



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 015

Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/02/2019

PAR

Mlle. **Mina BOUTGOURINE**

Née Le 05 Octobre 1993 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Hématologie – Guide – Hémostase – Étudiant.

JURY

M.	M. CHAKOUR Professeur d'Hématologie	PRESIDENT
M.	I. TAZI Professeur agrégé d'Hématologie Clinique	RAPPORTEUR
M.	M. AIT AMEUR Professeur agrégé d'Hématologie Biologique	} JUGES
Mme.	S. ZAOUI Professeur agrégée de Pharmacologie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

وأن أعمل صالحاً ترضاه

وأصلح لي في ذريّتي

إنّي تبت إليك و إنّي من المسلمين"

صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato-orthopédie
AMAL Said	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAKMICH I Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique B	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUAITY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NARJISS Youssef	Anesthésie– réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NIAMANE Radouane	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie A	NOURI Hassan	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OUALI IDRISSE Mariem	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Oto–rhino– laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Traumato– orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Anesthésie– réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Gastro– entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Urologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Pédiatrie B

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SBIHI Mohamed	Microbiologie – virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SORAA Nabila	Gynécologie–obstétrique A/B
EL HAOURY Hanane	Traumatologie–orthopédie A	SOUMMANI Abderraouf	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Anesthésie–réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Chirurgie générale
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Imane	Psychiatrie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique A
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	GHOUNDALE Omar	Urologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT BATAHAR Salma	Pneumologie	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	RADA Noureddine	Pédiatrie A
BOURRAHOUCHE Aicha	Pédiatrie B	RAFIK Redda	Neurologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	JALLAL Hamid	Cardiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LALYA Issam	Radiothérapie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 12/07/2018



DÉDICACES



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

Marcel Proust.



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes
qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le
haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude
que*

Je dédie cette thèse ... 

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



الله

À ma très chère maman : Zaïna ELKHADER.

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te récompenser pour tous tes sacrifices.

Je te dédie cette thèse qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature l'un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour tu es fière de moi.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime énormément MAMAN...

À mon très cher papa : Belkhir BOUTGOURINE.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Sans ton honorable éducation, je ne saurais arriver où je suis. Grace à toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, et beaucoup de valeurs qu'il me faut un ouvrage pour les citer. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Cher papa, tu es un homme de cœur, je ne suis pas la seule à l'affirmer. Tu as toujours fait preuve d'humilité, d'honnêteté et de bonté.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire...sans jamais te plaindre.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

Je t'aime très fort papa...

À ma très chère sœur Fatima :

A tous nos éclats de rires, à nos souvenirs d'enfance. Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon amour et de ma profonde tendresse.

Malgré la distance, tu es toujours dans mon cœur.

Merci infiniment pour ton soutien, ton aide et ta générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude et ma fierté de t'avoir comme sœur.

En témoignage de mon amour fraternel, de ma profonde tendresse et reconnaissance, Je te souhaite tous le bonheur du monde, une vie pleine de sérénité et d'amour avec ton mari Mustapha. Et illuminée par le sourire de ton petit prince Illias.

À ma très chère sœur Naïma :

La tendre, la généreuse et la formidable.

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Je te remercie énormément ma très chère sœurette pour ton soutien, ton aide et ta générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Tu as été toujours présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait.

En témoignage de mon amour fraternel, de ma profonde tendresse et reconnaissance, Je te souhaite tous le bonheur du monde, une vie pleine de sérénité et d'amour avec ton mari Abdellah.

À mon petit frère Ibrahim :

*Tu es pour moi le cadeau que j'allais demander au grand DIEU s'il ne me
l'avait pas donné.*

Tu es la joie de ma vie.

*Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement
que je puisse avoir.*

*Tous les mots ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte.
Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé
et de prospérité. Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous
unissent.*

Sache bien que je serais toujours là pour toi.

À mon adorable neveu Illias :

*Depuis le jour où tu es né, tu es devenu une source de bonheur et de
douceur, Je remercie le bon Dieu de ta présence et je le prie de te protéger,
tu m'as rendu la Tata la plus heureuse du monde.*

À ma grand-mère chérie Rkia :

*Qui m'a accompagnée par ses prières, sa douceur, puisse Dieu t'accorder
longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.*

À La mémoire de mes grands-parents paternels et mon grand-père
maternel :

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon grand amour et
ma profonde affection.*

Puissent vos âmes reposer en paix.

Que Dieu Le Tout Puissant vous recouvre de sainte miséricorde.

À toute ma grande famille :

A tous mes tantes et oncles, cousines et cousins.

Merci beaucoup pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail à travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À ma meilleure amie Kaoutar DANAOU :

Dans mon cœur, tu as une place importante et spéciale. Le premier mot qui me vient à l'esprit pour te décrire est UNIQUE : tu es ma conseillère, et mon amie fidèle qui m'a assistée dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles. Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien inconditionnel.

Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenir de notre indéfectible lien qui s'est tissé au fil des jours. Je nous souhaite encore de belles années de partage. Je t'aime Kaoutar.

À ma chère amie et sœur Soumaya ELHAMIDI :

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

Je suis trop reconnaissante pour le bonheur que tu m'apportes. C'est bien grâce à ton soutien et tes ondes positives que j'ai pu me reprendre en main.

Je te souhaite tout le bonheur du monde. Puisse Dieu Le Tout Puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur Inchaalah.

Je t'aime énormément ma chère amie et sœurlette!

À ma chère amie et sœur Dr. Fatima zahra RAHALI:

Aucun langage ne saurait exprimer mon amour et ma considération.
Merci beaucoup pour ton aide précieuse sans cesse que tu m'as apportée,
ton soutien et tes encouragements.

Je te remercie du fond du cœur.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour et respect
pour toi et je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et
qu'Allah, le tout puissant, te protège.

À tous mes chers amis, amies et collègues :

Farah, Khadija, Hasna, Fatima Zahra, Asma, Soukaina, Ihssane,
Rachida, Zineb, Sara, Warda, Oumaima, Imane, Mariam, Nouhaya,
Yassine, Nacer, Najib, Mustapha...

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis
sur qui je peux compter.

Des personnes à qui je rends grâce pour leur don de solidarité, de
générosité et de bonté et qui ne sont pas toujours conscientes de ce que
signifient leurs actions pour les autres.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité
reste éternelle.

À tous mes enseignants du primaire, collège, lycée et de la FMPM :

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte.

À tous les étudiants qui liront le présent guide d'hémostase :

Vous êtes la raison d'être de ce travail. Que ce guide soit une boussole qui vous indique le chemin à prendre, et qui active en vous l'aimant de la curiosité et du désir d'apprendre. Nous souhaitons de tout notre cœur que vous preniez plaisir à découvrir votre guide d'hémostase. Bonne lecture.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

À tous ceux qui ont marqué ma vie de près ou de loin.



REMERCIEMENTS



À mon maître et président de thèse : Professeur Mohamed CHAKOUR

Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ma thèse.

Je vous remercie vivement pour votre accueil chaleureux que vous m'avez accordé.

Vos qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité mon admiration.

Je n'oublie pas les mots d'encouragement que vous avez employés au cours des examens cliniques, qui m'ont redonné foi en ma capacité et qui m'ont permis de surmonter mon stress.

Veillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, ma haute considération et mon profond respect.

À mon maître et rapporteur de thèse : Professeur Illias TAZI

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant cet excellent sujet de travail, j'espère être à la hauteur.

Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles.

Votre sollicitude, votre disponibilité et vos précieuses directives et recommandations nous ont précieusement aidées.

Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.

Nous sommes très touchés par le réconfort que vous nous avez apporté lors de notre passage au service ainsi que lors de l'élaboration de ce travail.

Nous gardons les meilleurs souvenirs de votre enseignement brillant et précieux aussi bien que le passage dans votre service qui était très instructif.

Votre compétence, votre dynamisme, vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui m'ont profondément ému, resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession.

Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente.

Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude.

Veillez accepter, cher maître dans ce travail mes sincères remerciements et mon profond respect.

À mon maître et juge de thèse :

Professeur Mustapha AIT AMEUR

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

À mon maître et juge de thèse :

Professeur Sanaa ZAOUI

Je suis particulièrement touché par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre présence constitue pour moi un grand honneur.

Je vous remercie de votre gentillesse. Qu'il me soit ainsi permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

AAS	: acide acétylsalicylique.
AAP	: antiagrégants plaquettaires.
AC	: anticorps.
ACC	: anticoagulants circulants.
ACCL	: anticoagulants circulants de type lupique.
aCL	: anticorps anticardioline.
ACT	: activated clotting time.
ADAMTS13	: a disintegrin and métalloprotéase with thrombospondine type I repeats-13.
ADP	: acide adénosine diphosphate.
ADP	: adénopathie.
ADPase	: adénosine diphosphatase
Ag	: antigène.
AIT	: accident ischémique transitoire.
ALAT	: alanine aminotransférase.
AMM	: autorisation de mise sur le marché.
AMPc	: adénosine monophosphate cyclique.
ANCA	: antineutrophilic cytoplasmic antibody.
APD	: anesthésie péridural.
aPL	: anticorps antiphospholipides.
ASA	: American Society of Anesthesiology
ASAT	: aspartate aminotransférase.
AT	: antithrombine.
ATP	: adénosine triphosphate.
ATU	: autorisation temporaire d'utilisation.
AVC	: accident vasculaire cérébral.
AVK	: antivitamine K.
B2GPI	: bêta 2 glycoprotéine 1.
β-TG	: bêta thromboglobuline.
BU	: bandelette urinaire.
BZD	: benzodiazépine.
°C	: Celsius
Ca++	: calcium.
CCMH	: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
CCP	: concentré de complexe prothrombique.
CCPA	: concentré de complexe prothrombique activé.
CD	: classe de différenciation.
CEC	: circulation extra corporelle.
CIVD	: coagulation intravasculaire disséminée,
cm	: centimètre.
CMV	: cytomégalovirus.

Cox1	: cyclo-oxygénase 1.
cp	: comprimé.
CP	: concentrés plaquettaires.
CPA	: concentré plaquettaire d'aphérèse.
CPS	: concentré plaquettaire standard.
CRP	: C reactive protein
CTAD	: citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole.
Da	: dalton.
DDAVP	: 1-D-amino-8d-Arginine Vasopressine.
dl	: décilitre.
DNA	: acide désoxyribonucléique.
DO	: densité optique.
EBV	: Epstein Barr Virus.
ECV	: échographie de compression veineuse
EDTA	: acide éthylène diamine tétra-acétique
ELISA	: enzyme linked immunosorbent assay
EP	: embolie pulmonaire
EPCR	: récepteur endothélial à la protéine C.
ES	: embolie systémique
Ex	: exemple.
F	: facteur.
FDA	: Food and Drug Administration.
FGA	: fibrinogen alpha.
FGB	: fibrinogen beta.
FGG	: fibrinogen gamma.
fl	: femtolitre.
FP4	: facteur 4 plaquettaire.
FSF	: facteur stabilisant la fibrine.
FT	: facteur tissulaire.
g	: gramme.
G	: la gauge d'une aiguille
GB	: globules blancs.
GR	: globules rouges.
GP	: glycoprotéine.
γ-GT	: gamma glutamyl-transpeptidase.
h	: heure
Hb	: hémoglobine.
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire.
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count.
HLA	: Human Leucocyte Antigen.
HNF	: héparine non fractionnée.
HPA	: Human Platelet Antigen.
HTA	: hypertension artérielle

ICP	: intervention coronarienne percutanée.
IDM	: infarctus du myocarde.
Ig	: immunoglobuline.
IH	: insuffisance hépatique.
IHC	: insuffisance hépatocellulaire.
IL	: interleukine.
IM	: intra musculaire.
INR	: International Normalized Ratio.
IRA	: insuffisance rénale aiguë.
IRC	: insuffisance rénale chronique.
IRM	: imagerie par résonance magnétique.
ISI	: international Sensitivity Index.
IV	: intraveineux.
j	: jour.
Kg	: kilogramme.
KHPM	: Kininogène de haut poids moléculaire.
KTC	: cathéter central.
l	: litre.
LA	: lupus anticoagulants.
LAM	: leucémie aiguë myéloblastique.
Lc	: lymphocytes.
LEE	: limitante élastique externe.
LEI	: limitante élastique interne.
LED	: lupus érythémateux disséminé.
LES	: lupus érythémateux systémique.
LMC	: leucémie myéloïde chronique.
MAT	: microangiopathie thrombotique.
MB	: membrane basale.
MDS	: médicaments dérivés du sang.
MFP	: myélofibrose primitive.
mg	: milligramme.
min	: minute.
ml	: millilitre.
mm	: millimètre.
mm Hg	: millimètre de mercure.
MPO	: myéloperoxydase.
MTEV	: maladie thromboembolique veineuse.
NFS	: numération-formule sanguine
ng	: nanogramme.
NO	: monoxyde d'azote.
ORL	: oto-rhino-laryngologique.
PAI	: inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène.
PAN	: panartérite noueuse.

PAP	: complexes plasmine–antiplasmine.
PC	: protéine C.
PDE	: phosphodiesterase.
PDF	: produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène.
PDGF	: platelet–derived growth factor.
PET	: polyéthylène téréphtalate.
PF4	: facteur4 plaquettaire.
PFA	: Platelet Function Analyser.
PFC	: plasmas frais congelés.
PGI2	: prostacycline.
PIVKA	: Protein Induced by Vitamin K Absence.
PK	: prékallikréine.
PL	: phospholipides.
PNN	: polynucléaires neutrophiles.
PPSB	: prothrombine–proconvertine–stuart– B ou complexe prothrombique humain.
Pq	: plaquettes
PR3	: antiprotéinase 3.
PS	: protéine S.
PSL	: produits sanguins labiles.
PSS	: produits sanguins stables.
PT	: potentiel thrombotique.
PT	: purpura thrombopénique.
PTA	: plasma thromboplastin antecédent.
PTI	: purpura thrombopénique immunologique.
PTT	: purpura thrombotique thrombocytopénie.
PV	: polyglobulie de Vaquez.
RCo	: cofacteur de la ristocétine.
Rh	: rhésus.
RPCa	: résistance à la protéine C activée.
rt–PA	: activateur tissulaire du plasminogène recombinant.
SA	: semaine d’aménorrhée.
SAPL	: syndrome des antiphospholipides.
SC	: sous cutanée.
SCA	: syndrome coronarien aigue.
SHU	: syndrome hémolytique urémique.
SMP	: syndrome myéloprolifératif.
SMD	: syndrome myélodysplasique.
SMPPh–	: syndrome myéloprolifératif philadelphie–négatifs.
SN	: syndrome néphrotique.
SPM	: splénomégalie
SSA	: syndrome sec antigène A.
TAFI	: inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine.
TAP	: test d’activation plaquettaire.

TCA	: temps de céphaline avec activateur.
TCK	: temps de céphaline kaolin.
TDM	: tomodensitométrie.
TE	: thrombocytémie essentielle.
TFPI	: tissue factor pathway inhibitor.
TIH	: thrombopénie induite par l'héparine.
TOP	: temps d'occlusion plaquettaire.
TP	: taux de prothrombine.
t-PA	: Activateur tissulaire du plasminogène.
TPO	: thrombopoïétine.
TQ	: temps de Quick.
TRALI	: transfusion related acute injury.
TS	: temps de saignement.
TSH	: thyroïdostimuline.
TSP	: thrombospondine.
TT	: temps de thrombine.
TVP	: thrombose veineuse profonde.
TXA2	: thromboxane A2.
UB	: unités Bethesda.
UI	: unité internationale.
VGM	: volume globulaire moyen.
VHB	: virus de l'hépatite B.
VHC	: virus de l'hépatite C.
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine.
VPM	: volume plaquettaire moyen.
VPN	: valeur prédictive négative.
VPP	: valeur prédictive positive.
VS	: vitesse de sédimentation.
VWD	: maladie de Willebrand.
vWF	: facteur von Willebrand.
µL	: microlitre.



PLAN



INTRODUCTION	1
OBJECTIF DU TRAVAIL	3
Chapitre 1 : Equilibre hémostatique.....	5
Chapitre 2 : Hémostase primaire.....	7
I. Introduction.....	7
II. Les acteurs de l'hémostase primaire.....	7
1. La paroi vasculaire.....	7
2. Les plaquettes.....	8
3. Les protéines plasmatiques.....	9
III. Déroulement du processus de l'hémostase primaire.....	9
1. Vasoconstriction.....	10
2. L'adhésion plaquettaire.....	10
3. L'activation plaquettaire.....	10
4. Sécrétion des granules.....	10
5. Agrégation plaquettaire.....	11
Chapitre3 : La coagulation.....	12
I. Introduction.....	12
II. Cellules et facteurs impliqués.....	12
1. Eléments cellulaires.....	12
2. Les protéines de coagulation.....	12
III. Les étapes de la coagulation.....	14
1. Schéma classique et historique.....	14
2. Conception actuelle de la coagulation in vivo.....	15
IV. Régulation de la coagulation.....	18
Chapitre 4 : La fibrinolyse.....	19
I. Introduction.....	19
II. Facteurs de la fibrinolyse.....	19
1. Plasminogène et plasmine.....	19
2. Activateurs de la fibrinolyse.....	20
3. Inhibiteurs de la fibrinolyse.....	20
III. Séquences de la fibrinolyse.....	21
1. Activation du plasminogène.....	21
2. Dégradation de la fibrine par la plasmine.....	21
Chapitre 5 : Approche clinique d'un patient suspect de trouble de l'hémostase.....	23
I. Introduction.....	23
II. Motif de consultation.....	23
III. Interrogatoire du malade.....	24
1. Date d'apparition.....	25
2. Les circonstances de survenue.....	25
3. Les modalités évolutives du syndrome hémorragique.....	25
4. Affection sous-jacente.....	26
5. Le siège des hémorragies.....	26

6. Les antécédents familiaux de syndrome hémorragique.....	26
7. L'origine iatrogène de certains saignements.....	26
IV. Examen clinique du malade.....	26
1. Examen cutanéomuqueux.....	27
2. Examen des articulations.....	27
3. Hémorragies per ou postopératoires.....	28
V. Examen clinique complet.....	28
Chapitre 6 : Stratégie globale d'exploration en hémostase.....	29
I. Introduction.....	29
II. Les tests d'hémostase et leurs propriétés complémentaires.....	29
1. Les épreuves de dépistage de première ligne.....	29
2. Les analyses spécifiques appropriées.....	30
III. Principes généraux de l'exploration biologique de l'hémostase.....	31
Chapitre 7 : Prélèvement en hémostase.....	32
I. Introduction.....	32
II. Les conditions générales du prélèvement.....	32
1. Le contexte.....	32
2. Le matériel de prélèvement.....	33
3. Le choix du tube.....	33
4. Le garrot.....	34
5. Le site de ponction.....	34
6. L'ordre des tubes prélevés.....	34
7. Le remplissage :.....	35
8. L'homogénéisation :.....	35
III. Le temps de pré acheminement.....	35
IV. Les conditions de l'acheminement du prélèvement au laboratoire.....	36
V. La prise en charge du prélèvement au laboratoire.....	36
Chapitre 8 : Exploration de l'hémostase primaire.....	38
I. Introduction.....	38
II. Tests explorant l'hémostase primaire.....	38
1. La numération plaquettaire.....	38
2. Temps de saignement.....	39
3. Temps d'occlusion plaquettaire.....	40
4. Le dosage du facteur Von Willebrand.....	41
5. Autres tests.....	41
Chapitre 9 : Exploration de la coagulation plasmatique.....	43
I. Introduction.....	43
II. Les tests explorant la coagulation.....	43
1. Temps de céphaline avec activateur.....	43
2. Temps de Quick.....	44
3. Temps de thrombine et dosage du fibrinogène.....	45
4. Temps de reptilase.....	46
5. Recherche d'un anticoagulant circulant (ACC).....	46

6. Dosage spécifique des facteurs de coagulation.....	47
7. Recherche d'un déficit en F XIII.....	48
8. Recherche d'une anomalie des phospholipides procoagulants plaquettaires.....	48
9. Exploration des systèmes de régulation de la coagulation.....	48
Chapitre 10 : Exploration de la fibrinolyse.....	49
I. Introduction:.....	49
II. Tests explorant la fibrinolyse.....	49
1. Tests globaux.....	49
2. Tests analytiques.....	50
3. Tests indirects.....	50
Chapitre 11 : Bilan d'hémostase préopératoire.....	52
I. Introduction.....	52
II. L'interrogatoire et l'examen clinique.....	52
III. Bilan d'hémostase standard.....	54
1. Evaluation de risque hémorragique.....	54
IV. Les recommandations de prescription de bilan d'hémostase.....	55
1. Selon les recommandations des différentes sociétés.....	55
Chapitre 12 : Bilan de thrombophilie.....	57
I. Introduction.....	57
II. Intérêt de bilan de thrombophilie.....	57
III. Les indications du bilan de thrombophilie.....	58
IV. Le bilan de thrombophilie.....	59
Chapitre 13 : Orientation diagnostique devant un purpura.....	61
I. Introduction.....	61
II. Reconnaître le purpura.....	61
III. Diagnostic de gravité.....	62
IV. Diagnostic différentiel.....	63
V. Diagnostic étiologique.....	63
1. Interrogatoire.....	63
2. Examen clinique :.....	64
3. Examens complémentaires.....	65
4. Orientation diagnostique.....	66
Chapitre 14 : Orientation diagnostique devant une thrombopénie.....	73
I. Introduction.....	73
II. Circonstances de découverte de la thrombopénie.....	73
1. Lors d'un syndrome hémorragique.....	73
2. En l'absence de syndrome hémorragique.....	74
III. Diagnostic positif.....	74
IV. Diagnostic de gravité.....	74
1. Critères cliniques.....	74
2. Critères biologiques.....	75
V. Diagnostic étiologique.....	75
1. Interrogatoire.....	75

