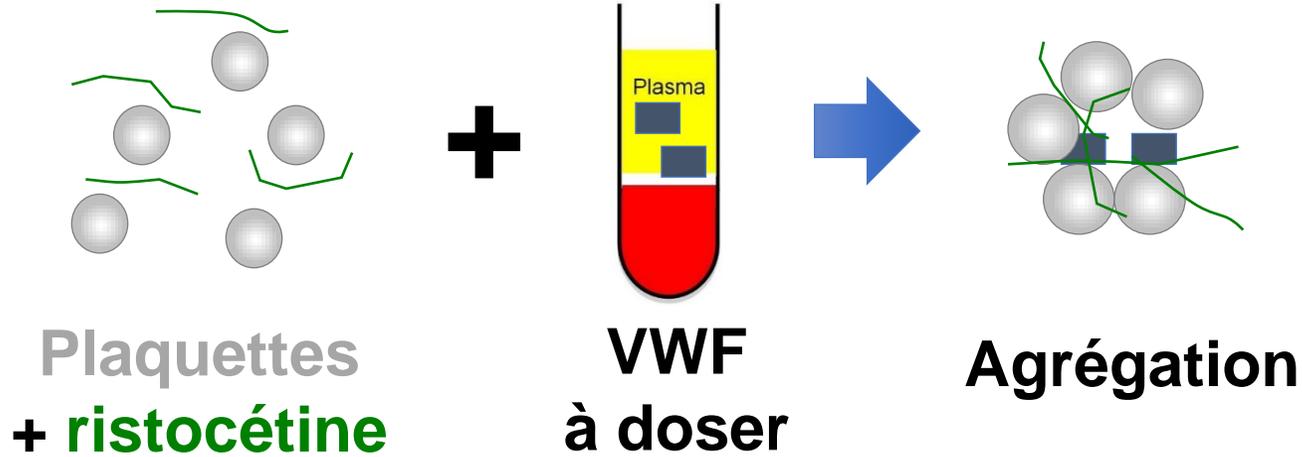
Temps d'occlusion plaquettaire



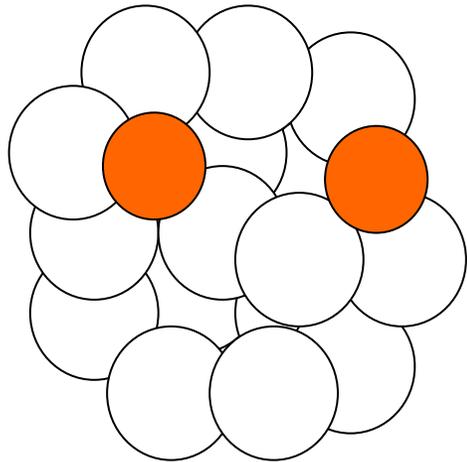
Temps de céphaline + activateur



Tests diagnostiques



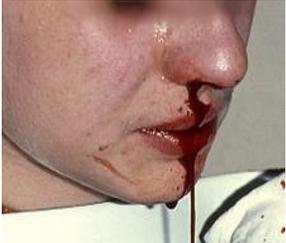
Activité cofacteur de la
ristocétine (WACT)
WACT < 40% = maladie
de Willebrand