2. Examen clinique.....	76
3. Examens complémentaires.....	77
Chapitre 15 : Orientation diagnostique devant un allongement du temps de saignement.....	81
I. Introduction.....	81
II. Démarche diagnostique.....	81
1. Interprétation d'un allongement du temps de saignement.....	81
2. Orientations diagnostiques.....	82
Chapitre 16 : Orientation diagnostique devant un allongement du TCA.....	85
I. Introduction :.....	85
II. Démarche diagnostique.....	85
1. Éliminer les causes d'erreur.....	85
2. Interprétation d'un allongement du TCA.....	86
3. Orientation diagnostique.....	86
Chapitre 17 : Orientation diagnostique devant un allongement du TQ.....	89
I. Introduction.....	89
II. Démarche diagnostique.....	89
1. Causes d'erreur du temps de Quick et précautions à prendre.....	89
2. Interprétation de l'allongement du temps de Quick.....	90
3. Orientation diagnostique.....	90
Chapitre 18 : Thrombopénies centrales.....	93
I. Introduction.....	93
II. Les thrombopénies centrales constitutionnelles.....	93
1. Amégacaryocytose congénitale avec aplasie radiale.....	93
2. Thrombopénies congénitales à transmission autosomale dominante.....	94
3. Aplasie médullaire congénitale : maladie de Fanconi.....	94
4. Thrombopénies avec thrombopathies.....	94
III. Thrombopénies centrales acquises.....	95
1. Amégacaryocytose acquise isolée d'origine immunologique.....	95
2. Amégacaryocytose cyclique acquise isolée.....	96
3. Thrombopénies toxiques.....	96
4. Thrombopénies carencielles.....	96
5. Aplasies médullaires acquises.....	96
6. Thrombopénies des myélodysplasies.....	97
7. Thrombopénies des infiltrations médullaires.....	97
8. Thrombopénies centrales d'origine infectieuse.....	98
Chapitre 19 : Thrombopénies périphériques.....	99
I. Introduction.....	99
II. Les thrombopénies périphériques par hyperdestruction.....	99
1. Thrombopénies auto-immune.....	99
2. Thrombopénies immuno-allergiques d'origine médicamenteuse.....	102
3. Thrombopénies allo-immunes.....	103
III. Thrombopénie périphérique par hyperconsommation.....	104

1. La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)	104
2. Les infections bactériennes ou parasitaires	105
3. Les microangiopathies thrombotiques	105
4. La coagulation intra vasculaire localisée	106
5. les causes mécaniques	106
IV. Thrombopénie par trouble de répartition	106
1. Les thrombopénies des hémorragies massives	107
2. Les thrombopénies liées à l' hypersplénisme	107
3. Les thrombopénies « de dilution »	107
Chapitre 20 : Purpura thrombopénique idiopathique	108
I. Introduction	108
II. Nouvelle terminologie du PTI	108
III. Épidémiologie	109
IV. Physiopathologie	109
V. Diagnostic	109
1. Circonstances du diagnostic	109
2. Interrogatoire	110
3. Examen clinique	110
VI. Examens paracliniques	111
1. Examens de première intention	111
VII. Diagnostic différentiel	112
VIII. Évolution	113
IX. Traitement	113
1. Mesures symptomatiques	113
2. Traitements spécifiques	113
Chapitre 21 : Purpuras vasculaires (vascularite et dysglobulinémies)	115
I. Introduction	115
II. Diagnostic positif	115
1. La lésion élémentaire	115
2. Purpura vasculaire ou purpura thrombopénique	115
III. Classification des purpuras vasculaires	116
IV. Les étiologies des purpuras vasculaires	117
1. Purpuras vasculaires au cours des maladies systémiques	117
2. Purpuras liés à une vasculopathie	122
3. Purpuras vasculaires : situations particulières	124
Chapitre 22 : Microangiopathie thrombotique	125
I. Définition	125
II. Physiopathologie	125
III. Classification des microangiopathies thrombotiques	125
1. Microangiopathie thrombotique (ADAMTS13 détectable ou normale)	126
2. Microangiopathie thrombotique (ADAMTS13 effondrée)	126
IV. Présentation clinique	126
V. Examens complémentaires	127

VI. Diagnostic différentiel.....	128
VII. Traitement.....	128
Chapitre 23 : Coagulation intravasculaire disséminée.....	129
I. Définition.....	129
II. Physiopathologie.....	129
III. Etiologies.....	129
1. Infections.....	130
2. Pathologie obstétricale.....	130
3. Chirurgie lourde.....	130
4. Pathologie maligne.....	130
5. Lésions tissulaires massives.....	130
6. Hémolyses.....	130
7. Malformations vasculaires.....	130
8. Morsures de serpents.....	131
IV. Signes cliniques.....	131
1. Manifestations hémorragiques.....	131
2. Manifestations thrombotiques.....	131
V. Signes biologiques.....	132
VI. Diagnostic différentiel.....	133
VII. Traitement.....	133
1. Le traitement étiologique.....	133
2. Le traitement substitutif.....	133
3. Le traitement anticoagulant.....	133
Chapitre 24 : Thrombopathies constitutionnelles.....	134
I. Introduction.....	134
II. Les anomalies des glycoprotéines de membranes.....	134
1. La maladie de Bernard–Soulier.....	134
2. La thrombasthénie de Glanzmann.....	135
3. Le syndrome plaquettaire pseudo–Willebrand.....	135
III. Les anomalies de la sécrétion plaquettaire.....	136
1. Les thrombopathies par déficit en granules alpha : La maladie des plaquettes grises.....	136
2. Thrombopathies par déficit en granules denses.....	137
IV. Les autres thrombopathies.....	137
Chapitre 25 : Maladie de Willebrand.....	138
I. Introduction.....	138
II. Rôle physiologique du vWF.....	138
III. Présentation clinique.....	138
IV. L'approche du diagnostic biologique.....	138
1. Tests de routine.....	139
2. Tests spécifiques.....	139
V. Classification.....	139
VI. Diagnostic différentiel.....	139

VII. Traitement.....	139
1. DDAVP (1-D-amino-8d-Arginine Vasopressine).....	140
2. Traitement substitutif.....	140
3. Autres médications.....	140
Chapitre 26 : Hémophilies.....	141
I. INTRODUCTION.....	141
II. Génétique.....	141
III. Circonstances de découverte.....	142
IV. Signes cliniques.....	142
1. Hémarthroses.....	142
2. Hématomes.....	143
V. Diagnostic biologique.....	145
VI. Diagnostic différentiel.....	145
VII. Diagnostic de conductrice.....	145
VIII. Diagnostic prénatal.....	145
IX. Traitement.....	146
1. Traitement préventif.....	146
2. Traitement curatif.....	146
3. Traitement des patients avec anticoagulant circulant.....	147
4. Traitement prophylactique.....	148
5. Autres mesures thérapeutiques.....	148
X. Complications.....	149
1. Complications musculo-articulaires.....	149
2. Complications immunologiques.....	149
3. Complications infectieuses.....	149
Chapitre 27 : Déficits constitutionnels en facteurs de coagulation (en dehors de l'hémophilie).....	150
I. Introduction.....	150
II. Déficits constitutionnels en facteurs de la phase contact.....	150
1. Déficit constitutionnel en facteur XI.....	150
2. Déficits constitutionnels en facteurs XII, prékallitréine (PK), kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) :.....	151
III. Déficit constitutionnel en facteur VII.....	152
IV. Déficit constitutionnel en facteur X.....	152
V. Déficit constitutionnel en facteur V.....	153
VI. Déficit constitutionnel en facteur II.....	154
VII. Déficit constitutionnel en facteur XIII.....	154
VIII. Déficit constitutionnel en fibrinogène.....	155
1. Afibrinogénémies.....	155
2. Hypofibrinogénémies.....	156
3. Dysfibrinogénémies.....	156
IX. Déficit combiné en facteurs de coagulation.....	157
1. Déficit combiné en facteur V et en facteur VIII.....	157

2. Déficit combiné constitutionnel en facteurs vitamine K-dépendants.....	158
Chapitre 28 : Afibrinogénémie congénitale.....	159
I. Introduction.....	159
II. Pathogénie et mode de transmission.....	159
III. Prévalence.....	159
IV. Diagnostic clinique.....	159
V. Diagnostic biologique.....	160
VI. Diagnostic différentiel.....	160
VII. Traitement.....	161
Chapitre 29 : Hémophilie acquise.....	162
I. Introduction.....	162
II. Epidémiologie.....	162
III. Présentation clinique.....	163
IV. Affections associées.....	163
V. Diagnostic biologique.....	164
1. La mise en évidence d'un inhibiteur ou anticoagulant circulant (ACC) sur un test de mélange sur un TCA.....	164
2. La spécificité de cet inhibiteur vis-à-vis de l'activité coagulante du FVIII :.....	164
3. Le titrage de cet inhibiteur.....	165
VI. Traitement.....	165
1. Traitement antihémorragique.....	165
2. Traitement immunosuppresseur.....	166
Chapitre 30 : Inhibiteurs acquis de la coagulation.....	167
I. Introduction.....	167
II. Les inhibiteurs antiphospholipides (aPL).....	167
1. Les circonstances de survenue.....	167
2. Les manifestations cliniques.....	168
3. Diagnostic biologique.....	169
4. Traitement.....	170
III. Les inhibiteurs spécifiques des facteurs de la coagulation.....	170
Chapitre 31 : Fibrinogénolyse primitive.....	172
I. Introduction.....	172
II. Les manifestations cliniques.....	172
III. Diagnostic biologique.....	172
IV. Les principales étiologies.....	173
V. Traitement.....	173
Chapitre 32: Physiopathologie des thromboses veineuses.....	174
I. Introduction.....	174
II. Physiopathologie de la thrombose veineuse.....	174
1. Triade de Virchow.....	174
2. Sièges de développement du thrombus et son extension.....	176
III. Les facteurs de risque de MTEV.....	177
IV. Diagnostic de la thrombose veineuse.....	178

1. Diagnostic clinique.....	178
2. Examens paracliniques.....	180
V. Évolution et pronostic.....	182
Chapitre 33 : Anomalies de l'hémostase favorisant la thrombose.....	183
I. Introduction.....	183
II. Les thrombophilies acquises.....	183
1. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL).....	183
2. Les autres thrombophilies acquises.....	184
III. Thrombophilies héréditaires.....	185
Chapitre 34 : Thrombocytoses.....	186
I. Introduction.....	186
II. Circonstances de découverte.....	186
III. Diagnostic positif.....	187
IV. Diagnostic étiologique.....	188
1. Thrombocytoses réactionnelles ou secondaires.....	188
2. Thrombocytoses primitives.....	192
V. Évaluation du risque thrombotique et hémorragique.....	196
1. Au cours des thrombocytoses réactionnelles.....	196
2. Au cours des syndromes myéloprolifératifs.....	196
Chapitre 35 : Syndrome des antiphospholipides.....	199
I. Introduction.....	199
II. Définition et critères de diagnostic du syndrome des antiphospholipides.....	199
III. Les manifestations cliniques du syndrome des antiphospholipides.....	201
1. Les thromboses artérielles et veineuses.....	201
2. Manifestations neurologiques.....	202
3. Manifestations cardiaques.....	202
4. Manifestations dermatologiques.....	203
5. Manifestations obstétricales.....	203
6. Manifestations hématologiques.....	203
7. syndrome catastrophique des antiphospholipides.....	203
8. Autres manifestations rares.....	203
IV. Quand rechercher un syndrome des antiphospholipides?.....	204
V. Traitement.....	204
1. Prise en charge des porteurs d'antiphospholipides asymptomatiques.....	205
2. Prise en charge du syndrome des antiphospholipides thrombotique.....	205
3. Prise en charge du syndrome des antiphospholipides obstétrical.....	206
4. Prise en charge du syndrome catastrophique des antiphospholipides.....	207
Chapitre 36 : Hémostase et grossesse.....	208
I. Introduction.....	208
II. Les modifications physiologiques de l'hémostase durant la grossesse et le post-partum.....	208
1. Le déséquilibre progressif de l'hémostase au cours de la grossesse.....	209
2. Le risque thrombotique maximal au cours du post-partum.....	212

III. Les pathologies spécifiques de la grossesse.....	213
1. La prééclampsie.....	213
2. Le HELLP syndrome.....	213
3. Le purpura thrombotique thrombocytopénique.....	214
IV. Les pathologies à risque hémorragique.....	214
1. Les pathologies constitutionnelles :.....	214
2. Les pathologies acquises.....	215
V. Les pathologies à risque thrombotique.....	217
1. La thrombophilie héréditaire.....	217
2. La thrombophilie acquise.....	218
Chapitre 37 : Hémostase néonatale.....	219
I. Introduction.....	219
II. Les particularités de l'hémostase néonatale.....	219
1. L'hémostase primaire.....	219
2. La coagulation.....	220
3. La fibrinolyse.....	222
4. Cas particulier du nouveau-né prématuré.....	222
III. L'hémostase du nouveau-né et les conséquences sur les tests d'hémostase.....	223
IV. Les pathologies hémorragiques néonatales.....	223
1. Les pathologies de l'hémostase primaire.....	224
2. Les coagulopathies constitutionnelles et acquises.....	225
V. Les thromboses néonatales.....	228
Chapitre 38 : Hémostase et insuffisance hépatocellulaire.....	229
I. Introduction.....	229
II. Les troubles de l'hémostase au cours d'une insuffisance hépatocellulaire.....	230
1. Les anomalies de l'hémostase primaire : anomalies plaquettaires.....	230
2. Les anomalies de la coagulation.....	231
3. Les anomalies du système fibrinolytique.....	233
4. La Coagulation intra vasculaire disséminée.....	234
Chapitre 39 : Hémostase et maladies rénales.....	235
I. Introduction.....	235
II. Les troubles de l'hémostase et l'insuffisance rénale.....	235
1. L'insuffisance rénale chronique.....	235
2. L'insuffisance rénale aiguë (IRA).....	240
III. Les troubles de l'hémostase et le syndrome néphrotique.....	240
1. Anomalies de l'hémostase primaire.....	241
2. Anomalies des facteurs de la coagulation.....	241
3. Anomalies des inhibiteurs de la coagulation.....	242
4. Anomalies du système fibrinolytique.....	242
5. Hyperviscosité sanguine.....	224
Chapitre 40 : Les antiagrégants plaquettaires.....	243
I. Introduction.....	243
II. Aspirine.....	243

1. Mode d'action et pharmacodynamie.....	243
2. Indications.....	244
3. Posologies et modes d'administration.....	244
4. Effets indésirables essentiels.....	245
5. Principales contre-indications.....	245
6. Situations à risque hémorragique et aspirine.....	246
III. Antagonistes des récepteurs P2Y12.....	246
1. La ticlopidine.....	247
2. Le clopidogrel.....	247
3. Nouveaux antiagrégants plaquettaires: prasugrel et ticagrelor.....	249
IV. Inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa.....	251
1. Mode d'action.....	251
2. Indications.....	251
3. Effets indésirables essentiels.....	252
4. Principales contre-indications.....	252
5. Surveillance.....	252
V. Autres antiagrégants.....	253
Chapitre 41 : Les héparines.....	254
I. Introduction.....	254
II. Héparines non fractionnées.....	254
1. Mode d'action et pharmacodynamie.....	255
2. Indications.....	255
3. Posologies et modes d'administration.....	257
4. Effets indésirables et complications.....	258
5. Principales contres indications.....	259
6. Grossesse et allaitement.....	260
7. Surveillance.....	260
III. Héparines de bas poids moléculaire.....	261
1. Mode d'action et pharmacodynamie.....	262
2. Indications.....	263
3. Posologies.....	263
4. Effets indésirables et complications.....	265
5. Principales contre-indications.....	266
6. Grossesse et allaitement.....	266
7. Surveillance.....	266
IV. Fondaparinux.....	267
1. Mode d'action et pharmacodynamie.....	267
2. Indications.....	268
3. Posologies.....	268
4. Effets indésirables et complications.....	268
5. Principales contre-indications.....	268
6. Grossesse et allaitement.....	269
7. Surveillance.....	269

Chapitre 42 : Thrombopénie induite par l'héparine.....	270
I. Introduction.....	270
II. Définition et classification.....	270
1. La thrombopénie de type I.....	270
2. La thrombopénie de type II.....	270
III. Physiopathologie.....	271
IV. Épidémiologie.....	271
V. Manifestations clinique.....	272
1. Thromboses veineuses.....	272
2. Thromboses artérielles.....	273
3. Les manifestations hémorragiques.....	273
4. L'atteinte cutanée.....	273
5. Les réactions systémiques.....	274
VI. Diagnostic positif.....	274
1. Probabilité clinique de TIH.....	275
2. Diagnostic biologique.....	275
3. La stratégie diagnostique.....	277
VII. Traitement.....	278
1. Traitement préventif.....	278
2. Traitement curatif.....	279
Chapitre 43: Les antivitamines K.....	282
I. Introduction.....	282
II. Mode d'action et pharmacodynamie.....	282
III. Indications.....	284
IV. Posologies.....	285
V. Effets indésirables et complications.....	285
1. Accidents hémorragiques.....	286
2. Nécrose cutanée.....	286
3. Autres effets indésirables.....	287
VI. Principales contre indications.....	287
VII. Grossesse et allaitement.....	288
VIII. Surveillance.....	288
IX. Relais héparine-AVK.....	291
Chapitre 44 : Les thrombolytiques.....	292
I. Introduction.....	292
II. Mode d'action et pharmacodynamie.....	292
1. Les thrombolytiques de première génération ou les protéines extractives.....	293
2. Les thrombolytiques de deuxième génération ou les t-PA recombinants.....	293
3. Les thrombolytiques de troisième génération ou les dérivés du t-PA.....	293
III. Indications.....	294
IV. Posologies.....	295
V. Traitements adjuvants.....	295
VI. Effets indésirables et complications.....	296

1. Risque hémorragique.....	296
2. Réaction d'hypersensibilité.....	296
VII. Principales contre indications.....	297
VIII. Surveillance.....	297
1. Surveillance clinique d'un traitement thrombolytique.....	297
2. Surveillance biologique d'un traitement thrombolytique.....	298
Chapitre 45: Traitement antihémorragique.....	299
I. Introduction.....	299
II. Desmopressine.....	299
1. Mode d'action.....	299
2. Indications.....	299
3. Posologie et modes d'administration.....	300
4. Les précautions d'emploi.....	301
5. Effets indésirables et complications.....	301
6. Principales contre indications.....	302
III. Traitement antifibrinolytiques.....	302
1. Mode d'action.....	302
2. Indications.....	302
3. Posologie et modes d'administration.....	302
4. Les précautions d'emploi.....	303
5. Effets secondaires et complications.....	303
6. Principales contre-indications.....	303
IV. Vitamine K1.....	303
V. Produits sanguins labiles (PSL).....	304
1. Concentrés plaquettaires (CP).....	304
2. Plasmas thérapeutiques : plasmas frais congelés (PFC).....	306
3. Les complications de la transfusion des PSL.....	307
VI. Produits sanguins stables (PSS) ou « médicaments dérivés du sang » (MDS).....	308
1. Facteur VIII antihémophilique A.....	308
2. Facteur IX antihémophilique B.....	308
3. Concentrés de facteur Willebrand.....	309
4. Facteur VII activé recombinant.....	310
5. Facteur XI humain.....	311
6. Facteur XIII humain.....	312
7. Fibrinogène humain.....	312
8. Complexe prothrombique activé.....	312
9. Complexe prothrombique humain.....	313
VII. Hémostatiques divers.....	314
1. Étamsylate.....	314
2. Reptilase.....	314
3. Hémostatiques à usage local.....	314
Chapitre 46 : Traitement par vitamine K.....	316
I. Introduction.....	316

II. Mode d'action et rôle de la vitamine K dans la synthèse des facteurs de la coagulation.....	316
III. La vitamine K1 médicament.....	317
1. Pharmacodynamie.....	317
2. Indications.....	318
3. Posologies.....	319
4. Effets indésirables.....	321
Chapitre 47: Nouveaux antithrombotiques veineux.....	322
I. Introduction.....	322
II. Inhibiteurs du facteur Xa.....	322
1. Inhibiteurs indirects du facteur Xa.....	322
2. Inhibiteurs directs du facteur Xa.....	324
III. Inhibiteurs directs de la thrombine.....	327
1. Hirudine.....	327
2. Bivalirudine.....	328
3. Argatroban.....	329
4. Mélagatran et ximélagatran.....	329
5. Dabigatran.....	330
Evaluation : QCM à choix unique et à choix multiples.....	333
Evaluation : QROC.....	346
Evaluation : cas cliniques corrigés.....	349
CONCLUSION.....	354
RÉSUMÉS.....	356
BIBLIOGRAPHIE.....	360



INTRODUCTION



Les études de médecine permettent d'acquérir les connaissances scientifiques et la compétence clinique nécessaires afin d'exercer la profession de médecin.

Néanmoins, les difficultés de compréhension sont source d'échec et de découragement pour de nombreux étudiants en médecine. Ils doivent donc s'adapter à de nouvelles méthodes de travail. Des méthodes qui nécessitent une grande autonomie dans l'acquisition des savoirs. L'étudiant ne doit pas se contenter des cours, mais aller construire sa connaissance en allant piocher dans les livres les informations utiles ou par l'utilisation des moteurs de recherche et des sites internet afin de satisfaire sa curiosité.

En raison du temps limité, les étudiants en médecine présentent une difficulté à localiser des informations pertinentes et intéressantes devant un océan de pages aux contenus divers et variés.

Ainsi, Les étudiants en médecine ont besoins d'une base scientifique de structure précieuse et simple à comprendre qui leur permet d'avoir la connaissance souhaitée, de leur faciliter la compréhension et de leur servir au cours des stages hospitaliers comme guide des bonnes pratiques cliniques.

L'hémostase représente un défi pédagogique pour l'étudiant. Hémostase primaire, coagulation, réactions plaquettaire, propriétés de l'endothélium et du vaisseau, fibrinolyse et guérison de la plaie, constituent des mécanismes très efficaces mais fort complexes, les interrelations sont multiples.

Le diagnostic des maladies hémorragiques ou thrombotiques implique la connaissance de la physiologie de l'hémostase et des mécanismes de ses dérèglements. Il est à la fois fondé sur l'analyse clinique et sur les explorations biologiques.

Dans ce contexte est venue l'idée d'élaborer un guide pratique d'hémostase qui pourrait être d'une grande utilité pour les jeunes praticiens pour savoir la physiologie, la pathologie et les examens d'exploration des différentes étapes de l'hémostase ainsi avoir une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique qui est l'objectif final de tout enseignement médical.

Une structure « guide » va permettre à l'étudiant de mieux se repérer et d'avancer plus sereinement dans son travail. Les approches pratiques que va contenir ce guide sous forme de schémas ou de tableaux permettent, en condensant l'information, d'envisager tant le normal que le pathologique, sous une forme actualisée et aisée à retenir.



*OBJECTIF DU
TRAVAIL*



L'hémostase représente, dans la discipline "Hématologie", un secteur particulièrement important. L'étudiant en médecine a besoin d'un guide clair et didactique qui réussit à rendre parfaitement accessibles les notions souvent difficiles.

Ce guide est conçu pour aider et accompagner les étudiants, en leur fournissant les notions de base et les connaissances utiles dans la compréhension et l'assimilation de l'hémostase.

Ce livre représente une synthèse de l'hémostase, rédigée d'une manière pédagogique et résumée le plus facile, que nous avons répartie en plusieurs chapitres. Chaque chapitre est facilité, dans son abord, par l'insertion de nombreux schémas, figures, tableaux et arbres décisionnels.

Les thèmes abordés sont les suivants :

- La physiologie de l'hémostase.
- L'approche clinique du patient suspect de trouble de l'hémostase.
- La stratégie et les méthodes d'exploration de l'hémostase.
- Les pathologies de l'hémostase : maladies hémorragiques et maladies thrombosantes.
- Les moyens thérapeutiques.
- Les orientations diagnostiques et les arbres décisionnels.

Ce guide se termine par une série de cas cliniques, de QROC et de QCM qui permettent à l'étudiant, non seulement une auto évaluation immédiate dès la lecture des notions théoriques et pratiques exposées, mais également une révision accélérée de la discipline, particulièrement appréciable en période d'examen.

Chapitre 1 : Equilibre hémostatique

A l'état normal, le **sang** circule dans des conditions hémodynamiques variées au contact de l'endothélium des artères, des veines et de la microcirculation. Cette circulation au niveau de l'arbre vasculaire se fait à l'**état liquide** grâce à des facteurs physiologiques multiples.

Le maintien du **volume** et de la **fluidité** du sang sont d'une importance vitale pour l'équilibre physiologique. De ce fait, sous l'influence de conditions hémodynamiques locales très diverses, le système hémostatique fait interagir des composants plasmatiques, des cellules circulantes et la paroi vasculaire.

Cette « **balance hémostatique** » est physiologiquement équilibrée et régulée pour, d'une part, maintenir la fluidité sanguine et, d'autre part, arrêter localement une hémorragie.

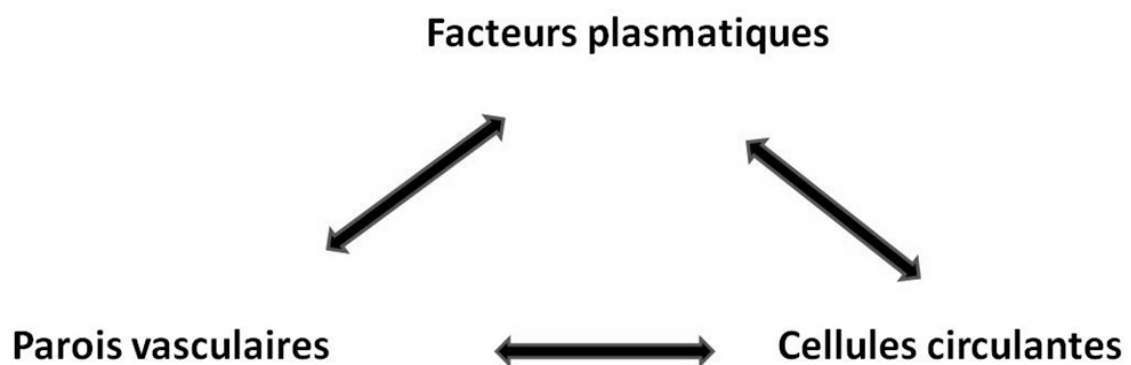


Figure 1 : Représentation schématique globale du système hémostatique.

Les anomalies localisées ou systémiques qui affectent cette balance résultent soit du défaut d'un ou plusieurs constituants soit d'une exacerbation inappropriée d'une réponse normale avec débordement des mécanismes de régulation.

En cas de lésion vasculaire, le sang doit rapidement activer les phénomènes permettant de limiter sa perte. Un **changement d'état physique du sang** le rendant sous forme de gel puis solide permet de combler la brèche vasculaire. Ce mécanisme est efficace s'il s'agit d'un petit vaisseau. Au niveau des gros vaisseaux **une hémostase mécanique** est nécessaire.

Le maintien d'un bon écoulement du sang dans les vaisseaux est essentiel à la vie. Il est donc indispensable d'avoir un système rapide et puissant, capable de détecter les brèches au niveau la paroi vasculaire et de s'activer localement pour limiter les pertes sanguines. Il est également fondamental que ce système soit finement régulé pour empêcher une activation inappropriée, excessive, ou systémique.

L'hémostase concerne ainsi l'ensemble des phénomènes qui contribuent à l'arrêt du saignement (**lutte contre l'hémorragie**) et ceux qui maintiennent le sang à l'état fluide dans les vaisseaux (**lutte contre la thrombose**). Une anomalie acquise ou congénitale portant sur un ou plusieurs facteurs de l'hémostase prédispose selon le lieu de l'anomalie à des accidents hémorragiques ou thrombotiques.

D'une autre part, les désordres de l'hémostase se retrouvent dans des situations aussi différentes qu'une hémorragie ou une thrombose. Paradoxalement ces deux états peuvent coexister chez certains malades, telle la coagulation intravasculaire disséminée.

L'hémostase a donc pour fonction de préserver l'intégrité vasculaire, c'est un processus physiologique, dynamique que l'on regroupe au travers de plusieurs mécanismes : **l'hémostase primaire** (formation d'un agrégat plaquettaire au niveau de la brèche vasculaire), la **coagulation plasmatique** (suite de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine consolidant l'agrégat plaquettaire) et la **fibrinolyse** (digestion des dépôts de fibrine après qu'elle ait rempli ses fonctions hémostatiques et permettre ainsi le maintien d'une bonne perméabilité vasculaire).

En réalité ces **phénomènes hémostatiques *in vivo* sont concomitants**, ils agissent tels « les musiciens d'un orchestre », à un moment précis, par une action spécifique.

La finalité de cet équilibre hémostatique implique que la prise en charge diagnostique et thérapeutique du malade soit méthodique. Il incombe au médecin de transposer les résultats de laboratoire à la réalité physiologique et pathologique et à la dimension du malade.

Chapitre 2 : Hémostase primaire

I. Introduction

L'hémostase primaire est la **première étape** du processus de réparation tissulaire. Elle correspond à l'ensemble des **interactions complexes** entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives du sous-endothélium lors d'une brèche vasculaire.

Ce phénomène arrête le saignement par formation d'un **caillot ou clou plaquettaire**.

II. Les acteurs de l'hémostase primaire

1. La paroi vasculaire

De l'intérieur vers l'extérieur, on distingue la couche des cellules endothéliales, le sous-endothélium, la média et l'adventice.

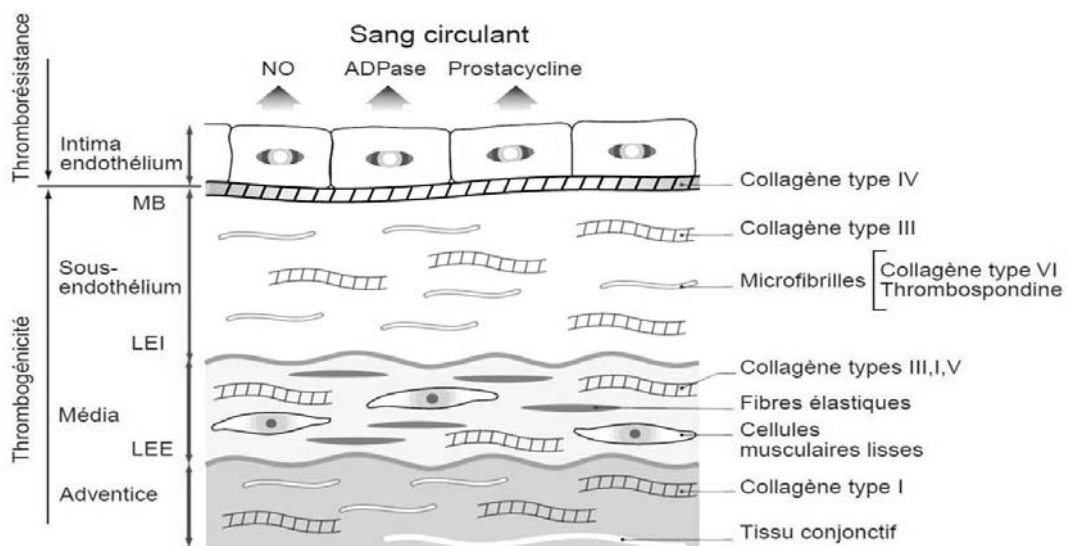


Figure 2 : Structure schématique du vaisseau.

MB : membrane basale ; LEI : limitante élastique interne ; LEE : limitante élastique externe ; NO : monoxyde d'azote. Ces structures délimitent les différentes couches de la paroi vasculaire : endothélium, sous-endothélium, média.

1.1. Endothélium

C'est une surface **non thrombogène**, c'est-à-dire empêchant la formation de caillot à sa surface. Les mécanismes de cette thromborésistance sont multiples : sécrétion par la cellule endothéliale d'une substance antiagrégante puissante (prostacycline), d'inhibiteurs de la coagulation (antithrombine III), de substances fibrinolytiques (activateur tissulaire du plasminogène) ; et par la présence à la surface de la cellule endothéliale d'héparane sulfates qui ont une action anticoagulante.

1.2. Sous-endothélium

Il est **thrombogène**. Il se compose de collagène, de thrombospondine, de fibronectine et de facteur tissulaire. C'est une surface sur laquelle les plaquettes peuvent adhérer et s'activer.

2. Les plaquettes

Les plaquettes circulent dans le sang à l'état non activé. Elles sont douées d'une membrane contenant des granules, des systèmes canaliculaires, et des protéines contractiles.

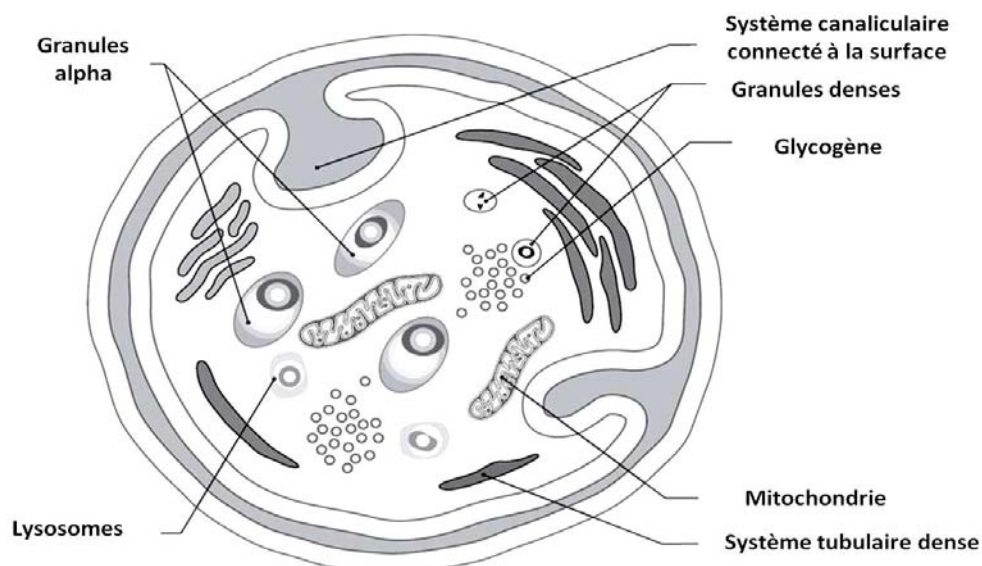


Figure 3 : Schéma de l'ultrastructure plaquettaire (en microscopie électronique).

3. Les protéines plasmatiques

3.1. Facteur de Willebrand

Il a un rôle primordial au cours de l'hémostase primaire puisqu'il permet l'**adhésion des plaquettes au sous-endothélium** via la GPIb plaquettaire, d'une autre part il joue un rôle important dans l'activation de la coagulation plasmatique puisque c'est la **protéine transporteuse du facteur VIII**.

Sa taille est **régulée par une métalloprotéase, l'ADAMTS13**, surtout en intervenant pour cliver immédiatement les formes très lourdes.

3.2. Fibrinogène

Il joue un rôle important dans l'hémostase primaire, puisque c'est le **cofacteur** qui, par fixation à la membrane plaquettaire sur les GPIIb/IIIa, permet, en présence de calcium (Ca^{++}), la **formation de ponts interplaquettaires** définissant l'agrégat.

C'est aussi le substrat final de la coagulation : sous l'action de la thrombine, il se transforme en fibrine et libère les fibrinopeptides A et B.

III. Déroulement du processus de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire se déroule en plusieurs étapes : lorsqu'un vaisseau est lésé il se contracte (**vasoconstriction**), puis les plaquettes adhèrent au sous-endothélium (**adhésion plaquettaire**), les plaquettes sont alors activées (**activation**) et sécrètent leur contenu granulaire (**sécrétion**), s'étalent sur le sous-endothélium, s'agrègent entre-elles (**agrégation**) formant un caillot plaquettaire qui sera renforcé par la formation de fibrine à la surface des plaquettes. Le caillot se rétracte ensuite, devenant imperméable.

1. Vasoconstriction

Le vaisseau lésé se contracte de façon réflexe. Cette vasoconstriction est entretenue par les amines vasopressives libérées par les plaquettes (sérotonine, adrénaline). Elle contribue à localiser les plaquettes et les protéines coagulantes au site de la lésion vasculaire.

2. L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes n'adhèrent pas aux cellules endothéliales normales car elles ont une surface non thrombogène. Quand les cellules endothéliales sont lésées et que leur protection a disparu, les composants du sous-endothélium sont exposés.

Les plaquettes adhèrent aux macromolécules du sous-endothélium notamment : le facteur von Willebrand, le collagène, la fibronectine... L'adhésion des plaquettes aux structures sous-endothéliales se fait par l'intermédiaire de différentes glycoprotéines plaquettaires.

3. L'activation plaquettaire

À la suite des phénomènes d'adhésion, la plaquette subit un processus d'activation. Elle perd son aspect discoytaire lisse, et devient échinocytaire. Elle sécrète alors une grande partie du contenu de ses granules dont le calcium et l'ADP, un agoniste plaquettaire. L'acide arachidonique est converti en thromboxane A₂ qui amplifie l'activation des plaquettes.

4. Sécrétion des granules

Elle est liée à l'élévation brutale du taux du calcium dans la cellule. Les granules sont expulsés vers l'extérieur avec tous les éléments qu'ils contiennent : l'ADP et l'épinéphrine (granules denses) activent d'autres plaquettes.

Le fibrinogène et le facteur Willebrand sécrétés par les granules alpha participent à l'agrégation, la thrombospondine stabilise le complexe formé par le fibrinogène et les GPIIb/IIIa.

5. Agrégation plaquettaire

Ce phénomène est défini par la faculté des plaquettes à s'agréger entre elles sous l'effet d'un stimulus pour former des agrégats cellulaires.

Sous l'influence de l'ADP, et du thromboxane A₂ libérés par la plaquette, du collagène présent sur le sous-endothélium, et de la thrombine générée par l'activation de la coagulation, les plaquettes s'accrochent mutuellement.

Cette agrégation fait intervenir deux cofacteurs essentiels : un facteur plasmatique, le fibrinogène, et une glycoprotéine membranaire plaquettaire, la glycoprotéine IIb/IIIa.

L'agrégation est dans un premier temps réversible. Dans une seconde phase, sous l'action de la thrombospondine et la fibronectine libérées par les granules α , les liens interplaquettaires sont consolidés donnant lieu au **clou plaquettaire**.

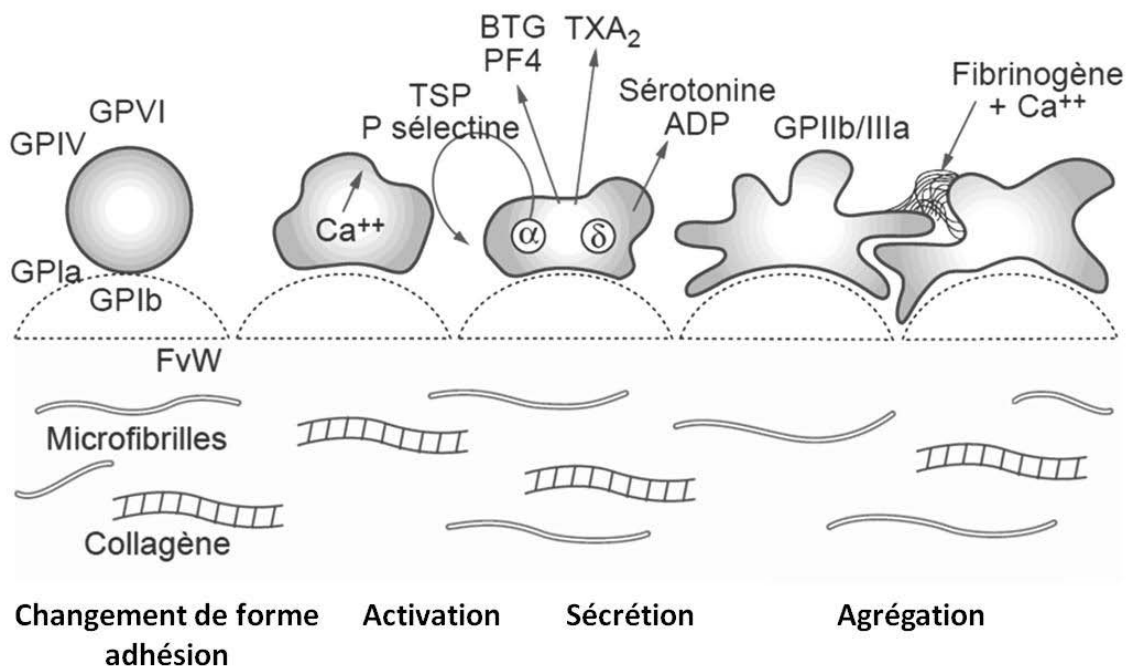


Figure 4 : Hémostase primaire.

GP : glycoprotéine, vWF : facteur von Willebrand, TSP : thrombospondine, β TG : betathromboglobuline, PF4 :facteur4 plaquettaire, TXA₂ : thromboxaneA₂, ADP : acide adénosine diphosphate.

Chapitre3 : La coagulation

I. Introduction

La coagulation plasmatique est l'ensemble des réactions enzymatiques aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine. C'est un phénomène complexe qui fait intervenir plusieurs enzymes, des cofacteurs et des surfaces phospholipidiques.

Les différentes étapes sont finement régulées par des mécanismes **d'amplification** (effet procoagulant) et **d'inhibition** (effet anticoagulant).

II. Cellules et facteurs impliqués

1. Éléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler qu'en présence de cellules ou de composants qui en sont issus. Les cellules les plus importantes dans la coagulation sont les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes et les cellules périvasculaires.