**Inflammation, hormones,
groupe sanguin**

Dosage antigénique du
facteur Willebrand (WAG)
Dosage Facteur VIII

Classification

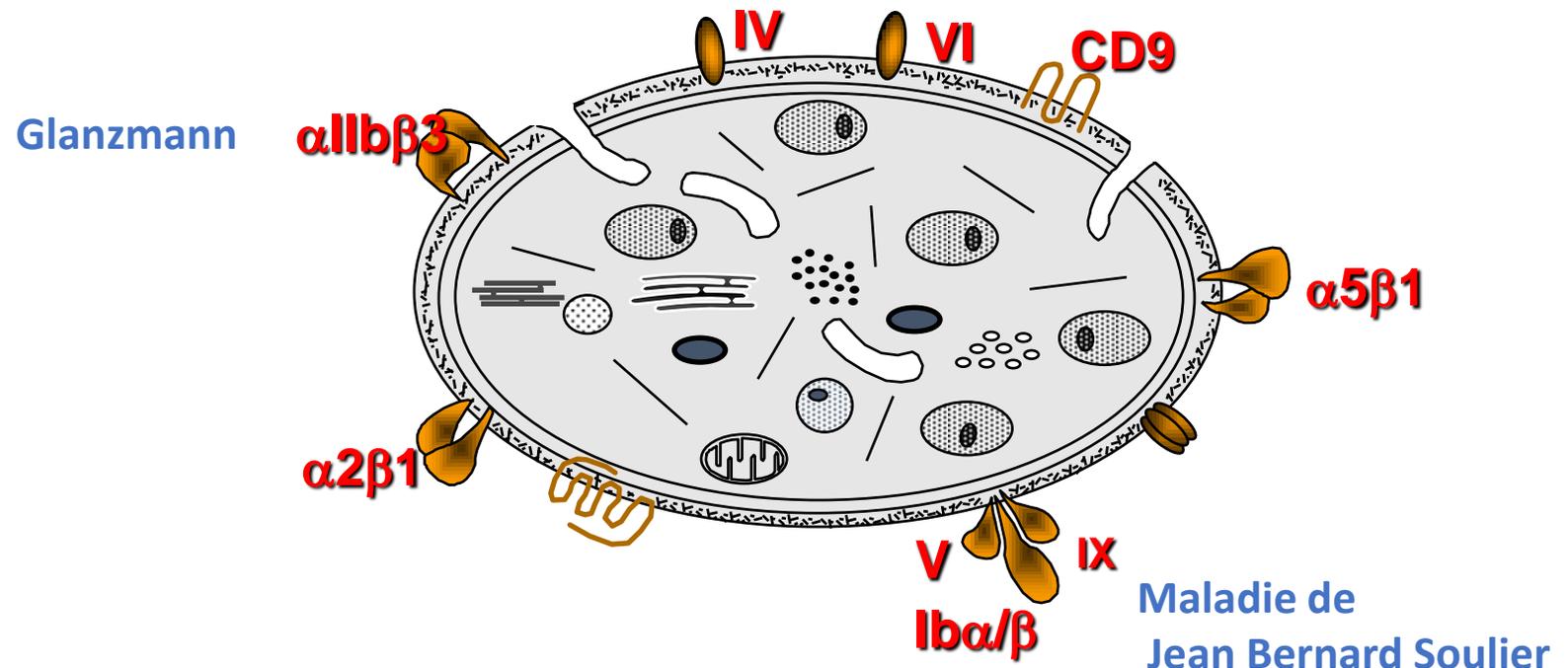
	Type 1
Fréquence	75%
Clinique	
Dépistage	 ↗  ↗
Diagnostic	WACT=WAG<40% FVIII<40%

Anomalies constitutionnelles de l'hémostase

- **Hémostase primaire**
 - Maladie de Willebrand
 - **Thrombopathies**
- **Coagulation**
 - Hémophilie A/B
 - Déficits en facteurs rares

Thrombopathies

- Anomalie fonctionnelle des plaquettes
- TP + TCA + numération plaquettaires normaux
- Centre spécialisé : CRPP



Anomalies constitutionnelles de l'hémostase

- **Hémostase primaire**
 - Maladie de Willebrand
 - Thrombopathies

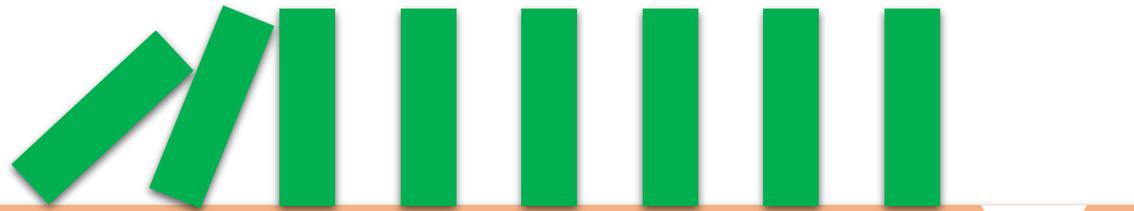
- **Coagulation**
 - **Hémophilie A/B**
 - Déficits en facteurs rares

Qu'est-ce que l'hémophilie ?

- Maladie **hémorragique constitutionnelle**
- Déficit en facteur **VIII (HEMOPHILIE A)** ou **IX (HEMOPHILIE B)**

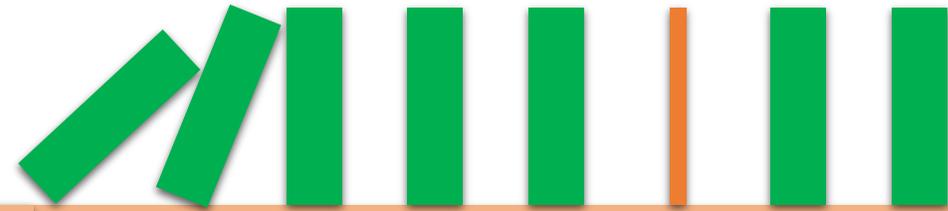
PLASMA NORMAL

FVIII ou IX



PLASMA HEMOPHILE

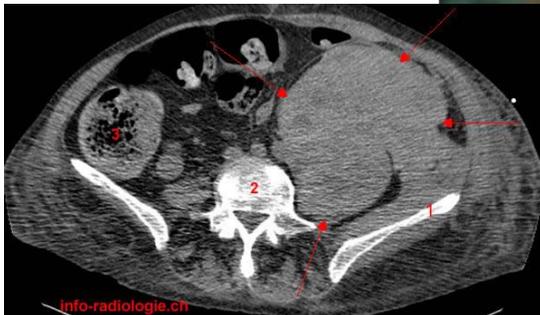
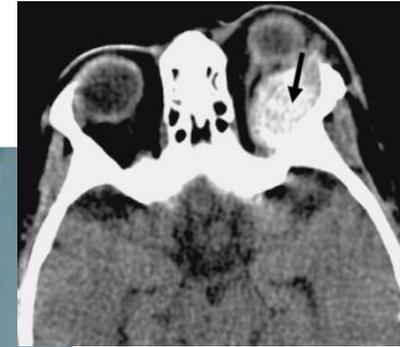
FVIII ou IX