La coagulation a lieu à la surface des plaquettes activées, dont la membrane expose alors des phospholipides anioniques au niveau desquels les facteurs de la coagulation vont pouvoir se fixer.

2. Les protéines de coagulation

Elles incluent **les facteurs de coagulation** et **les inhibiteurs physiologiques de la coagulation**. Une protéine membranaire présente dans la tunique externe du vaisseau, le **facteur tissulaire**, est **l'élément déclenchant le processus de coagulation** quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang.

2.1. Les facteurs de coagulation

Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des noms qui leur sont propres, mais sont pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains ; exemple : prothrombine = facteur II. Une fois activés, les facteurs de coagulation portent leur nom suivi du suffixe « a » ; exemple : facteur Xa désigne le facteur X activé.

Tableau I : Facteurs de la coagulation.

Facteurs de la coagulation			
I	Fibrinogène	IX	Facteur antihémophilique B
II	Prothrombine	X	Facteur Stuart
III	Thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire	XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
IV	Calcium	XII	Facteur Hageman
V	Proaccéléline	XIII	Facteur stabilisant la fibrine (FSF)
VII	Proconvertine	PK	Prékallikréine
VIII	Facteur antihémophilique A	KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire

2.2. Facteurs synthétisés par le foie

Tous les facteurs de la coagulation, sauf les facteurs III et IV, sont synthétisés par l'hépatocyte.

2.3. Facteurs synthétisés en présence de vitamine K

La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation : II (prothrombine), VII (proconvertine), X (Stuart), IX (antihémophilique B).

2.4. Facteurs consommés au cours de la coagulation

Un certain nombre de facteurs de la coagulation sont présents dans le plasma, mais absent du sérum après coagulation. Ce sont les facteurs I, II, V, VIII, XIII.

2.5. Facteurs contact

Ce sont les facteurs XII et XI. On les appelle ainsi pour signifier que c'est leur contact avec une paroi mouillable ou électronégative qui déclenche leur activation.

III. Les étapes de la coagulation

1. Schéma classique et historique

1.1. Voie endogène

Elle est appelée aussi voie intrinsèque puisque les protéines nécessaires à cette voie se trouvent dans le plasma.

La première étape est appelée **phase contact**. Elle fait appel à 3 facteurs : XII (Hageman), KHPM (Kininogène de haut poids moléculaire) et PK (Prékallicréine).

Elle est initiée par le contact du facteur XII avec une surface électronégative (Verre, Kaolin...). Après ce contact, il y a activation du facteur XII, formation de kallicréine et libération de peptide vasoactif (Bradykinine) à partir du KHPM.

Le facteur XIIa active alors le facteur XI. Celui-ci active le facteur IX en présence de calcium. Le facteur IXa forme un complexe avec le facteur VIIIa, en présence de calcium et une surface membranaire chargée négativement. Ce complexe va activer le facteur X.

1.2. Voie exogène

Le facteur tissulaire est une protéine membranaire exprimée par la plupart des tissus. Ce facteur induit l'activation du facteur VII qui va à son tour activer le facteur X.

1.3. Voie commune

Elle correspond aux réactions enzymatiques conduisant à la formation de fibrine à partir du fibrinogène.

Dans un premier temps, il y a une activation de la prothrombine en thrombine par le complexe formé par le facteur Xa, le facteur Va, le calcium et les phospholipides plaquettaires.

La thrombine convertira le fibrinogène en monomères de fibrine qui vont former le caillot de fibrine par des liaisons électrostatiques. Ce caillot reste soluble.

Le facteur XIII activé par la thrombine va agir sur le caillot pour le rendre insoluble par la transformation des liaisons entre les monomères de fibrine en liaisons covalentes.

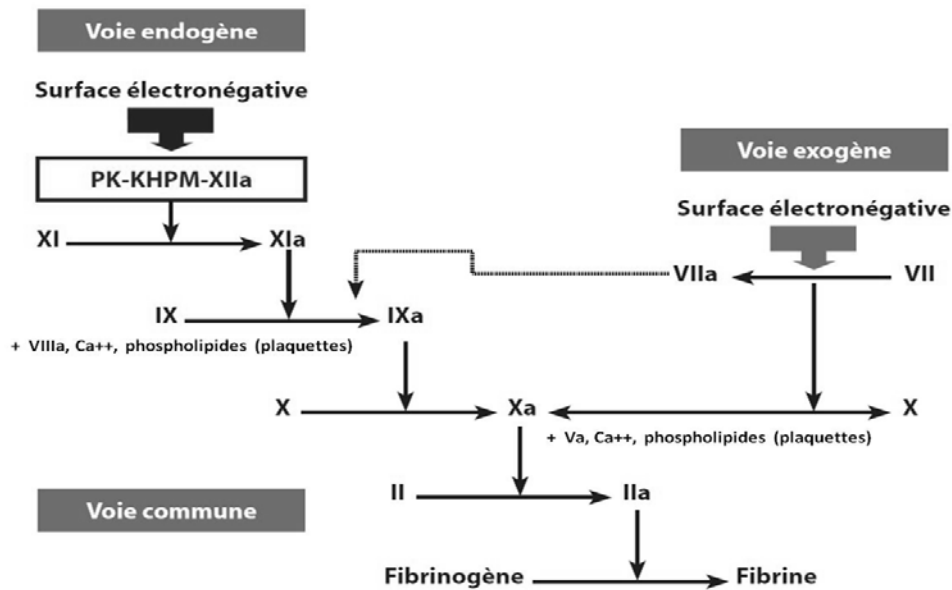


Figure 5 : Les phases de la coagulation.

Cette conception duelle de la coagulation reflète assez justement les mécanismes mis en jeu in vitro, c'est-à-dire lors de l'exploration de la coagulation au laboratoire. C'est donc en se fondant sur ce schéma qu'on raisonne pour interpréter les tests de coagulation usuels en clinique : temps de céphaline+activateur, temps de Quick. En revanche, ce concept de deux voies ne correspond pas réellement à ce qui survient in vivo au décours d'une lésion vasculaire.

2. Conception actuelle de la coagulation in vivo

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation in vivo est l'expression à la surface des cellules d'une protéine membranaire, appelée « facteur tissulaire » (FT). Certaines cellules, en contact permanent avec le flux sanguin, n'expriment le FT que lorsqu'elles sont activées : c'est le cas des monocytes et des cellules endothéliales.

D'autres l'expriment de façon constitutive et donc permanente : ce sont des cellules périvasculaires (fibroblastes, myocytes, cellules mésenchymateuses) qui ne sont pas en contact avec le flux sanguin en l'absence de continuité vasculaire.

Le FT fixe le FVII circulant, qu'il soit inactif (FVII) ou actif (FVIIa). Il est admis en effet qu'il existe à l'état basal dans le plasma de tout sujet sain une toute petite quantité de FVII déjà activé. Celui-ci en présence de FT, clive le FVII complexé au FT, et cette action déclenche la coagulation d'autant plus efficacement qu'une grande quantité de complexes FT/FVIIa est formée rapidement.

Dès lors, la cascade de réactions enzymatiques de la coagulation déclenchée par le FT aboutit à la formation d'une enzyme, la thrombine, qui transforme le fibrinogène soluble en réseau de fibrine insoluble. La génération de thrombine provient tout d'abord d'une voie directe initiée par le complexe FT/FVIIa, puis d'une amplification et de propagation.

2.1. Voie directe d'initiation FT/FVIIa-dépendante

Dans ce cas, l'activation du FX est assurée directement par le FT/FVIIa, après formation d'un complexe ternaire FT/FVIIa/FX. Le FXa est ensuite inclus dans un complexe appelé « prothrombinase » qui comprend, outre le FXa, le FVa, des phospholipides cellulaires (qui peut être issus des plaquettes et sont alors appelés « facteur 3 plaquettaire ») et du calcium. Le complexe prothrombinase active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa).

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids de fibrinogène.

Cette voie « directe » est rapidement mise en jeu au décours d'une brèche vasculaire. Elle conduit souvent à une génération de thrombine insuffisante avec la mise en place d'un caillot hémostatique peu solide, et une seconde voie d'activation est donc nécessaire. Les premières traces de thrombine générée par la voie directe vont activer aussi le FXI et les facteurs antihémophiliques, FVIII et FIX contribuant ainsi à **amplifier la coagulation**.

2.2. Voie d'amplification et de propagation

Le FVIIa complexé au FT active aussi le FIX en FIXa, en présence d'un cofacteur catalyseur, le FVIII préalablement activé, forme un complexe avec les phospholipides et le calcium qui active le FX en FXa. Ce complexe activateur du FX, appelé « tenase » **amplifie de façon très efficace la génération de thrombine**. Cette voie d'amplification est mise en jeu grâce aux traces de thrombine générée par la voie directe, qui active le FVIII (et donc la formation de tenase), le FV (et donc la formation de la prothrombinase) et les plaquettes, source de phospholipides procoagulants.

La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse donc sa propre génération : elle favorise non seulement l'activation du FVIII en FVIIIa, du FV en FVa, mais aussi celle du FXI en FXIa, qui peut alors activer le FIX en FIXa. Ces trois boucles de rétroactivation sont essentielles à une hémostase efficace avec la formation d'un caillot solide, comme en atteste le syndrome hémorragique constaté chez les patients déficitaires en FVIII, en FV ou en FXI.

2.3. Fibrinoformation

Elle résulte de ces deux voies d'activation. La thrombine protéolyse le fibrinogène en libérant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrine ainsi formés polymérisent spontanément et forment un premier réseau de fibrine, instable, fragile et soluble. L'activation par la thrombine du FXIII, générant du FXIIIa, permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et en particulier entre les domaines D du fibrinogène ; le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et stable, emprisonnant des globules rouges, d'où l'aspect du thrombus rouge qui termine la coagulation.

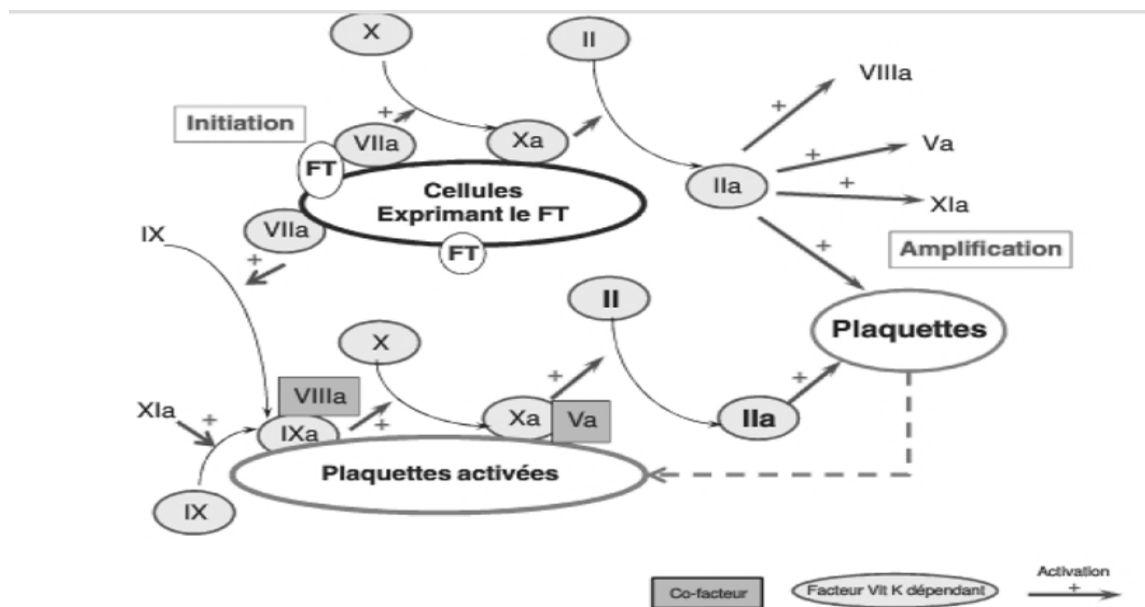


Figure 6 : Coagulation in vivo.

Les flèches pleines correspondent à des modifications biochimiques des facteurs induites par les enzymes. Les flèches en tiret représentent les cibles moléculaires des enzymes. Les flèches en pointillé correspondent à des mécanismes inhibiteurs.

IV. Régulation de la coagulation

Les facteurs de la coagulation sont présents en excès dans le sang. Étant donné le caractère autocatalytique des réactions de coagulation, l'activation des facteurs se propagerait de proche en proche s'il n'existait pas des mécanismes régulateurs puissants.

Les **inhibiteurs physiologiques de la coagulation** appartiennent à trois familles :

- Les inhibiteurs de sérine protéases ou **serpines** forment des complexes irréversibles avec leurs enzymes cibles. Elles incluent l'**antithrombine**, le **cofacteur II de l'héparine** et plus accessoirement l' **α 1 antitrypsine** et le **C1 inhibiteur**.
- Le **système de la protéine C** fait intervenir deux récepteurs membranaires (thrombomoduline et EPCR) et deux protéines plasmatiques, la **protéine C** (zymogène d'une sérine protéase) et la **protéine S** (son cofacteur). Il régule la coagulation par protéolyse.
- Le **tissue factor pathway inhibitor (TFPI)** appartient aux inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis-à-vis de leurs enzymes cibles.

Chapitre 4 : La fibrinolyse

I. Introduction

La fibrinolyse est un processus physiologique dont le rôle principal est d'éliminer in vivo les dépôts de fibrine. C'est un système de contrôle ultime de l'hémostase qui permet de détruire le caillot une fois qu'il a cessé d'être utile, et donc de restaurer la perméabilité vasculaire.

Elle fait intervenir une enzyme protéolytique : la plasmine, formée par l'activation du plasminogène, responsable de la transformation de la fibrine en fragments solubles ou produits de dégradation de fibrine (PDF) ; la modulation du système étant sous la dépendance de différents activateurs et inhibiteurs.

II. Facteurs de la fibrinolyse

1. Plasminogène et plasmine

La fibrinolyse repose sur la transformation du plasminogène, proenzyme inactive d'origine hépatique, en plasmine, qui est une enzyme protéolytique puissante.

Le plasminogène a une forte affinité pour le réseau de fibrine. La plasmine est donc formée au contact de ce réseau et détruit préférentiellement la fibrine, mais elle peut aussi dégrader le fibrinogène ou certains facteurs de coagulation.

Ceci explique la nécessité d'une régulation très précise de la fibrinolyse dont l'activation pathologique peut avoir des conséquences parfois dramatiques.

2. Activateurs de la fibrinolyse

2.1. Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)

Cet activateur joue un rôle prépondérant au niveau de la fibrinolyse intravasculaire. Le t-PA est synthétisé et libéré par les cellules endothéliales de nombreux tissus. Sa structure est faite de : deux domaines impliqués dans la liaison du t-PA à la fibrine et jouent un rôle important dans la focalisation de la fibrinolyse à la surface du caillot ; et un autre domaine porteur du site catalytique responsable de l'activation du plasminogène.

2.2. Système Pro-urokinase / Urokinase

L'urokinase est produite par les cellules rénales. Cette enzyme a été secondairement mise en évidence dans le plasma sous forme inactive ou pro-urokinase. À la différence du t-PA, la pro-urokinase ne se fixe pas à la fibrine. Elle a, en revanche, la possibilité de se fixer aux plaquettes et aux GB par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique.

2.3. Système activateur dépendant du facteur XII

Le facteur XIIa, en présence du kininogène de haut poids moléculaire, agit sur la prékallikréine pour la transformer en kallikréine ; cette dernière est capable à son tour d'activer la pro-urokinase en urokinase.

3. Inhibiteurs de la fibrinolyse

3.1. Inhibiteurs physiologiques

Nous distinguons plusieurs types d'inhibiteurs physiologiques : $\alpha 2$ -antiplasmine, $\alpha 2$ macroglobuline, inhibiteur de la C1'-estérase, lipoprotéine (a), glycoprotéine riche en histidine, inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI), inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI).

3.2. Inhibiteurs thérapeutiques

Ils correspondent à deux classes de médicaments, ceux qui se fixent sur les sites de fixation lysine du plasminogène et ceux qui inhibent la plasmine. L'acide epsilon aminocaproïque et l'acide tranéxamique.

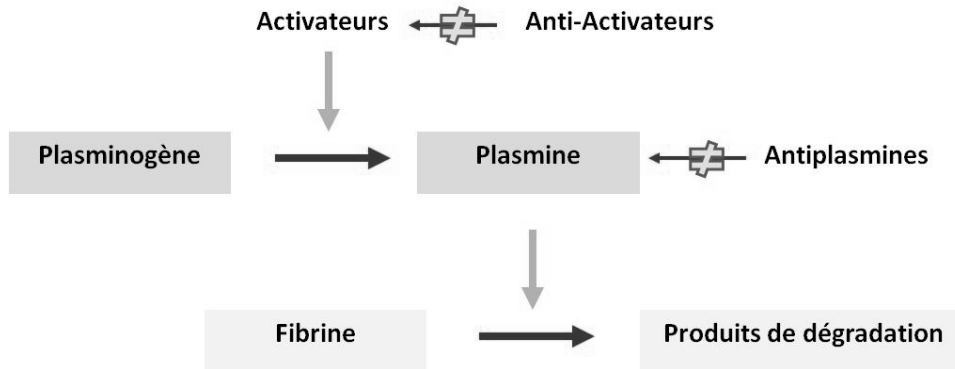


Figure7 : Schéma simplifié de la fibrinolyse.

III. Séquences de la fibrinolyse

In vivo, elle s'effectue en deux étapes :

1. Activation du plasminogène

Le plasminogène et le t-PA qui possèdent une haute affinité pour la fibrine se fixent à la surface du caillot pour former un complexe ternaire (plasminogène, t-PA, fibrine). Le t-PA ainsi fixé devient un activateur puissant du plasminogène qu'il transforme en plasmine.

2. Dégradation de la fibrine par la plasmine

La plasmine est une enzyme protéolytique dont le substrat naturel est la fibrine qu'elle dégrade en fragments solubles ou produits de dégradation de la fibrine (PDF). La protéolyse successive des différents sites de clivage présents sur les monomères de fibrine aboutit à la formation de PDF.

Dans les conditions de la thrombolyse physiologique, l'action de la plasmine est limitée au caillot de fibrine, la plasmine libérée du thrombus au cours de sa dégradation étant immédiatement fixée et inactivée par l' α_2 antiplasmine présente dans le plasma.

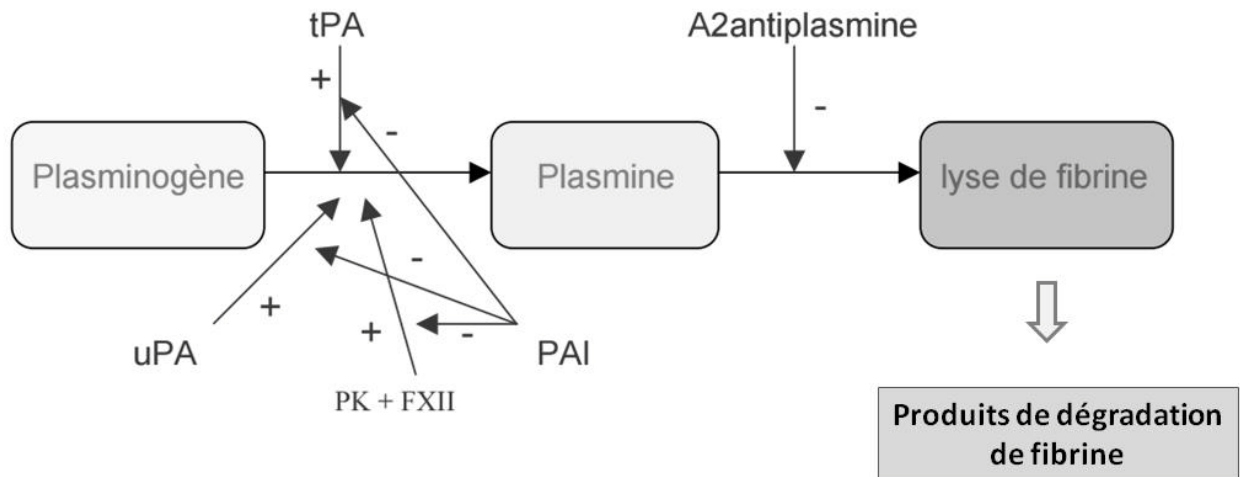


Figure 8 : Étapes de la fibrinolyse

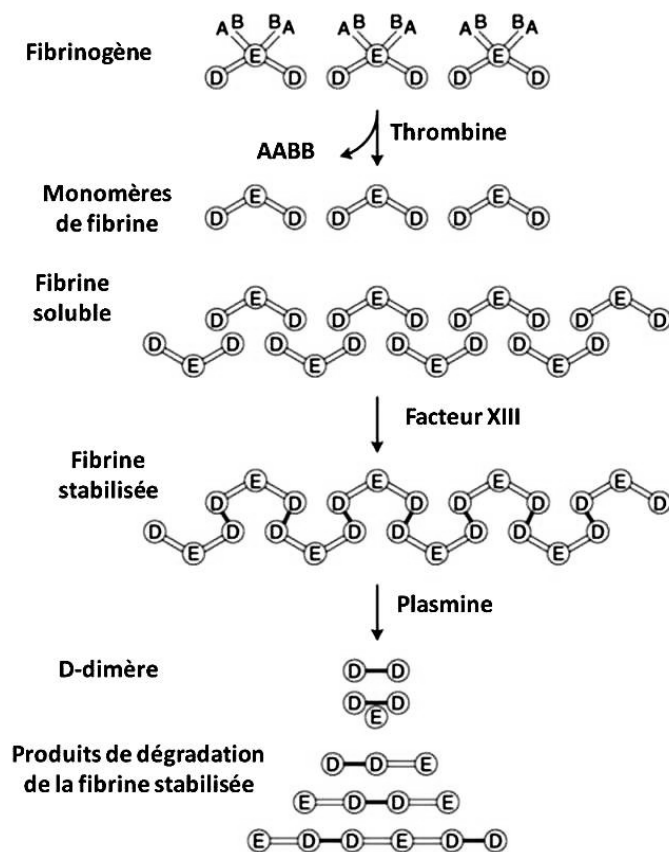


Figure 9 : Formation des D-dimères

Chapitre 5 : Approche clinique d'un patient suspect de trouble de l'hémostase

I. Introduction

L'approche clinique d'un malade suspect de trouble de l'hémostase comporte **un interrogatoire minutieux** et **un examen clinique soigneux**. C'est une étape obligatoire avant de demander un bilan d'hémostase.