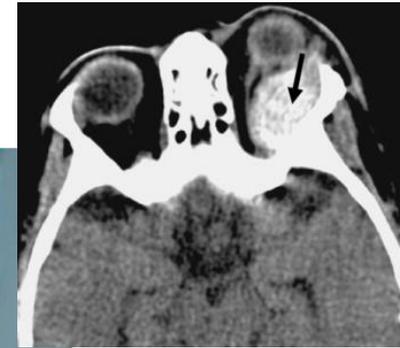
Orientation diagnostique

- Syndrome hémorragique **profond**
- Transmission liée à l'**X**
- Fréquence

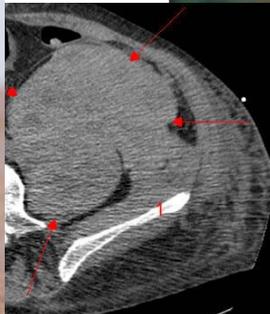
Syndrôme hémorragique profond



Syndrôme hémorragique profond

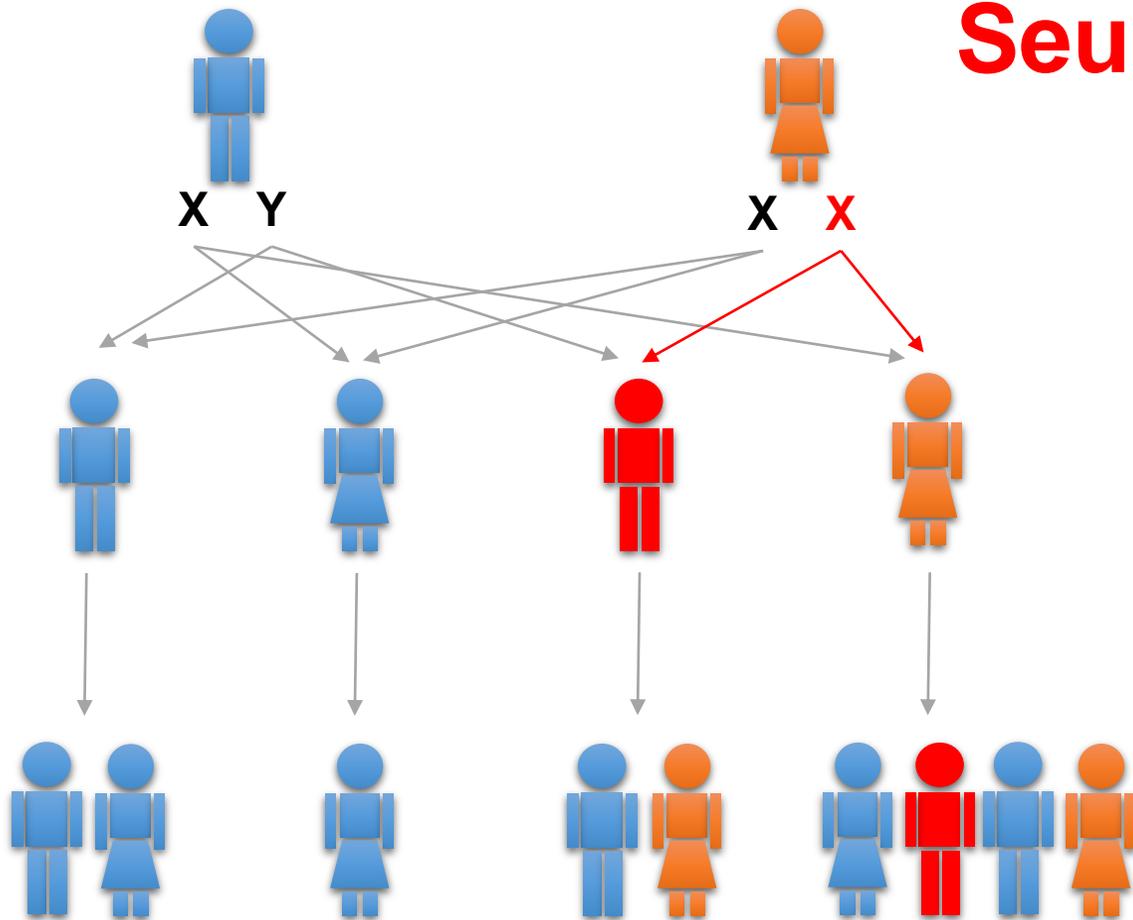


DELAI ?



ACQUISITION DE LA MARCHÉ

Transmission liée à l'X



Seuls les garçons sont malades

Enfants de conductrices

probabilité = 1/2

Fils d'hémophiles

sains

Filles d'hémophiles

conductrices obligatoires



Absence d'ATCD = 50%

Mutation de novo = 30%

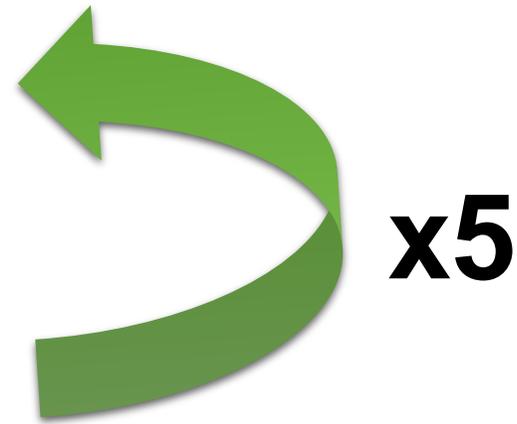
Fréquence

- **Hémophilie A**

- Garçons = 1/5000 naissances

- **Hémophilie B**

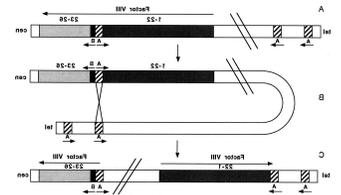
- Garçons = 1/25000 naissances



- Maladie hémorragique constitutionnelle par atteinte de la coagulation **la plus fréquente**

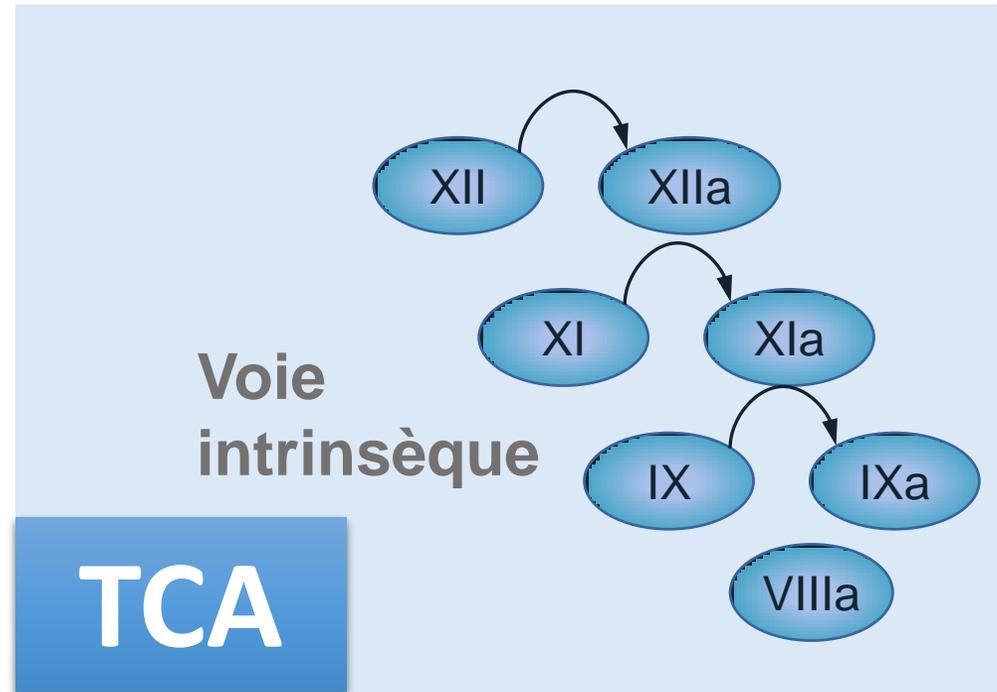
Diagnostic biologique

- Test de dépistage
- Test(s) diagnostique(s)
- Etude génétique
- Dépistage des conductrices



Test de dépistage

Allongement isolé



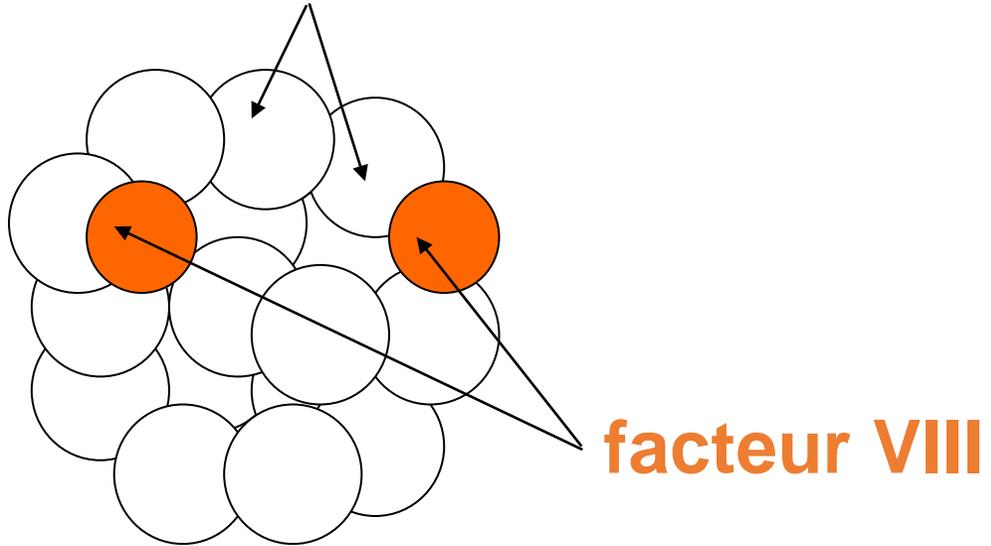
Diagnostic : laboratoire spécialisé

- Facteur VIII activité → **HÉMOPHILIE A**
- Facteur IX activité → **HÉMOPHILIE B**

Taux	Gravité	Type saignement	Nombre saignements/an
<1%	Sévère	Spontané	24-48
1-5%	Modérée	Traumatisme minime	4-6
6-40%	Mineure	Traumatisme important	Peu fréquents