Beaucoup d'affections peuvent d'emblée être évoquées avant toute exploration paraclinique.

Les manifestations cliniques des déficits de l'hémostase varient beaucoup selon la nature et la sévérité. Certains types d'hémorragies sont très caractéristiques d'un type de déficit, mais d'autres sont nettement moins spécifiques d'une déficience de l'hémostase.

Les déficits sévères sont habituellement de diagnostic clinique facile, tandis que les déficits légers peuvent être asymptomatiques ou passer inaperçus pendant de nombreuses années.

L'observation clinique doit être de ce fait **méthodique** et **centrée** sur plusieurs points précis d'évaluation, de façon à obtenir un rendement maximal. Elle doit se fonder sur une sémiologie bien intégrée à ses bases physiopathologiques.

II. Motif de consultation

Le sujet peut être examiné dans le cadre d'un bilan pré-opératoire ou parce que, à l'occasion d'une intervention précédente, il a présenté des manifestations hémorragiques considérées comme anormales.

Un autre motif de consultation fréquent est l'enquête demandée pour découvrir la cause de saignements, épistaxis, ménorragies, sans cause locale.

Le patient peut encore présenter des manifestations qui attirent l'attention sur un trouble de l'hémostase : ecchymoses provoquées pour des causes minimes et hémorragies persistantes après blessures cutanées.

Les hémarthroses sont aussi rares que spécifiques de l'hémophilie grave et elles se voient donc dans un contexte différent.

Le purpura pétéchial n'est jamais en rapport avec un trouble de la coagulation, mais doit faire rechercher une thrombocytopénie, ou une maladie du vaisseau.

III. Interrogatoire du malade

Le contexte clinique dans lequel se présente le trouble de l'hémostase peut être évident : hémopathie, insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique.

Mais l'anomalie de l'hémostase peut apparaître primitive. C'est alors que prend toute sa valeur l'interrogatoire qui va rechercher le nombre et le caractère des incidents hémorragiques antérieurs.

Ces incidents lorsqu'ils surviennent au cours d'un certain nombre de petites interventions chirurgicales, présentent une grande valeur sémiologique : amygdalectomie, adénoïdectomie, extractions dentaires.

Ces interventions qui sollicitent toutes les ressources naturelles de l'hémostase spontanée, sont souvent beaucoup plus hémorragiques, qu'une intervention de chirurgie abdominale, type appendicectomie ; où l'hémostase est chirurgicale.

Cependant, dans ces interventions, si l'acte opératoire peut bien se passer, il n'est pas rare que des hématomes puissent survenir au niveau de la plaie, ce qui entraîne inévitablement un retard de cicatrisation.

L'aspirine qui diminue les fonctions plaquettaires aggrave généralement les manifestations hémorragiques. C'est une notion qu'il faut rechercher.

Une autre étape importante de l'interrogatoire est la recherche du caractère familial du syndrome hémorragique.

Cependant, il n'est pas rare que l'anomalie de l'hémostase apparaisse isolée, parce que sa transmission peut être récessive, ou encore parce qu'elle n'a pas entraîné des signes cliniques chez les ascendants et les collatéraux ; c'est dire l'importance de l'enquête biologique systématique dans la famille d'un patient qui présente une anomalie constitutionnelle de l'hémostase.

L'interrogatoire doit être conduit donc de façon méthodique et rigoureuse sans suggestionner le patient, il permet de préciser les caractéristiques du syndrome hémorragique.

1. Date d'apparition

La précocité d'apparition et la répétition des épisodes hémorragiques au cours de la vie font suspecter **une anomalie congénitale de l'hémostase** dans sa forme sévère.

La chronologie de survenue des saignements est donc importante à préciser (période néonatale, voire anténatale, apprentissage de la marche, puberté, âge adulte...).

2. Les circonstances de survenue

- Saignement spontané, localisé ou multifocal sans cause déclenchante mémorisée, parfois récidivant.
- Saignement provoqué par un traumatisme minime (chiquenaude, pression prolongée...).
- Hémorragie per ou postopératoire (extraction dentaire, adénoïdectomie ou autre intervention chirurgicale), à la suite d'une circoncision.
- Hémorragie du post-partum ou contemporaine de l'accouchement, d'une fausse couche spontanée.

3. Les modalités évolutives du syndrome hémorragique

Elles permettent de préciser :

- Le mode de début aigu ou insidieux, immédiat ou retardé par rapport au traumatisme.
- Le caractère localisé, extensif voire récidivant de l'hémorragie.

- L'abondance de l'hémorragie (souvent surestimée par le patient et son entourage), ayant ou non nécessité le recours aux transfusions globulaires.

4. Affection sous-jacente

Etat septique, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hémopathie maligne, tumeur solide...

5. Le siège des hémorragies

Les hémorragies cutanéomuqueuses (ménométrorragies, gingivorragies, épistaxis...) orientent plus particulièrement vers **une pathologie de l'hémostase primaire**.

6. Les antécédents familiaux de syndrome hémorragique

La notion de syndrome hémorragique chez les ascendants, descendants ou collatéraux, l'existence d'une consanguinité évoquent **une pathologie congénitale**.

La constitution de l'arbre généalogique, notifiant les sujets atteints, doit être scrupuleusement réalisée.

7. L'origine iatrogène de certains saignements

Elle impose une enquête minutieuse (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, antibiothérapie au long cours, alimentation parentérale sans supplémentation vitaminique, chimiothérapie antimétabolique...).

IV. Examen clinique du malade

Au terme de l'interrogatoire, on peut parfois se faire une opinion sur l'existence ou non d'une anomalie biologique et parfois sur sa nature. Ainsi, les hémorragies cutanéomuqueuses

orientent vers **un trouble de l'hémostase primaire**, tandis que les hématomes évoquent **une anomalie de la coagulation**.

Le caractère différé d'un saignement accompagné d'une anomalie de la cicatrisation est caractéristique **d'un déficit en facteur stabilisant la fibrine** (facteur XIII) qui est exceptionnel.

L'examen clinique du malade comportera donc :

1. Examen cutanéomuqueux

Rechercher la présence d'un purpura (extravasation sanguine sous-cutanée) sous forme de :

- Pétéchies : taches pourpres, punctiformes ne s'effaçant pas à la pression, particulièrement fréquentes aux zones de frottement et zones de forte pression.
- Ecchymoses : lésions de taille variable de coloration d'abord bleue. Ces lésions passent par toutes les teintes de la biligénie. Les modifications tinctoriales sont témoins de l'ancienneté de leur apparition.

La constatation de lésions purpuriques évoque **une pathologie de l'hémostase primaire** (thrombopénie ou thrombopathie).

Rechercher les hématomes superficiels ou profonds dont la symptomatologie peut être trompeuse. Exemple : hématome de la gaine du psoas droit simulant un syndrome appendiculaire.

Rechercher l'existence de saignements au niveau des points de ponction veineuse ou autre, parfois associés à des placards ecchymotiques aux limites mal définies « en carte de géographie » évocateurs de **syndrome défibrination** (coagulation intravasculaire disséminée).

Apprécier l'aspect d'éventuelles cicatrices. La notion d'hémorragies de survenue retardée, associées à des chéloïdes évoquent **un déficit en facteur XIII**.

2. Examen des articulations

Hémarthrose à la symptomatologie bruyante : douleur, chaleur de la peau, gonflement de l'articulation... ou plus rarement : déformations articulaires liées à des hémarthroses récidivantes.

3. Hémorragies per ou postopératoires

Elles peuvent relever de plusieurs étiologies :

- Cause locale ;
- Pathologie acquise contemporaine de l'intervention (CIVD principalement) ;
- Pathologie acquise ou congénitale préexistant à l'acte opératoire.

V. Examen clinique complet

Dans tous les cas, l'examen clinique suscité sera complété par un examen général.

Appréciation de l'importance de l'hémorragie.

Signes cliniques d'anémie : décoloration des muqueuses, dyspnée, tachycardie, vertiges..., voire en cas d'hémorragie aigue : signes de collapsus qui imposent une réanimation en urgence.

Examen clinique complet : à la recherche d'une hépatosplénomégalie, d'adénopathies, de signes d'hypertension portale.

L'examen clinique doit relever également les signes de gravité qui peuvent représenter une urgence thérapeutique tel un purpura nécrotique, des bulles hémorragiques muqueuses ou une hémorragie conjonctivale. La pratique d'un fond d'œil à la recherche d'hémorragies rétiniennes doit être préconisée en cas de troubles visuels ou de signes cliniques de gravité. Ces hémorragies précèdent souvent une hémorragie cérébro-méningée de très mauvais pronostic.

Chapitre 6 : Stratégie globale d'exploration en hémostase

I. Introduction

L'enquête biologique a pour buts de confirmer l'existence d'un déficit et d'en préciser la nature et l'importance quantitative.

II. Les tests d'hémostase et leurs propriétés complémentaires

Les nombreuses méthodes d'hémostase se regroupent en trois familles de tests à vocations mutuellement complémentaires.

Les épreuves globales de dépistage évaluent un secteur ou composante de l'hémostase dans son ensemble ; elles sont utilisées en première ligne.

Les analyses spécifiques appropriées, auxquelles on a recours dans un deuxième temps, principalement afin d'expliquer les résultats anormaux d'une épreuve.

Les examens complémentaires capables de démontrer des déficits rares (souvent sévères cliniquement) qui ne peuvent pas être détectés par les épreuves utilisées en première et deuxième ligne.

1. Les épreuves de dépistage de première ligne

Ce sont des tests globaux qui évaluent un ensemble ou une chaîne de réactions. Par exemple, le temps de saignement mesure le temps de formation du clou plaquettaire dans les très petits vaisseaux, c'est-à-dire l'hémostase primaire presque au complet.

L'ampleur des composantes évaluées par ces tests « globaux » varie. Ainsi, le temps de céphaline activé évalue la voie intrinsèque de la coagulation dans sa totalité, tandis que le temps

de thrombine n'évalue que la phase de la fibrinoformation de la voie finale commune. Le décompte plaquettaire reflète globalement l'état de la production, de la destruction et de la séquestration splénique des plaquettes.

Les divers tests des batteries de dépistage préconisées pour l'hémostase primaire et pour la coagulation explorent chacun un secteur distinct des mécanismes d'hémostase, et ils se complètent mutuellement. Par ailleurs, les secteurs de l'hémostase évalués par ces tests se chevauchent. Par exemple, le temps de céphaline activé et le temps de Quick évaluent tous les deux la voie finale commune de la coagulation, et le temps de thrombine fait de même pour la portion terminale de cette voie.

L'utilité de ces tests de dépistage est considérable. Cependant deux facteurs limitent leur puissance de détection :

- Leur sensibilité aux divers déficits qu'ils sont théoriquement capables de détecter est limitée : selon les tests et les déficiences en cause, environ 50 à 75 % seulement des déficits légers peuvent être dépistés. En situation de stress de l'hémostase, un taux minimum de 30 % ou plus est nécessaire pour les deux tiers de facteurs de coagulation et d'hémostase primaire.
- Leur incapacité à détecter certains déficits rares mais parfois très graves. Cela s'explique par le fait que la réaction hémostatique déficiente lors de tels déficits ne fait pas partie intégrante de ce qu'évalue l'épreuve globale.

2. Les analyses spécifiques appropriées

Ces tests sont logiquement utilisés comme prolongement analytique d'un test de dépistage trouvé anormal au préalable. On recourt, au besoin, à toute une batterie de tests complémentaires mesurant chacun un seule (exemple, activité du facteur Willebrand) ou quelques (exemple, sécrétion-agrégation plaquettaire) fonctions spécifiques évaluées globalement par le test d'orientation qui a donné un résultat anormal.

Dans la plupart des cas, ces tests de deuxième ligne fourniront l'explication à l'anomalie signalée auparavant par le test de dépistage. Ils contribuent ainsi à évaluer quantitativement sinon semi-quantitativement la déficience (ou l'inhibition) et à en préciser parfois la physiologie et le traitement.

Par contre, il arrive qu'une observation clinique forte convaincante (par exemple d'une déficience de l'hémostase primaire) s'associe à des tests de dépistage normaux (exemple, décompte des plaquettes et temps de saignements normaux). Les tests de dépistage étant de sensibilité limitée, il faut savoir prendre en compte le poids des manifestations cliniques et poursuivre l'exploration à l'aide des analyses spécifiques appropriées (exemple, mesurer l'activité du facteur de Willebrand).

III. Principes généraux de l'exploration biologique de l'hémostase

L'observation clinique méthodique constitue dans tous les cas un préalable essentiel :

- Pour choisir judicieusement les épreuves de dépistage et les analyses spécifiques appropriées. La notion d'une diathèse hémorragique ou la constatation d'hémorragies ne doit pas faire prescrire machinalement une exploration « complète » de l'hémostase. Cela entraîne des tests inappropriés, des délais inutiles et des coûts excessifs.
- Pour poursuivre au besoin à l'aide d'analyses spécifiques ou d'examens complémentaires, lorsque l'énigme clinique se heurte à des résultats normaux des tests de dépistage.
- Pour repérer l'administration de médicaments susceptibles de causer des anomalies dans les résultats des tests : aspirine, ticlopidine, héparine dans cathéters artériels ou veineux centraux.
- Pour adapter le plan d'exploration biologique aux circonstances cliniques variées où une telle exploration est requise. On peut distinguer trois situations principales :
 1. Sujet externe ayant une diathèse hémorragique non urgente, personnelle ou familiale ;
 2. Evaluation préopératoire d'un patient ayant ou n'ayant pas une diathèse hémorragique ;
 3. Urgences hémorragiques, chirurgicales et médicales.

Chapitre 7 : Prélèvement en hémostase

I. Introduction

Les échantillons biologiques ont une vie avant leur exploration analytique, dont les épisodes conditionnent le résultat, dont la prise en compte doit être perçue et maîtrisée par le prescripteur et par le biologiste, qui nécessite une harmonisation et collaboration tout le long de la chaîne d'événements allant du patient à l'exploration de ses échantillons.

Les conditions de prélèvement, d'acheminement et de réalisation des différents tests pour le bilan d'hémostase sont particulièrement importantes pour la fiabilité des résultats. Les problèmes de prélèvement peuvent se situer à 3 niveaux : les difficultés de prélèvement, les erreurs de tube ou d'anticoagulant et les mauvaises conditions de transport.

II. Les conditions générales du prélèvement

Ces conditions doivent être respectées par le clinicien ou le biologiste pour optimiser la qualité du prélèvement :

1. Le contexte

Les meilleures conditions de prélèvement sont le matin à jeun, au repos depuis plus de 5 minutes, en position assise confortable. Un repas léger sans matière grasse est acceptable, par contre, une hyperlipémie postprandiale peut perturber certains tests. Le tabac, l'exercice physique, la caféine ou tout autre excitant sont à éviter.

Il est préférable d'éviter toute médication les jours précédents la réalisation du bilan. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens perturbent les tests explorant l'hémostase primaire. Il faut se méfier de l'automédication à l'acide acétylsalicylique souvent non signalée par le malade.

L'ambiance générale du lieu de prélèvement doit être agréable, apte à éveiller la confiance et le préleveur doit rassurer le malade. Les tests explorant la fibrinolyse peuvent en effet être perturbés si le patient est stressé.

2. Le matériel de prélèvement

Le diamètre d'aiguille est préférentiellement de 1 à 0,7 mm (19 à 22 G). Chez les enfants, les aiguilles de diamètre 23 G sont acceptables. Pour les patients avec des veines difficiles et pour les enfants, les aiguilles à ailettes type "épicrâniennes" sont utilisables à condition que la tubulure soit courte (longueur inférieure à 6 cm et volume mort inférieur à 150 µL).

Les aiguilles très fines, où le sang circule doucement, favorisent l'activation de l'hémostase et l'apparition de micro caillots.

Les aiguilles très grosses, où le sang circule violemment et génère des turbulences, favorisent l'hémolyse du prélèvement.

3. Le choix du tube

Le tube utilisé pour les tests d'hémostase sera sous vide, stérile, en verre siliconé ou PET (polyéthylène téréphtalate) "étanchéifié". Le bouchon doit être inerte. Les qualités du tube doivent être documentées et reconnus par un marquage CE. La date de péremption doit être respectée.

Les tubes en verre non siliconé activent le système contact et ne sont utilisés que pour certains tests spéciaux (test de rétraction du caillot, dosage des PDF).

L'anticoagulant de choix est le citrate de sodium 0.129 ou 0.109 M qui chélate le calcium et empêche une coagulation immédiate.

L'anticoagulant spécialisé connu sous l'acronyme de CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole) est utile au dosage des héparines non fractionnées et à l'étude des glycoprotéines membranaires des plaquettes en cytométrie de flux. Il doit être conservé à l'abri de la lumière.

4. Le garrot

Le meilleur prélèvement se fait sans garrot, mais le plus souvent, il est nécessaire de le poser, il doit être peu serré et posé peu longtemps. Il doit être, en utilisant les tubes à dépression, desserré dès que le sang afflue : laissé en place de façon trop prolongée, il favorise l'activation de l'hémostase mais aussi des modifications de résultats induits par l'hémoconcentration locale.

5. Le site de ponction

Le site de ponction doit être éloigné de toute perfusion et de toute plaie. Le réseau veineux superficiel de l'avant-bras est le site privilégié. Il faut éviter les membres lymphoedémateux.

La gestion du capital veineux impose que la répétition des prélèvements se fasse en se rapprochant des extrémités, évitant ainsi de prélever un sang veineux ayant irrigué une effraction veineuse et son caillot hémostatique.

Le site de ponction doit être désinfecté et la ponction veineuse doit être la moins traumatique possible, en réduisant la longueur du trajet sous-cutané de l'aiguille avant abord de la veine, dans le sens du flux sanguin.

6. L'ordre des tubes prélevés

L'ordre des tubes est fondamental : le tube citraté doit être prélevé en 2^{ème} position après un tube dit de « purge ». Si le bilan nécessite par ailleurs de prélever un tube sec, il est classique de prélever celui-ci en premier, assurant ainsi ce rôle de purge. Attention, seuls les tubes secs sans activateur peuvent être utilisés comme tubes de purge.

En effet, certains tubes secs contiennent des activateurs puissants de la coagulation qui peuvent contaminer facilement le tube d'hémostase si celui-ci est prélevé en deuxième position.

Si la ponction veineuse est franche et que la prescription ne comporte que des analyses courantes d'hémostase, le premier tube peut être le tube citraté (absence de tube de purge).

7. Le remplissage :

Un remplissage des tubes à plus de 90 % doit être obtenu, la limite de non-conformité ayant été fixée à moins de 80 %.

8. L'homogénéisation :

Les tubes prélevés doivent être homogénéisés : de trois à six retournements successifs lents sans induire de formation de mousse.

III. Le temps de pré acheminement

Le bon accompagnant, le tube doit être correctement rempli. Il devra comporter l'identité du malade, son âge, son numéro de dossier, l'heure du prélèvement, des renseignements sur une éventuelle affection sous jacente et les traitements reçus par le malade.

Durant le temps séparant le prélèvement de son acheminement vers le laboratoire, les tubes doivent être maintenus en position verticale pour minimiser le contact avec le bouchon, à température d'habitation ambiante (entre 18 et 22 °C).

Ce temps doit être le plus court possible, le temps idéal séparant le prélèvement de la réalisation des tests étant d'une, voire deux heures, ne devant pas dépasser 4 heures car les facteurs V et VIII sont labiles, leur taux diminue notablement 4 heures après le prélèvement. Six heures sont tolérées pour le temps de Quick (TQ).

Les tubes ne doivent pas être entreposés à basse température ni en ambiance réfrigérée. On assisterait alors à une activation plaquettaire, à une activation du facteur XII qui agit sur le facteur VII et raccourcit le TQ, y compris des patients sous anti vitamine K, à une activation de la protéine C et à une perte de l'activité facteur VIII et du facteur Willebrand.

L'impossibilité de respecter les délais décrits doit impérativement conduire à préparer le plasma dans certaines règles et à le congeler avant l'acheminement. Sinon les analyses peuvent donner des résultats d'interprétation difficile.

IV. Les conditions de l'acheminement du prélèvement au laboratoire

Un prélèvement doit être acheminé dans des conditions acceptables :

- Les tubes doivent être acheminés en position verticale, pour minimiser le contact avec le bouchon, doivent rester bouchés (sécurité, maintien du pH). La température ne doit pas subir de variation majeure, doit être comprise entre 18 et 22 °C. Le transport sur glace ou dans une glacière froide est proscrit.
- Les échantillons congelés sont acheminés sans rompre la chaîne de basse température, le système retenu devant fournir la preuve de la température d'acheminement.
- Le transport par tube pneumatique est possible, dès lors que le système ne génère pas de vibration excessive et de choc pouvant dénaturer les protéines et activer les plaquettes. Les échantillons pour l'exploration des fonctions plaquettaires ne peuvent pas être acheminés par pneumatique.

À noter, tout prélèvement doit être associé à des informations permettant au laboratoire de comprendre et intégrer les particularités du patient et de son traitement : renseignements cliniques et renseignements thérapeutiques.

V. La prise en charge du prélèvement au laboratoire

L'exploration biologique du système de l'hémostase permet de réaliser des tests de laboratoires aptes à permettre le diagnostic des maladies de l'hémostase. Ces tests doivent être réalisés dans des conditions reflétant réellement l'état du patient, sans altération d'informativité.

L'accueil des tubes par le laboratoire s'accompagne de la vérification des points de conformité pré-analytique et de l'acquittement des tubes (identification, renseignements thérapeutiques, renseignements cliniques, tube correctement rempli, homogénéisation, délai de transport au laboratoire...). Il faut aussi examiner chaque tube à la recherche d'un caillot de sang. Par ailleurs, les plasmas lipémiques ou ictériques ne doivent pas être testés sur des appareils à détection photo-optique.

L'accueil d'échantillons de plasma déjà préparés, adressés sous forme congelée par un autre laboratoire, expose à d'autres risques. La chaîne de congélation ne doit pas avoir été rompue, les aliquotes étant au mieux acheminées sur carboglace en container clos, avec vérification de persistance de carboglace à l'arrivée et d'absence de décongélation.

La préparation de l'échantillon avant l'analyse, avec centrifugation, en prenant en compte les particularités plasmatiques, doit être réalisée dans l'heure qui suit le prélèvement. Les tubes doivent également être examinés après centrifugation à la recherche d'une hémolyse ou d'un caillot. Les tests sont pratiqués dans les 4 heures.

Les plasmas ne pouvant être testés dans les conditions de validité doivent être congelés pour exploration ultérieure. Un stockage pour une durée inférieure à 2 semaines peut se réaliser à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, un stockage pour des durées supérieures (jusqu'à 6 mois) à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou moins. La congélation est faite sous faible volume (500 à 1 200 μL) dans des tubes en matériau non mouillable et à bouchons à vis, le plus rapidement possible.

Toute décongélation doit être rapide au bain-marie à $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, et non à température ambiante sur la paillasse ou au four microonde. Le plasma décongelé est homogénéisé et ils sont ensuite laissés 10 minutes à température ambiante pour stabilisation. Les tests sont réalisés rapidement et toute nouvelle congélation est impérativement proscrite pour les tests fonctionnels.

La plupart des tests sont réalisés à 37°C . Lorsque les tests sont pratiqués par une méthode manuelle, il convient de bien stabiliser la température du bain-marie avant de démarrer les tests et de la contrôler régulièrement lors de la réalisation des tests.

Chapitre 8 : Exploration de l'hémostase primaire

I. Introduction

En pratique, l'exploration de l'hémostase primaire se résume essentiellement à l'exploration des fonctions plaquettaire et du facteur willebrand.

II. Tests explorant l'hémostase primaire

1. La numération plaquettaire

La numération plaquettaire est réalisée sur un prélèvement sanguin veineux périphérique sur acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA).

L'automate renseigne sur le nombre de plaquettes (nombre normal : 150 000 à 400 000/mm³) et également sur la distribution des plaquettes en fonction de leur taille par la mesure du volume plaquettaire moyen (VPM). Il permet aussi d'étudier les autres lignées sanguines.

L'hémogramme permet de détecter une éventuelle thrombopénie .En plus de la découverte d'une anémie, qui peut être liée à la maladie hémorragique, l'hémogramme peut révéler une hémopathie responsable d'un saignement motivant la consultation.

Il faut savoir que chez certains individus, il peut exister une agrégation anormale des plaquettes en présence d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Par conséquence, en cas de thrombopénie, il est impératif **d'éliminer une fausse thrombopénie** par amas plaquettaires liés à l'EDTA. Ces fausses thrombopénies ne sont responsables d'aucune pathologie mais induisent des résultats erronés. Ainsi, devant toute thrombopénie, l'absence d'agrégats in vitro doit être vérifiée. La courbe de distribution plaquettaire obtenue par l'automate et l'examen du frottis permettent d'objectiver ces amas.

Actuellement, les automates permettent de la détecter. **En cas d'agrégats**, un contrôle effectué sur **tube citraté** ou **hépariné** ou **capillaire** est nécessaire et indique le taux plaquettaire réel. Un prélèvement de contrôle sur citrate permet dans de nombreux cas de compter les plaquettes. Cependant, la numération des plaquettes à la cellule de Malassez (par prélèvement capillaire) est parfois nécessaire lorsqu'il existe aussi des amas sur le prélèvement sur citrate ou en cas de VPM très élevé (les plaquettes risquant d'être comptées par l'automate comme des leucocytes et non pas des plaquettes).

L'étude des plaquettes sur **frottis sanguin** est également systématique pour mettre en évidence une éventuelle dystrophie des plaquettes et une anomalie de taille peuvent ainsi être évocatrices de certaines pathologies constitutionnelles. La recherche d'amas plaquettaire est indispensable en cas de thrombopénie pour éliminer une fausse thrombopénie induite par l'EDTA. Elle est également nécessaire d'étudier les autres lignées.

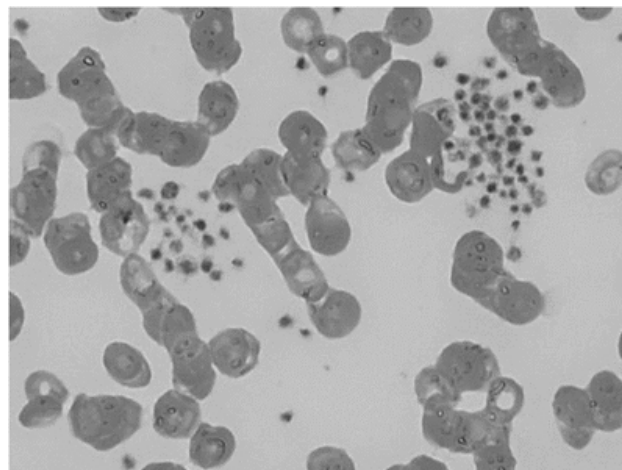


Figure 10 : Frottis sanguin montrant une agglutination des plaquettes.

2. Temps de saignement

Le temps de saignement (TS) permet une exploration globale de l'hémostase primaire in vivo, nécessaire au diagnostic étiologique des syndromes hémorragiques.

Le temps de saignement est le temps nécessaire à l'arrêt d'une hémorragie localisée au niveau d'une plaie cutanée superficielle. Il est aujourd'hui réalisé selon la **méthode d'Ivy** avec une

incision de longueur et de profondeur standardisées faite sur la face antérieure de l'avant-bras sous une pression de 40 mm Hg. Par cette technique, l'arrêt du saignement a lieu **en moins de 10 minutes**.

La méthode de Duke dans laquelle une incision est pratiquée au niveau du lobe de l'oreille doit être abandonnée du fait de sa mauvaise reproductibilité.

Le temps de saignement selon la méthode Ivy apporte un certain nombre de renseignements. Il est opérateur dépendant, il peut être perturbé par des erreurs techniques. Cependant la **sensibilité** de ce test est **insuffisante** : un temps de saignement normal ne permet pas d'exclure les formes modérées de ces maladies. De plus, la reproductibilité est médiocre, même entre des mains expérimentées.

Le temps de saignement doit être réalisé dans des conditions très rigoureuses :

- Le temps de saignement est allongé lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 100 000/mm³ et se prolonge proportionnellement à la diminution du nombre de plaquettes. Il n'a aucun intérêt lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à 100 000/mm³.
- Il faut également s'assurer que le patient ne prenne pas de médicaments pouvant interférer avec les fonctions plaquettaires (aspirine, anti-inflammatoire non stéroïdiens ...).
- Il n'est pas prédictif du risque hémorragique, il n'est plus prescrit à titre systématique dans le bilan préopératoire, mais il garde un intérêt dans le dépistage des thrombocytopathies, essentiellement constitutionnelles, mais reste utile pour le diagnostic des thrombocytopathies et de certaines formes de la maladie de Willebrand.

3. Temps d'occlusion plaquettaire

Un nouvel automate a récemment été développé, le PFA-100 (automated platelet function analyser-Siemens). Il permet la réalisation d'un temps d'occlusion plaquettaire (TOP). Il réalise une hémostase primaire artificielle in vitro où le temps de formation du clou plaquettaire sous la contrainte de forces de cisaillement élevées est mesuré en sang total citraté.

En raison de sa commodité d'utilisation, de la simplicité de sa réalisation et de son caractère non invasif, il remplace de plus en plus fréquemment le TS.

Le TOP a une très bonne sensibilité pour la détection de la plupart des types de maladie de Willebrand (> 98 %), en revanche, sa sensibilité est faible pour la détection des thrombopathies.

Le test n'est valide que si la numération plaquettaire (> 100 000/mm³) et l'hématocrite sont normaux.

Les valeurs normales sont définies dans chaque laboratoire et le test est fortement sensible à la prise d'aspirine.

4. Le dosage du facteur Von Willebrand

Cet examen est important. Il existe deux méthodes de dosage du vWF :

- **Le dosage immunologique du vWF (vWF-Ag)** : est fait par un anticorps spécifique généralement par technique ELISA. Le taux normal oscille entre **50 et 200 %**. Ces taux sont physiologiquement plus faibles chez les sujets de groupe O.
- **Le dosage de l'activité vWF** est habituellement réalisé par une mesure de **l'activité cofacteur de la ristocétine (vWF-RCo)** : il mesure la capacité de liaison du VWF à la GPIb plaquettaire induite par la ristocétine. Les valeurs normales oscillent entre **50 et 200 %**.

Ce dosage permet la distinction entre **déficit quantitatif** et **anomalie qualitative** du facteur de von willebrand.

En clinique, l'étude du «complexe Willebrand » doit comporter systématiquement un dosage du vWF-RCo, du vWF-Ag et de l'activité coagulante du FVIII dont le vWF est la molécule porteuse.

5. Autres tests

Dans certains cas, il est nécessaire, pour étudier les fonctions plaquettaires, d'avoir recours à des tests in vitro qui sont du ressort d'un laboratoire spécialisé.

5.1. L'étude de l'agrégation plaquettaire par agrégométrie photométrique

On fait appel à des techniques photométriques : l'agrégométrie, qui mesure le taux d'agrégation en plasma riche en plaquettes, sous l'effet de différents inducteurs spécifiques (ADP, collagène, ristocétine, thrombine, acide arachidonique...). Ces techniques ne sont réalisables que si le nombre de plaquettes est supérieur à 100 000/mm³.

Ces tests sont indispensables au diagnostic d'une thrombopathie.

5.2. L'étude des récepteurs membranaires plaquettaires par cytométrie en flux

C'est un outil indispensable et complémentaire de l'étude de l'agrégation plaquettaire.

La cytométrie permet l'étude quantitative et qualitative des GP de membrane sur les plaquettes grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques, elle est donc très utile pour confirmer un diagnostic de déficit en GPIIb/IIIa dans la thrombasthénie de Glanzmann ou en GPIb dans la maladie de Bernard Soulier, et ceci à partir de très petites quantités de sang.

Elle permet aussi d'étudier l'état d'activation plaquettaire par exposition de certaines GP à la surface des plaquettes activées. Lorsque ces réponses sont diminuées, elles peuvent traduire une anomalie de sécrétion ou d'activation.

5.3. L'étude de l'adhésion plaquettaire

5.4. Le dosage des produits de sécrétion des plaquettes (ATP, F4P, β -TG...)

Chapitre 9 : Exploration de la coagulation plasmatique

I. Introduction

L'exploration de la coagulation plasmatique s'inscrit dans le cadre du dépistage d'anomalies exposant au risque de saignement ou de thrombose, du suivi d'un traitement antithrombotique (héparine, antagonistes de la vitamine K) ou de l'évaluation du retentissement d'une pathologie (hépatopathies, maladies auto-immunes...).

L'exploration de la coagulation s'appuie essentiellement sur l'utilisation de tests plasmatiques explorant les étapes initiales de la coagulation et sur des tests analytiques mesurant la quantité et l'activité des molécules mises en jeu au cours de la coagulation.

II. Les tests explorant la coagulation

1. Temps de céphaline avec activateur

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, silice micronisée ou autre) et de calcium ajouté en excès.

Le temps de coagulation mesuré est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin, dont la valeur moyenne varie **entre 30 et 40 secondes** selon les réactifs utilisés. Le TCA est **allongé** lorsqu'il **dépasse de 6 à 8 secondes le temps du témoin**, mais la frontière n'est pas stricte. Le résultat peut aussi être exprimé en ratio : temps du malade/temps du témoin. Un ratio M/T inférieur à 1,2 est considéré comme normal. En revanche, en cas de ratio M/T supérieur à 1,2 ; on parle d'allongement du TCA.

Le TCA explore les facteurs de coagulation de la voie « endogène » et de la voie « commune » de la coagulation (prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et fibrinogène). Il est également sensible à la présence d'inhibiteurs acquis de la coagulation (anticoagulants circulants de type lupique, antiphospholipides) et aux traitements anticoagulants.

Il est allongé en cas de déficit quantitatif ou qualitatif en facteurs de la voie intrinsèque et la voie commune de la coagulation ou en cas d'inhibition de cette voie par des auto-anticorps ou prise de traitement anticoagulant.

Il n'explore pas les plaquettes, qui sont remplacées par la céphaline, ni les facteurs VII et XIII. Donc il n'est pas modifié en cas de thrombopénie ou de thrombopathie.

Le TCA est un examen dont la sensibilité dépend du réactif utilisé. Ainsi l'utilisation de kaolin (TCK) le rend plus sensible à un déficit isolé en facteur et moins sensible aux anticoagulants circulants (ACC) de type lupique (ACCL).

L'allongement du TCA doit être interprété en fonction du contexte clinique (notion d'antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux, existence d'une maladie associée) et des résultats des examens de coagulation effectués parallèlement (TQ, TS...). L'allongement du TCA peut être isolé ou associé à un allongement du temps de saignement ou à un allongement du TQ.

2. Temps de Quick

Le temps de Quick (TQ) est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium.

Le temps de coagulation mesuré est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 11 et 13 secondes pour la plupart des réactifs. Le TQ est allongé lorsqu'il dépasse de plus de 2 secondes le temps du témoin. Il est également exprimé en pourcentage d'activité par rapport à un pool de plasma normal, en désignant ce pourcentage

sous le nom de « **taux de prothrombine** » (TP), terme incorrecte. Le pourcentage est calculé par référence à différentes dilutions du plasma témoin qui, par définition, correspond à **100 % de la normale**. Les valeurs **inférieures à 70 %** sont considérées comme **pathologiques**.

Le TQ explore de façon globale les facteurs de coagulation de la **voie « exogène »** et de la **voie « commune » de la coagulation** (facteurs VII, X, V, II et fibrinogène). Le TQ est **allongé** en cas de **déficit quantitatif ou qualitatif en l'un ou plusieurs de ces facteurs**, en cas **d'inhibition de cette voie par des auto-anticorps** ou en cas **d traitement par les AVK**.

Dans les conditions de concentration de facteur tissulaire utilisées, le complexe facteur tissulaire-VIIa active directement le facteur X et non le facteur IX, contrairement à ce qui se passe in vivo : les facteurs IX et VIII ne sont donc pas explorés par le TQ. Le fort excès de phospholipides apporté explique également la faible sensibilité du test pour la mise en évidence de l'ACCL. Enfin la présence d'un inhibiteur de l'héparine dans le réactif rend ce test insensible aux concentrations thérapeutiques d'héparine.

Un autre mode d'expression est exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine K (AVK), c'est l'expression **l'INR** (International Normalized Ratio) qui correspond au rapport du temps de Quick du malade sur celui du témoin, élevé à la puissance ISI (International Sensitivity Index). Cet index définit la sensibilité du réactif utilisé et permet de gommer les différences inhérentes au réactif utilisé.

3. Temps de thrombine et dosage du fibrinogène

Le temps de thrombine (TT) est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, en présence de thrombine. Le TT est un indicateur de la polymérisation initiale des monomères de fibrine sous l'action de thrombine exogène (réactif).

La vitesse de coagulation est en fonction de la quantité et de la qualité du fibrinogène et de la présence ou non d'inhibiteurs de la fibrinoformation (héparine non fractionnée, produits de dégradation de la fibrine, autoanticorps inhibant la polymérisation...). Les résultats sont

exprimés en secondes, et comparés à un témoin (valeurs normales généralement comprises **entre 16 et 20 secondes**).

Une variante de ce test, utilisant des concentrations plus élevées de thrombine et une dilution du plasma à tester, permet de mesurer la concentration plasmatique de fibrinogène. La concentration de fibrinogène est normalement comprise **entre 2 et 4 g/l**.

Si le dosage du fibrinogène plasmatique est couramment réalisé en pratique clinique, le TT est réservé à l'exploration d'un TCA allongé avec une concentration de fibrinogène normale.

4. Temps de reptilase

La reptilase est une protéine de venin de serpent qui transforme le fibrinogène en fibrine mais, à la différence de la thrombine, elle est insensible à la présence d'héparine dans le plasma. Ce test permet donc d'identifier les allongements du temps de thrombine dus à la présence d'héparine dans le prélèvement.

5. Recherche d'un anticoagulant circulant (ACC)

Dans le cas d'un allongement du TQ, du TCA ou les deux, il convient de rechercher dans un premier temps des anticorps appelés « **anticoagulants circulants** » (**ACC**), qui peuvent perturber les tests de coagulation.

Leur mise en évidence repose sur un « **test de correction** » : l'examen anormal (TCA, TQ) est répété sur un mélange à parties égales de plasma du malade et de plasma normal. Si l'anomalie est due à un déficit constitutionnel ou acquis en un facteur de la coagulation, l'apport de 50 % de plasma normal suffit à corriger le déficit et le temps de coagulation redevient normal. En cas de non correction du temps de coagulation, on conclut à la présence d'un anticoagulant circulant (ACC), celui-ci bloque la coagulation du plasma normal.

L'ACC peut être dirigé :

- Soit contre un des facteurs de coagulation : le dosage spécifique du facteur en cause permet le diagnostic. Les ACC les plus fréquemment rencontrés sont des anticorps anti-facteur VIII et l'anticoagulant lupique.
- Soit contre les phospholipides procoagulants : des tests complémentaires, faisant varier la concentration de phospholipides ou la sensibilité aux phospholipides, permettent de les identifier.

6. Dosage spécifique des facteurs de coagulation

Les dosages spécifiques des facteurs de coagulation ne sont effectués qu'en cas d'allongement des tests de dépistage (TCA, TQ). Le contexte clinique et les tests globaux permettent d'orienter les tests spécifiques :

- En cas d'allongement isolé du TQ, on recherchera un déficit en facteur VII.
- En cas d'allongement isolé du TCA, on dosera les facteurs VIII, IX, XI et XII. Les déficits en facteurs XII, prékallikréine ou kininogène de haut poids moléculaires sont habituellement asymptomatiques.
- Lorsque le TQ et le TCA sont allongés, un déficit factoriel intéressant le tronc commun (Facteurs X, V, II et I) ou les 2 voies est à rechercher.

Le dosage des facteurs de coagulation se fait par méthode chromométrique, il est basé sur le pouvoir de correction par le plasma à tester du temps de coagulation d'un plasma dépourvu électivement du facteur de coagulation à doser : le temps de coagulation sera en fonction de la quantité de ce facteur dans le plasma à tester. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la normale.

Dans certains cas on a recours au dosage antigénique par méthode immunologique des facteurs de coagulation. Une différence des taux retrouvés par les méthodes fonctionnelles et antigéniques traduit un déficit qualitatif du facteur considéré.

7. Recherche d'un déficit en F XIII

Le déficit en F XIII ne modifie pas la vitesse de formation d'un caillot et ne peut donc pas être dépisté avec les tests décrits ci-dessus. Si un syndrome hémorragique reste inexpliqué, on demandera l'étude de la redissolution du caillot dans l'acide monochloracétique à 1% : un caillot non stabilisé par le FXIIIa se dissout en moins de 10 minutes.

8. Recherche d'une anomalie des phospholipides procoagulants plaquettaires

Les tests de coagulation décrits plus hauts n'explorent pas les plaquettes. Les anomalies (rares) d'exposition des phospholipides acides par les plaquettes lors de leur activation ne sont donc pas dépistées.