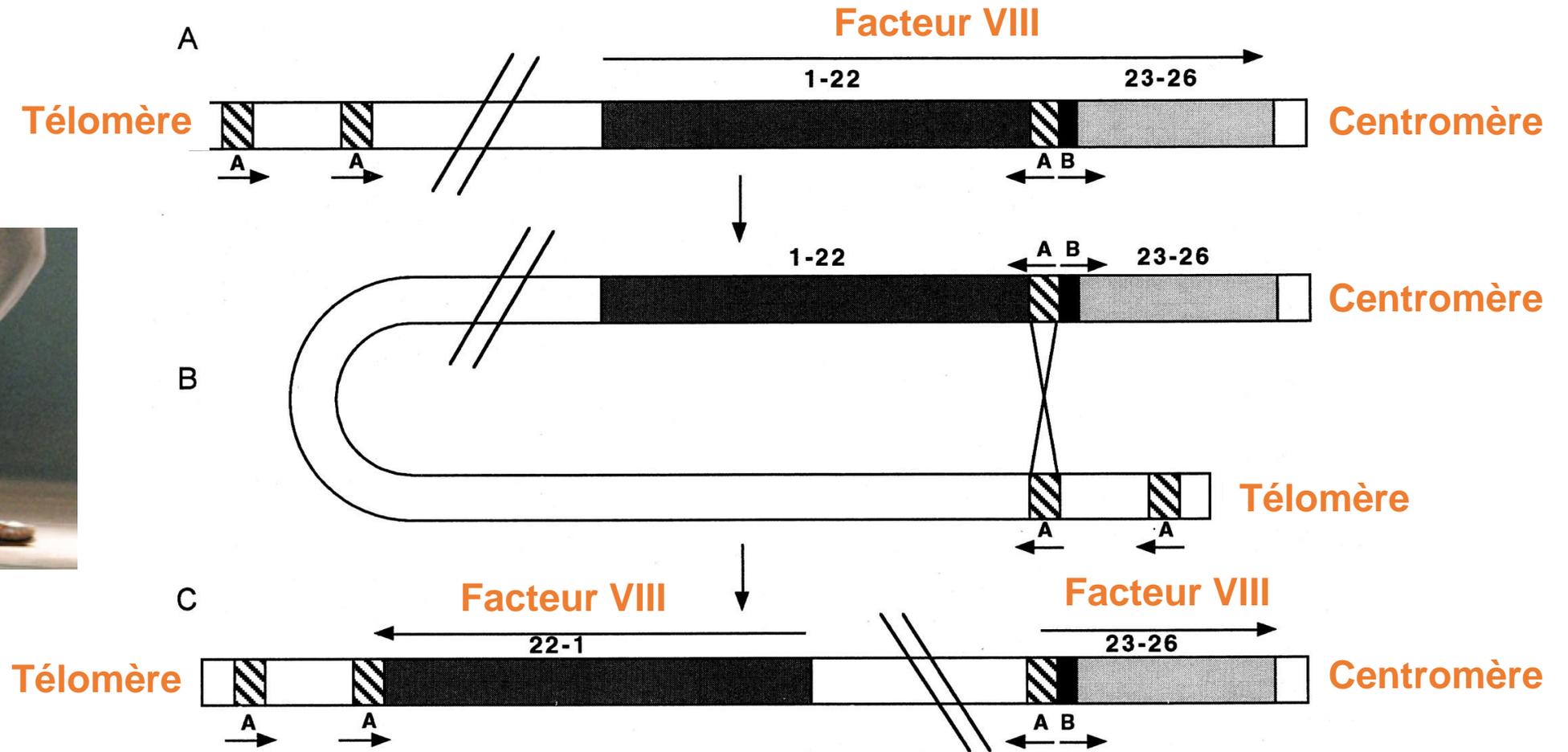
Diagnostic différentiel hémophilie A : la maladie de Willebrand

Facteur Willebrand (VWF)



↘ Facteur Willebrand : ↘ Facteur VIII
Hémophilie A = FVIII < 40% + VWF normal

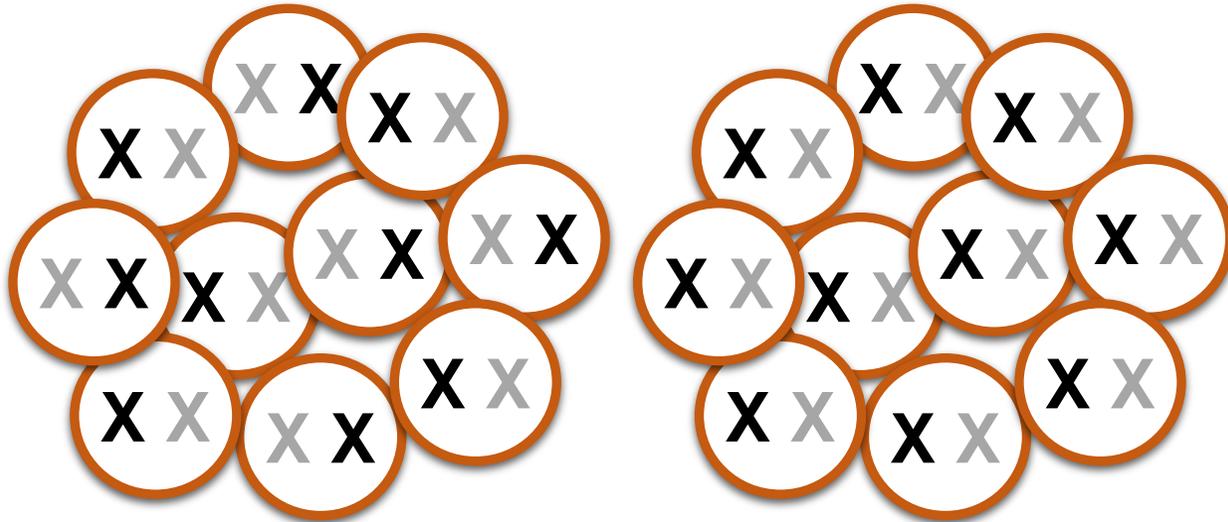
Diagnostic génétique : inversion intron 22



Dépistage des conductrices d'hémophilie



- **Biologie moléculaire**



**Inactivation aléatoire d'1 X
= Phénomène de lyonisation**

Prise en charge

- Maladie chronique
- Prise en charge en **centre spécialisé** : équipe multidisciplinaire
- Education thérapeutique
- Délivrance d'une carte
- Pronostic fonctionnel lié à l'**atteinte articulaire**
- **Complication = isoanticorps**

Anomalies constitutionnelles de l'hémostase

- **Hémostase primaire**
 - Maladie de Willebrand
 - Thrombopathies
- **Coagulation**
 - Hémophilie A/B
 - **Déficits rares en facteurs**

Déficits rares en facteurs

- Fibrinogène
- Facteur II
- Facteur V
- Facteur X
- Facteur XI

- Facteur XIII

Prévalence \approx 1/10000000

- **TP & TCA normaux !**

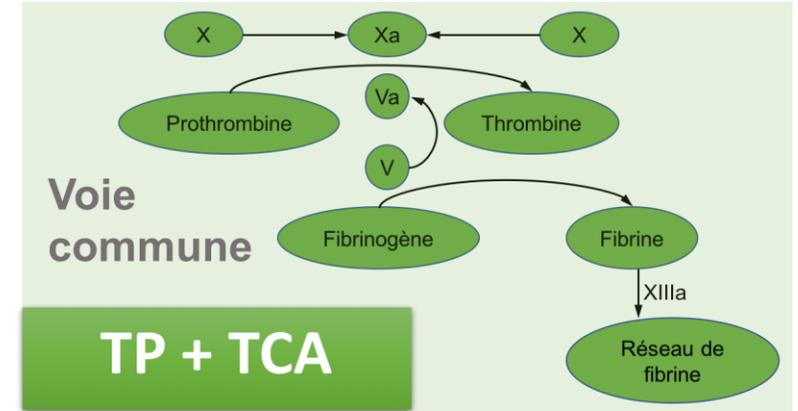


Anomalies acquises de la coagulation

- Insuffisance hépatocellulaire
- Hypovitaminose K
- Coagulation intravasculaire disséminée
- Inhibiteurs anti-VIII : hémophilie acquise