Si un syndrome hémorragique reste inexpliqué, on demandera une mesure de la consommation de prothrombine. Le sang est recueilli dans un tube de verre sans anticoagulant (tube sec), et laissé à 37 °C où il coagule. Au bout de 4 heures, presque toute la prothrombine (FII) est transformée en thrombine et il en reste moins de 5% dans le sérum. Si les plaquettes n'ont pas apporté assez de phospholipides procoagulants, le taux de prothrombine résiduelle est plus important.

9. Exploration des systèmes de régulation de la coagulation

L'exploration des systèmes de régulation de la coagulation est nécessaire pour dépister des facteurs de risque de thrombose.

Il n'existe actuellement pas de test satisfaisant permettant d'apprécier de façon globale le fonctionnement des inhibiteurs de la coagulation et chaque protéine inhibitrice plasmatique doit être dosée séparément : antithrombine, protéine C, protéine S...

Dans un premier temps, seul le dosage fonctionnel est réalisé. S'il est anormal, le dosage immunologique précise si l'anomalie est quantitative ou qualitative. Par ailleurs, certains polymorphismes génétiques sont associés à une augmentation du risque de thrombose et peuvent être recherchés.

Chapitre 10 : Exploration de la fibrinolyse

I. Introduction:

L'exploration de la fibrinolyse est le parent pauvre de l'hémostase en raison de : l'absence d'un test simple et automatisé de routine évaluant l'activité fibrinolytique et la rare nécessité en clinique de cette exploration.

L'exploration de la fibrinolyse sera différente selon que l'on recherche une hyperfibrinolyse qui prédispose au saignement, ou une hypofibrinolyse qui favorise la thrombose.

L'exploration comporte trois objectifs :

- La mise en évidence d'une lyse accélérée du caillot.
- L'étude du retentissement de la fibrinolyse exagérée.
- Le dosage des produits de dégradation fibrinogène/fibrine.

II. Tests explorant la fibrinolyse

1. Tests globaux

1.1. Le temps de lyse d'un caillot de sang total

C'est une méthode d'étude plus ancienne, le temps de lyse d'un caillot de sang total est normalement supérieur à 72 heures, il est très long et peu utilisé, car peu sensible. Il est inférieur à 1 heure dans les fibrinolyse suraiguës.

1.2. Le temps de lyse des euglobulines ou test de von kaulla

Il est plus sensible, consiste à évaluer l'activité fibrinolytique d'un plasma déplété en inhibiteurs de la fibrinolyse par précipitation en milieu acide. Le précipité d'euglobulines

(fibrinogène, plasminogène, t-PA, u-PA) est recalcifié, et le temps de lyse du caillot des euglobulines formé est ensuite mesuré. Il est normalement **supérieur à 3 heures**. Sa lyse ne doit pas avoir lieu en moins de 1h30. En cas d'hyperfibrinolyse le temps est plus court.

2. Tests analytiques

2.1. Dosage des facteurs de la fibrinolyse

Le dosage des différents paramètres du système fibrinolytique : le dosage des plasminogène, t-PA, u-PA, PAI1, PAI2, l'alpha2 antiplasmine, TAFI, et complexes plasmine-antiplasmine (PAP), de connaissance plus récente, sont réservés à des laboratoires spécialisés ; et ses indications sont limitées.

3. Tests indirects

3.1. Dosage de fibrinogène

La technique la plus couramment utilisée en raison de sa facilité et de sa rapidité d'exécution est celle de Clauss. Elle consiste à mesurer le temps de coagulation d'un plasma dilué additionné d'une solution de thrombine concentrée. Le temps de coagulation mesuré est inversement proportionnel à la concentration en fibrinogène.

Les valeurs normales sont comprises **entre 2 et 4 g/l**.

L'hypofibrinogénémie acquise est un très bon argument en faveur de sa dégradation in vivo, mais un taux normal de fibrinogène ne doit pas faire écarter un processus fibrinolytique, car une synthèse accrue de fibrinogène peut compenser une dégradation augmentée.

3.2. Dosage des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène sériques

L'action de la plasmine sur la fibrine entraîne la formation de PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène).

Une teneur élevée en PDF dans le sérum témoigne soit d'une activité fibrinolytique circulante liée à une décharge d'activateurs et formation de plasmine en quantité importante, soit d'une fibrinolyse localisée au niveau des thrombi, sans activité fibrinolytique circulante exagérée.

Cet examen n'est pas spécifique, puisqu'il ne différencie pas la dégradation du fibrinogène de celle de la fibrine. C'est la raison pour laquelle il a été remplacé par le dosage des D-dimères, produits de dégradation spécifiques de la fibrine.

3.3. Dosages des D-dimères

Les D-dimères sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine par la plasmine ; et sont donc le témoin d'un processus thrombotique évolutif.

Le dosage des D-dimères est utilisé dans le diagnostic d'exclusion des thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire. Ce dosage a une très bonne valeur prédictive négative : lorsque leur concentration plasmatique est basse (< 500 ng/ml), la probabilité d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire est très faible.

En revanche, la valeur prédictive positive est mauvaise car le taux augmente dans de nombreuses situations cliniques : cancer, traumatismes, âge avancé, syndrome de consommation, sepsis, grossesse, phase postopératoire....

Chapitre 11 : Bilan d'hémostase préopératoire

I. Introduction

La détection d'une anomalie congénitale ou acquise de l'hémostase avant tout geste invasif vise à prévenir les complications hémorragiques péri-interventionnelles par une prise en charge médico-chirurgicale adaptée.

La consultation préanesthésique, obligatoire avant toute intervention programmée nécessitant une anesthésie générale ou régionale, est un moment privilégié pour évaluer les capacités hémostatiques d'un patient et le risque hémorragique péri-interventionnel.

Les examens d'hémostase sont encore souvent prescrits de routine avant une intervention chirurgicale ou un geste invasif pour évaluer le risque hémorragique péri-opératoire, même lorsqu'aucune anomalie de l'hémostase n'est suspectée à l'examen clinique.

Pourtant la capacité du bilan d'hémostase à prédire le risque hémorragique péri-opératoire est mauvaise, et la réalisation d'un tel bilan ne modifie que très rarement la prise en charge des patients.

II. L'interrogatoire et l'examen clinique

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

Lors de la consultation préanesthésique et avant la prescription d'un bilan préopératoire d'hémostase, l'évaluation des capacités hémostatiques et du risque hémorragique intrinsèque au patient doit se baser essentiellement sur l'anamnèse et sur l'examen physique du patient.

L'interrogatoire orienté vers la recherche d'antécédents personnels et familiaux de diathèse hémorragique (spontanés ou provoqués), la recherche de pathologies ou de traitements

pouvant interférer avec l'hémostase ; reste un moyen simple et facile pour identifier les patients à risque hémorragique et nécessitant une exploration de l'hémostase.

La difficulté pour le praticien est maintenant de réaliser **une anamnèse pertinente et fiable**. En l'absence d'études ayant validé un questionnaire de diathèse hémorragique utilisable en consultation d'anesthésie.

Un questionnaire simple peut être proposé, sur la base des différents questionnaires existants pour le dépistage des « mild bleeding disorders ». Les items suivants devraient être recherchés, et la possibilité d'un trouble de l'hémostase pourrait être évoquée devant plus de deux des symptômes suivants :

- Tendance aux saignements prolongés/inhabituels (saignement de nez, petite coupure) ayant nécessité une consultation médicale ou un traitement spécifique ;
- Tendance aux ecchymoses et/ou hématomes importants (de plus de 2 cm sans choc) ou très importants pour un choc mineur ;
- Saignement prolongé après une extraction dentaire ;
- Saignement important après une chirurgie (notamment saignement après circoncision ou amygdalectomies) ;
- Pour les femmes : ménorragies ayant conduit à une consultation médicale ou un traitement, hémorragie du post-partum ;
- Antécédents familial de maladie hémorragique (Willebrand, hémophilie, autre).

L'interrogatoire approfondi et méticuleux du patient associé à l'examen clinique représentent **l'étape essentielle et fondamentale** de l'évaluation de la fonction hémostatique et du risque hémorragique péri-opératoire. Un bilan d'hémostase systématique ne peut pas remplacer un interrogatoire bien conduit.

III. Bilan d'hémostase standard

Le bilan d'hémostase « standard », classiquement prescrit en première intention, comprend le temps de céphaline avec activateur, le temps de Quick exprimé parfois en taux de prothrombine et la numération plaquettaire. Longtemps prescrit pour évaluer l'hémostase primaire, le temps de saignement a été petit à petit abandonné.

1. Evaluation de risque hémorragique

En ce qui concerne l'évaluation du risque hémorragique péri-interventionnel, la très grande majorité des études conclut qu'il n'existe pas de corrélation entre les anomalies des examens standards d'hémostase et les saignements péri-interventionnels, lorsque ces examens sont prescrits de manière systématique.

Les trois tests suscités n'explorent pas spécifiquement l'hémostase primaire, ce qui explique qu'un temps de saignement (TS) a longtemps été ajouté. La littérature en a démontré les limites et le peu d'intérêt réel.

Ces quatre tests ne permettent pas d'explorer l'intégralité du système hémostatique. Des valeurs normales des temps de coagulation n'éliminent pas donc toutes les anomalies de l'hémostase susceptibles d'entraîner un syndrome hémorragique per ou postopératoire, ce sont les « faux négatifs », qui rassurent à tort sur le risque hémorragique (maladie de Willebrand, déficit léger en facteur de la coagulation, thrombopathies, déficit en facteur XIII...).

Des temps de coagulation prolongés ne sont pas toujours associés à un sur-risque hémorragique et n'indiquent pas forcément une anomalie de l'hémostase à risque hémorragique : ce sont les « faux positifs » (problèmes préanalytiques, lupus anticoagulant, déficit en facteur XII, déficit en facteurs de la phase contact...).

Enfin, Le bilan d'hémostase standard n'est pas prédictif du risque hémorragique péri-interventionnel, et sa réalisation de routine avant un acte invasif n'a pas de réel impact thérapeutique puisqu'elle conduit très rarement à une modification de la prise en charge médico-chirurgicale. Il est donc inutile de prescrire des temps de coagulation standard de manière systématique avant un geste invasif quel qu'il soit.

Le type d'intervention réalisée ne doit pas influencer la réalisation d'exams systématiques pour évaluer le risque hémorragique péri-interventionnel : quel que soit le type de chirurgie réalisée, les exams d'hémostase pré-interventionnels restent **peu informatifs** et ne permettent pas de prédire le risque hémorragique péri-interventionnel.

IV. Les recommandations de prescription de bilan d'hémostase

Il ne s'agit pas toutefois de ne plus demander de bilan d'hémostase, mais de réserver ce bilan aux situations cliniques qui le nécessitent, ce qui sous-entend que le résultat a un impact thérapeutique et améliore le pronostic du patient.

1. Selon les recommandations des différentes sociétés

Il est recommandé de ne pas prescrire de façon systématique un bilan d'hémostase chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de l'hémostase, quel que soit le grade ASA, quel que soit le type d'intervention ou le type d'anesthésie envisagée (y compris les anesthésie périmédullaire) et quel que soit l'âge de ces patients à l'exclusion des enfants qui n'ont pas acquis la marche.

Il est recommandé de demander un avis spécialisé en cas d'anamnèse de diathèse hémorragique évocatrice d'un trouble de l'hémostase en vue d'une exploration complémentaire orientée. Le bilan biologique d'hémostase sera orienté en fonction de la pathologie suspectée. Ce bilan devra être réalisé suffisamment à l'avance par rapport à la date prévue de la chirurgie afin de permettre tout examen complémentaire qui serait nécessaire selon les résultats.

En cas d'anamnèse de diathèse hémorragique évocatrice d'un trouble de l'hémostase et si le bilan d'hémostase standard est normal, le patient devrait être adressé à une consultation spécialisée. En effet, des résultats normaux des TCA, TP et numération plaquettaire n'excluent pas une pathologie de l'hémostase exposant à un risque hémorragique péri-interventionnel (par exemple en cas de déficit en facteur XIII ou en cas de thrombopathies).

Un bilan d'hémostase devra être réalisé en préopératoire en cas d'hépatopathies, 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.

Chez les patients porteurs d'un trouble de l'hémostase primaire ou d'un déficit en facteurs de la coagulation, il est préférable de se référer au spécialiste en charge du patient avant tout acte invasif, de façon à effectuer le bilan préopératoire adéquat et à disposer d'un schéma de traitement (substitution en facteurs, traitements prohémostatiques) adapté au type de geste invasif envisagé.

Un bilan standard d'hémostase avant une intervention pourra également être utile pour servir de valeur de référence dans la période post-interventionnelle (par exemple, TP avant chirurgie hépatique lourde) ou selon les traitements post-interventionnels prévisibles (TCA si un traitement par héparine non fractionnée est indiqué après intervention, numération plaquettaire avant introduction d'un traitement par héparine...).

Lorsque l'anamnèse est impossible ou non contributive, des temps de coagulation peuvent être demandés, même s'ils ne permettent pas d'éliminer toutes les pathologies à risque hémorragique.

Chez l'enfant qui n'a pas acquis la marche, l'interrogatoire ne peut pas être suffisamment contributif. En effet, l'anamnèse familiale peut être non informative ou prise en défaut dans les cas d'hémophilie de novo. Il est alors recommandé de prescrire un TCA et une numération des plaquettes afin d'éliminer certaines pathologies constitutionnelles de l'hémostase (par exemple, hémophilie). Chez le nourrisson de moins d'un an, l'interprétation des tests biologiques doit tenir compte de l'immaturation physiologique de l'hémostase.

Chez l'adulte non interrogeable et lorsque l'anamnèse est impossible ou non contributive, il est recommandé de prescrire un TP, un TCA et une numération des plaquettes, un bilan de « débrouillage », afin d'éliminer certaines pathologies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase. En sachant que la normalité du bilan standard ne permet pas d'écarter toutes les pathologies à risque hémorragique.

Chapitre 12 : Bilan de thrombophilie

I. Introduction

La thrombophilie comporte deux aspects : **biologique et clinique**.

- **La thrombophilie clinique** est caractérisée par la survenue de thromboses essentiellement veineuses précoces ou récidivantes, ou de siège inhabituel, non ou mal expliquées par le contexte clinique.
- **La thrombophilie biologique** est définie comme un état d'hypercoagulabilité qui augmente le risque de thrombose.

La recherche de la thrombophilie biologique ne doit être effectuée que chez des sujets présentant une thrombophilie clinique.

Le bilan biologique réalisé chez un sujet symptomatique est destiné à évaluer le potentiel thrombotique (PT) biologique global, il doit donc comporter la recherche de tous les facteurs de risques établis (acquis et constitutionnels) dont la présence a une influence sur le risque telle qu'elle influence la prise en charge thérapeutique.

Les recherches d'anomalies doivent être réalisées en tenant compte des recommandations des sociétés savantes, à la fois en ce qui concerne les individus à explorer, les aspects temporels et les aspects techniques (préanalytiques et analytiques).

II. Intérêt de bilan de thrombophilie

Les patients porteurs d'une thrombophilie, biologiquement identifiée, ont **un risque plus important** que la moyenne de la population de développer une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ou une embolie pulmonaire (EP).

La recherche biologique de ces anomalies est utile dans certaines situations particulières pour optimiser la durée d'un traitement anticoagulant ou pour assurer une meilleure prévention en cas de situation à risque.

III. Les indications du bilan de thrombophilie

Les recommandations des sociétés savantes ont défini des critères de sélection des patients présentant une pathologie thromboembolique à explorer de telle sorte que les seuls sujets étudiés soient ceux chez qui le bilan est susceptible d'orienter les attitudes thérapeutiques de prévention primaire et secondaire.

La recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse est recommandée dans les situations suivantes :

- **La survenue du premier épisode de thrombose veineuse de façon spontanée non provoquée, sans facteurs déclenchants et à un âge précoce** : avant 60 ans dans les recommandations françaises publiées en 2009, avant 40 à 50 ans dans la littérature plus récente. Le bilan biologique de thrombophilie est demandé dans le but d'adapter éventuellement la durée du traitement et de définir les conduites à tenir pour les apparentés, car il n'y a aucune recommandation claire de traitement ou de prévention chez ces patients.
- **Le caractère insolite de la thrombose** : thrombose survenant sur des sites inhabituels (mésentérique, cérébrale, splanchnique, rénale, membre supérieur, portale...).
- **Le caractère récidivant de la thrombose** : spontanée ou provoquée, avec ou sans facteurs favorisant ou sous traitement anticoagulant et surtout si la survenue du premier épisode a été précoce.
- **Antécédent de nécrose cutanée sous AVK.**
- **Complications obstétricales inexplicables** :
 - Au moins deux pertes fœtales précoces inexplicables ;
 - Pathologie obstétricale sévère avec ischémie placentaire : éclampsie, prééclampsie sévère.
- **Antécédents familiaux de thrombose veineuse.**
- **Thromboses artérielles en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaires** : car de tels événements peuvent survenir chez des sujets porteurs de déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation.

« Le bilan biologique de thrombophilie n'est pas recommandé en population générale en dehors de ces circonstances particulières ».

IV. Le bilan de thrombophilie

La recherche d'une thrombophilie, lorsqu'elle est recommandée, doit s'intéresser à l'ensemble des anomalies responsables, car il n'existe aucune caractéristique clinique permettant de s'orienter vers telle ou telle anomalie.

Le bilan de thrombose doit comporter la recherche de tous **les facteurs biologiques de risque établis : génétiques** (déficits en antithrombine, protéine C, protéine S, FV Leiden, mutation G20210A du facteur II, dysfibrinogénémies) **et acquis** (anticorps du syndrome des antiphospholipides, syndromes myéloprolifératif, polyglobulie, thrombocytémie essentielle...).

• **Bilan de 1ère intention:**

- NFS-plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, TT ;
- Recherche de déficit en antithrombine (AT) ;
- Recherche de déficit en protéine C (PC) ;
- Recherche de déficit en protéine S (PS) ;
- Recherche de résistance à la protéine C activée (RPCa) et recherche de la mutation du facteur V Leiden: La recherche de la mutation du facteur V est demandée lorsque la résistance à la protéine C activée est diminuée ;
- Recherche de mutation G20210A du facteur II ;
- Recherche des anticorps antiphospholipides (SAPL) : anticoagulant circulant de type lupique (ACC), anticardiolipine (IgM et IgG), anti-β2 glycoprotéine 1 (IgM et IgG).

• **Bilan de 2ème intention:**

- Recherche d'une hyperhomocystéinémie ;
- Recherche d'une augmentation de facteur VIII ;
- Recherche d'une dysfibrinogénémie ;
- Recherche de la mutation V617F de JAK2 et d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

La recherche de la mutation V617F de JAK2 (dans le cadre de syndrome myéloprolifératif), d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le dosage de l'homocystéine et de facteur VIII ne sont effectués que dans **des formes cliniques particulières**.

Dans l'idéal, le bilan de dépistage est à réaliser à distance des épisodes thrombotiques, des périodes aiguës d'inflammation et d'infection, des traitements anticoagulants et des grossesses, tous ces contextes étant susceptibles d'induire des perturbations acquises transitoires qui peuvent être confondues avec les déficits congénitaux.

Le traitement à l'héparine diminue le taux de l'antithrombine III alors que les antivitamines K diminuent les taux des protéines C et S. par conséquent, Il est recommandé de faire les prélèvements avant le début du traitement anticoagulant ou à distance de l'arrêt de traitement.

La protéine S dosée peut montrer un taux diminué dans les états inflammatoires ou au cours des traitements œstrogéniques. Ce taux peut également varier au cours de la grossesse.

Lorsqu'il existe sur le premier bilan une anomalie d'un test plasmatique, en l'absence de cause d'anomalie acquise, un contrôle à distance du premier examen doit être réalisé. Pour les inhibiteurs de la coagulation, en cas de persistance de l'anomalie, le typage est réalisé à l'aide des techniques décrites.

Pour les APL, un délai de plus de trois mois entre les deux prélèvements doit être respecté.

Pour les mutations thrombogènes de FV et FII, deux déterminations sont souhaitables tout au moins en cas de présence de la mutation.

La démonstration du caractère héréditaire d'un déficit en inhibiteur nécessite la réalisation d'une enquête familiale. Les anomalies permanentes sont seules prises en compte dans les décisions thérapeutiques.

En cas d'étude familiale, l'anomalie déjà observée dans la famille est recherchée en priorité et le bilan complété éventuellement par la recherche des autres anomalies connues prédisposant aux thromboses.

Chapitre 13 : Orientation diagnostique

devant un purpura

I. Introduction

Le purpura est défini par une rougeur de la peau ou des muqueuses ne disparaissant pas à la vitropression. Il est secondaire à l'extravasation des globules rouges hors des vaisseaux dans la peau ou les muqueuses.

Ce signe clinique est important à reconnaître car, bien que fréquent et le plus souvent banal (à la suite d'un traumatisme par exemple), il peut dans certaines circonstances amener au diagnostic d'affections mettant en jeu le pronostic vital (syndrome hémorragique, purpura fulminans, vascularite systémique).

Une bonne démarche diagnostique est essentielle dans sa prise en charge.

II. Reconnaître le purpura

L'examen clinique confirme le diagnostic de purpura sur **sa persistance à la vitropression**.