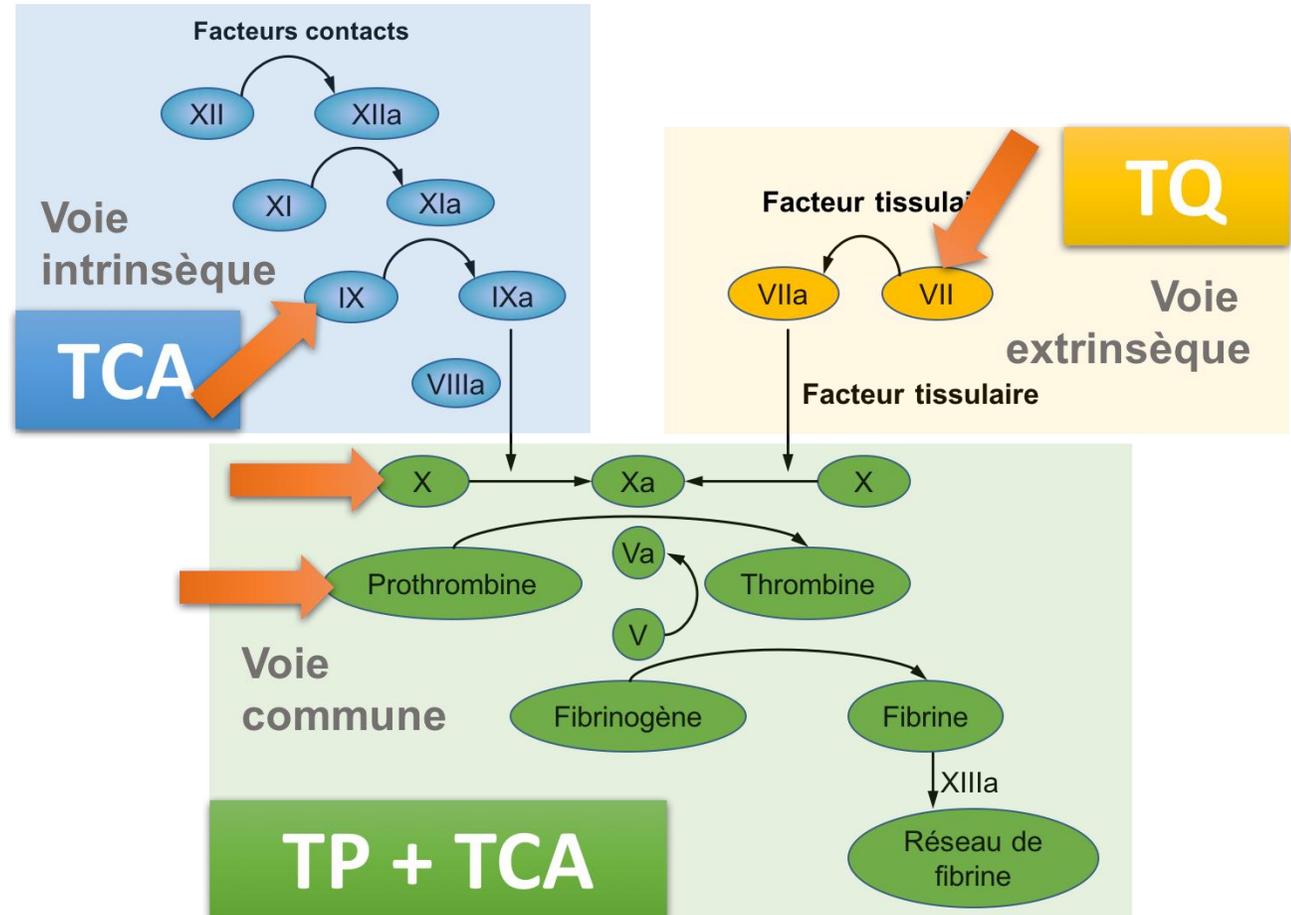
Insuffisance hépatocellulaire

- **Diminution de tous les facteurs** (ou presque)
- **FVIII normal** ou augmenté
- Gravité évaluée par dosage **FV**
- Bilan biochimique
- **Bilan étiologique**



Hypovitaminose K

- **Enquête étiologique**
- Nouveau-né : physiologique
 - Supplémentation
- Adulte
 - AVK
 - Carence d'apport
 - Obstruction, malabsorption
 - Flore intestinale
- **Fib, FV, FVIII, FXI normaux**



Coagulation intravasculaire disséminée

- Activation diffuse de la coagulation
- Surexpression **facteur tissulaire** → génération incontrôlée de **thrombine** → **consommation** des facteurs de coagulation
- **Etiologies** multiples
 - Infections sévères
 - Complications de la grossesse
 - Cancers
 - Traumatismes
 - Morsure de serpent

Coagulation intravasculaire disséminée

- **Aspects cliniques**

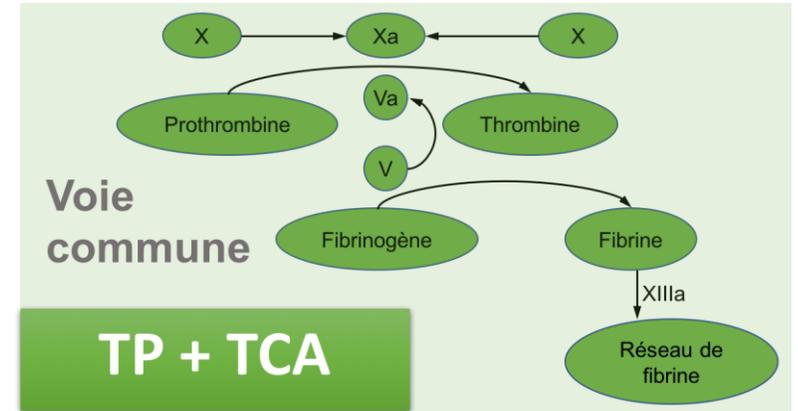
- Manifestations hémorragiques
- Manifestations thrombotiques

- **Aspects biologiques**

- Pas de signe pathognomonique
- Perturbation globale du bilan, degré variable
- Thrombopénie, hypofibrinogénémié, diminution FV
- Cinétique !
- Marqueurs fibrinolyse : PDF, D-dimères, complexes solubles

- **Aspects thérapeutiques**

- Traitement étiologique !



Hémophilie acquise

- **Terrain** : sujets âgés, femmes jeunes en post-partum
- Recherche **étiologique**
 - Pathologie auto-immune, cancer, hémopathie...
- Clinique
 - **Saignements inexpliqués** : hématomes, ecchymoses
- Biologie
 - **TCA allongé**, non corrigé par le test du mélange
 - **FVIII effondré**
- Traitement
 - Hémorragie : CCP, **novoseven**
 - Anticorps : **immunosuppresseurs**