Il s'agit de taches **pourpres, non effaçables à la pression**, liées à l'extravasation des hématies hors des vaisseaux dans la peau et les muqueuses, disparaissant sans séquelle.

Le purpura peut être :

- Pétéchial : macules punctiformes, rouges sombres au début le plus souvent disposés sur les membres inférieurs, c'est le tableau le plus fréquent.
- Ecchymotique : larges nappes bleues violacées.
- En vibices : sont des ecchymoses linéaires aux plis de flexion.
- Le caractère infiltré (purpura nodulaire), bulleux ou nécrotique, ou en carte de géographie, du purpura : en faveur d'une vascularite ou d'une thrombose.

La lésion élémentaire est variable et les associations sont possibles : macules, papules, plus rarement nodules. Des bulles ou des pustules peuvent survenir sur les éléments purpuriques et comporter une composante hémorragique et/ou évoluer vers des lésions nécrotiques puis ulcérées.

Quel qu'en soit le type, le purpura **prédomine sur les membres inférieurs et les régions déclives et évolue volontiers par poussées**. Les éléments prennent les teintes évolutives de la biligénie. Des lésions d'âge différent peuvent coexister. Elles disparaissent sans séquelle ou en laissant une dyschromie brunâtre en cas de récurrences multiples, ou une cicatrice blanchâtre lorsque le purpura est nécrotique.

Le purpura muqueux comporte volontiers une composante hémorragique (gingivorragie, épistaxis, hémorragie sous-conjonctivale...) et/ou bullo-érosive.

Les purpuras sont soit d'étiologie **hématologique**, secondaires à un trouble de la coagulation (thrombopathie, thrombopénie), soit d'origine **vasculaire**, secondaire à l'altération de la paroi d'un vaisseau.



Figure 11 : Types de purpura (a : purpura thrombopénique pétéchiol et ecchymotique, b : purpura vasculaire nécrotique, c : purpura fulminans).

III. Diagnostic de gravité

En urgence, l'interrogatoire et l'examen clinique doivent tout d'abord rapidement rechercher l'existence de signes de gravité pouvant évoquer un risque vital.

Les formes graves et urgentes justifiant l'hospitalisation sans délai que le médecin doit organiser sont :

- Tout purpura aigu associé à un syndrome septique ou à un état de choc ;
- Tout purpura extensif et/ou ecchymotique et/ou nécrotique et/ou acral ;
- Tout purpura avec une atteinte muqueuse et/ou des signes hémorragiques.

IV. Diagnostic différentiel

Le purpura ne doit pas être confondu avec :

- Les érythèmes, les angiomes ou les télangiectasies qui s'effacent à la vitropression.
- La maladie de Kaposi : lésions violacées ou brunâtres en règle nodulaires et volontiers associées, sur les membres inférieurs, à un œdème dur.

V. Diagnostic étiologique

Repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et la numération des plaquettes qui vont permettre d'orienter les investigations et les examens complémentaires.

1. Interrogatoire

L'interrogatoire précise :

- Les circonstances de découverte du purpura ;
- L'évolution : le caractère aigu, chronique ou récidivant ;
- Les antécédents médicaux, en particulier hématologiques ;
- Des antécédents personnels ou familiaux de maladies hématologiques ;
- Des antécédents d'hépatopathies (cirrhose) ;
- Une carence (vitamine C) ;

- Les prises médicamenteuses, en particulier de médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires ;
- Les antécédents de prise de corticoïdes (pouvant favoriser une fragilité vasculaire) ;
- Un traumatisme physique (choc, hyperpression) ;
- Des manifestations hémorragiques muqueuses (épistaxis, saignements gingivaux, bulles hémorragiques), digestives (méléna, rectorragie) ou gynécologiques (ménorragie/métrorragie).

2. Examen clinique

Au cours de l'examen clinique, le clinicien doit :

- **Préciser les caractéristiques du purpura** : le caractère infiltré (palpable) ou nécrotique des lésions oriente vers une cause vasculaire.
- **Rechercher l'association à d'autres signes cutanés ou muqueux** : exanthème, nodules cutanés, ulcération, lésion nécrotique, bulles hémorragiques. Les lésions cutanées associées orientant vers un purpura vasculaire sont les nodules sous-cutanés, les ulcérations, le livedo.
- **Rechercher des signes d'infection sévère** (fièvre élevée avec frissons, syndrome méningé) ou un syndrome viral.
- **Rechercher d'autres signes cliniques extracutanés associés au purpura** :
 - Altération de l'état général ;
 - Atteinte rénale : HTA, BU...;
 - Syndrome hématopoïétique : hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies périphériques ;
 - Signes systémiques : manifestations articulaires, respiratoires, neurologiques, phénomène de Raynaud....

3. Examens complémentaires

Le principal examen est **la numération des plaquettes**, demandée avec un hémogramme complet et un frottis sanguin, qui est un examen simple, rapide et essentiel car classant ce purpura comme **thrombopénique** (plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$) ou **non thrombopénique**. La numération des plaquettes est associée à une étude de l'hémostase en fonction du contexte.

L'utilité du **temps de saignement, en cas de purpura non thrombopénique**, permet de diagnostiquer les rares purpuras liés à une thrombopathie avec allongement du temps de saignement. Permettant ainsi de différencier entre **un purpura thrombopathique**, où le TS est allongé, **d'un purpura vasculaire**, où le TS est normal.

En cas de fièvre et de suspicion de **purpura fulminans, des prélèvements à visée bactériologique** (hémocultures, biopsie cutanée, ponction lombaire en cas de suspicion de méningite) sont réalisés en urgence mais ne retardent pas le traitement antibiotique à débiter immédiatement. Une échographie cardiaque recherche une endocardite en cas de souffle cardiaque.

En cas de saignement cutanéomuqueux, digestif ou gynécologique, **une étude de l'hémostase est demandée en urgence : taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), international normalized ratio (INR)**, ainsi qu'un groupe sanguin avec recherche d'agglutinines irrégulières. Ces examens seront complétés en fonction du contexte (en cas de suspicion de coagulation intra vasculaire disséminée : par un dosage des D-dimères, du taux de fibrinogène et des facteurs de la coagulation). **Un examen du fond d'œil** recherche **en cas de thrombopénie sévère** des hémorragies rétinienne qui représentent un signe de gravité.

En cas de **purpura infiltré** témoignant **d'une vascularite** ou **d'une thrombose**, **une biopsie cutanée** est réalisée pour un examen histologique afin de confirmer la vascularite (ou la thrombose vasculaire, par une cryoglobulinémie par exemple) et préciser la taille des vaisseaux atteints. Une deuxième biopsie cutanée sur une lésion récente est réalisée pour une

immunofluorescence directe pour rechercher des dépôts d'immunoglobuline A (IgA) sur la paroi des vaisseaux en faveur d'un purpura rhumatoïde.

Il est important de **rechercher une atteinte d'autres organes**, en particulier rénale. Un examen clinique complet oriente les autres examens en cas d'autres atteintes viscérales telles qu'une neuropathie périphérique, une atteinte digestive ou articulaire.

D'autres examens complémentaires seront demandés en fonction de l'orientation diagnostique : myélogramme, biopsie ostéomédullaire, électrophorèse des protéines, anticorps antiphospholipides, anticorps antinucléaires....

4. Orientation diagnostique

4.1. Orientation diagnostique en situation d'urgence

a. **Purpura fulminante**

Au syndrome septicémique peut s'associer un état de choc ou des troubles de la conscience. Le purpura, **ecchymotique et nécrotique, plus ou moins extensif, en particulier aux membres inférieurs**, peut s'associer à des pustules. Toutefois, dans certains cas, notamment chez l'enfant, le purpura aigu est limité à des pétéchies d'apparition rapide et à un syndrome infectieux trompeur (peu de fièvre, parfois hypothermie). Les lésions cutanées peuvent être initialement très discrètes et doivent donc être systématiquement recherchées.

Le syndrome méningé peut même passer inaperçu.

Le germe en cause est en général le méningocoque. Plus exceptionnellement, ce tableau peut s'observer lors de méningites ou de septicémies à *Hæmophilus*, staphylocoque ou streptocoque.

b. **Purpura avec syndrome hémorragique**

En cas de **thrombopénie majeure** ($<10\ 000$ plaquettes/mm³) et/ou de **coagulation intra vasculaire disséminée**, le pronostic est lié au risque d'hémorragies viscérales, notamment méningées. Des hémorragies muqueuses ou rétinienes, l'existence de céphalées, imposent un diagnostic étiologique urgent et un traitement adapté sans délai.

4.2. Orientation diagnostique en dehors d'urgence

La réalisation d'une numération des plaquettes, associée aux caractéristiques cliniques, permet habituellement de distinguer :

- **les purpuras hématologiques** : qui ont deux grands mécanismes : la thrombopénie ou la thrombopathie.
- **les purpuras vasculaires** :
 - Par atteinte pariétale (vasculites, capillarites) ;
 - Par atteinte intraluminale (thrombi intra capillaires).

a. **Purpura hématologique**

Il s'agit habituellement **d'un purpura pétéchial non infiltré volontiers diffus** même s'il **prédomine aux zones déclives avec assez souvent une atteinte muqueuse**. Le plus souvent il est la conséquence **d'une thrombopénie** avec un taux de plaquettes inférieur à 50 000/mm³.

S'il existe une thrombopénie sans signe hémorragique, il faudra éliminer une fausse thrombopénie par agglutination des plaquettes en réalisant un nouvel examen sur tube citraté.

Le myélogramme est le plus souvent indispensable pour préciser la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie. La ponction sternale peut être réalisée sans précaution particulière, même en cas de thrombopénie profonde. Un myélogramme pathologique oriente vers l'origine centrale et un myélogramme avec moelle osseuse normale ou riche en mégacaryocytes, oriente vers l'origine périphérique.

Une biopsie médullaire est réalisée lorsque le myélogramme ne permet pas de conclure, ou qu'il est nécessaire d'obtenir une meilleure appréciation de l'hématopoïèse.

Le purpura thrombopénique (PT) d'origine **périphérique** est le plus souvent d'origine infectieuse ou médicamenteuse. Le lupus systémique comporte parfois une thrombopénie immunologique, mais qui est rarement la cause de purpura.

Enfin, en l'absence d'étiologies, on définit le **purpura thrombopénique idiopathique** qui peut concerner aussi bien l'enfant (PTI plutôt aigu) que l'adulte (plutôt chronique) et résulte d'anticorps antiplaquettes.

Les purpuras hématologiques non thrombocytopéniques sont plus rares et résultent pour la plupart d'une thrombopathie acquise (le plus souvent médicamenteuse) ou congénitale, dépistée surtout par l'allongement du temps de saignement.

Tableau II : Étiologies d'un purpura thrombopénique.

Purpura thrombopénique	
Central	Périphérique
<ul style="list-style-type: none"> ○ Acquis <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance médullaire globale (aplasie, leucémie, lymphome, myélome, métastases médullaire, carence B12, folates...) - Atteinte mégacaryocytes (alcoolisme aigu, médicamenteux, viral...) ○ Héréditaire 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hyperdestruction plaquettaire Immunologique (auto-immun : PTI ou lupus ; immuno-allergique : héparine, quinine, BZD...). ○ Consommation plaquettaire CIVD, infections (purpura fulminans, paludisme...), MAT (PTT ou SHU), alcoolisme aigu. ○ Anomalie de répartition Hypersplénisme, dilution...

PTI : purpura thrombopénique idiopathique, BZD : benzodiazépine, CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, MAT : microangiopathie thrombotique, PTT : purpura thrombotique thrombocytopénie, SHU : syndrome hémolytique urémique.

b. Purpura vasculaire

Dans le purpura vasculaire, la numération plaquettaire et le temps de saignement sont normaux.

Ils sont plus fréquents que les purpuras hématologiques et ils sont de plusieurs types:

- **Les purpuras** plutôt **aigus**, dus à une inflammation pariétale lors de vasculites cutanées caractérisées cliniquement par **un purpura infiltré et un polymorphisme des lésions cutanées**, ou à un processus endoluminal (thromboses ou embolies) se manifestant par **des lésions plus monomorphes nécrotiques avec livedo pour les thromboses et des lésions nécrotiques souvent distales pour les embolies**.
- **Les purpuras** d'apparition progressive volontiers **chroniques**, soit d'évolution **pigmentée** prédominant aux membres inférieurs, soit **ecchymotiques** survenant dans un contexte souvent évocateur, résultant probablement d'une fragilité pariétale.

Les purpuras vasculaire sont dominés par **les vasculites cutanées** caractérisées cliniquement par :

- Un purpura infiltré (et donc palpable) ;
- Un polymorphisme des lésions cutanées: association à des maculo-papules œdémateuses, à des vésiculo-bulles secondairement nécrotiques, livedo, ulcérations, nodules dermiques ;
- Localisation aux parties déclives et poussées favorisées par l'orthostatisme.

Des manifestations systémiques doivent être systématiquement recherchées, faisant suspecter une vasculite cutané-systémique :

- Signes généraux ;
- Atteinte microvasculaire : phénomène de Raynaud ;
- Arthralgies ;
- Atteinte rénale (hématurie microscopique, protéinurie, HTA) ;
- Signes digestifs (douleurs abdominales, méléna) ;
- Signes neurologiques (mononévrite, polynévrite, signes centraux).

Le diagnostic est confirmé par **l'histologie cutanée**, à partir d'une biopsie de lésion infiltrée récente. Elle montre une inflammation des parois vasculaires des vaisseaux cutanés de petit et plus rarement de moyen calibre. Leur classification tient compte de la taille des vaisseaux atteints, de la fréquence des organes touchés ou de l'existence d'anomalies biologiques ou immunologiques.

Devant tout purpura infiltré évocateur de vasculite, des explorations complémentaires sont indispensables pour rechercher une maladie sous-jacente (Tableau 3).

Tableau III : Examens à pratiquer devant un purpura infiltré.

Biopsie cutanée.

Si fièvre : hémocultures, échographie cardiaque (si souffle cardiaque).

NFS, plaquettes.

VS.

Créatininémie.

Hématurie microscopique.

Protéinurie des 24h.

Bilan hépatique.

Électrophorèse des protides.

Radiographie thoracique.

Si vascularite chronique ou vascularite cutané-systémique, compléter par :

- Cryoglobulinémie (préciser le type).

- Sérologies des hépatites B, C.

- Anticorps antinoyaux, antitissu.

- Anticytoplasme des PN neutrophiles (ANCA).

- Latex, Waaler-Rose.

- Complément et fractions (C3, C4).

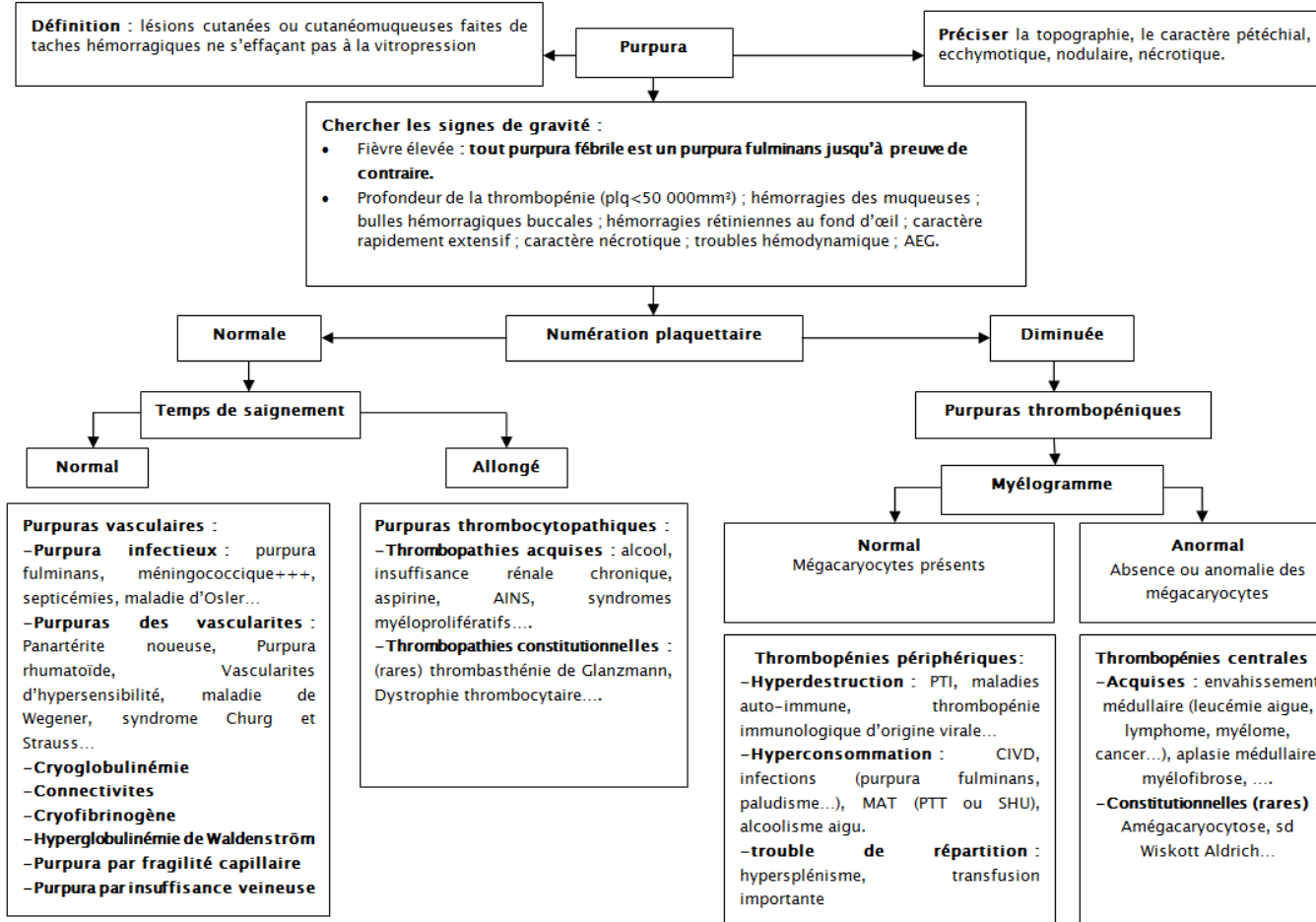
- Immunoélectrophorèse sang + urines.

- Anticorps antiphospholipides : dosage du TCA, anticorps anticardiolipine et anti B2GPI.

Tableau IV : Étiologies des purpuras vasculaires.

Atteinte luminale	Embolie de cristaux de cholestérol, embolies septiques (endocardite bactérienne) ; CIVD, syndrome d'activation macrophagique ; Médicaments : AVK (rechercher un déficit en protéine C ou S ou en ATIII).
Atteinte pariétale	<p>○ Fragilité pariétale</p> <p>Médicaments : corticostéroïdes ;</p> <p>Carence en vitamine C ;</p> <p>Pression, effort ;</p> <p>Purpura sénile de Bateman ;</p> <p>Purpura capillaritique.</p> <p>○ Vascularites cutanées</p> <p>- <u>Avec atteinte prédominante des vaisseaux de petit calibre (veinule, capillaires) :</u></p> <p>Infections (hépatites virales, endocardite bactérienne...), purpura rhumatoïde, hémopathies, cancers, médicaments, cryoglobulinémie, hypergammaglobulinémie de Waldenström, vascularite urticarienne, vascularite d'hypersensibilité idiopathique de Zeek.</p> <p>- <u>Avec atteintes des vaisseaux de petit et/ou de moyen calibre :</u></p> <p>Vascularites associées aux connectivites (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Goujerot-Sjögren), vascularite à antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA), polyangéite microscopique, maladie de Wegener, syndrome de Churg et Strauss, médicaments, périartérite noueuse, autres : syndrome des antiphospholipides, maladie de Behçet, entérocolopathies inflammatoires.</p>

Orientation diagnostique devant un purpura



Chapitre 14 : Orientation diagnostique devant une thrombopénie

I. Introduction

Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes **inférieur à 150 000/mm³**. Elle peut être **d'origine centrale** par défaut de production, **périphérique** par consommation ou anomalie de la répartition, ou être liée à un mécanisme immunologique qui associe une destruction périphérique des plaquettes et une production médullaire inadaptée.

Il est habituellement facile de connaître son mécanisme grâce au contexte clinique et aux résultats des examens biologiques standards et du myélogramme obtenu par ponction de la moelle sternale dont la réalisation n'est cependant pas systématique.

En présence d'une thrombopénie, les modalités thérapeutiques et l'urgence de leur mise en œuvre sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie et la gravité du syndrome hémorragique.

II. Circonstances de découverte de la thrombopénie

1. Lors d'un syndrome hémorragique

Les thrombopénies sévères provoquent un **purpura** : il est pétéchial (souvent en petites taches, en tête d'épingle), non infiltré, isolé ou ecchymotique, parfois associé à de larges hématomes. La découverte d'un purpura impose la prescription d'un hémogramme. Le taux de plaquettes est habituellement inférieur à 20 000/mm³.

D'autres manifestations hémorragiques sont possibles : épistaxis, hématuries, ménorragies, hémorragies digestives ou méningées. Toutes doivent conduire à réaliser un hémogramme rapidement.

2. En l'absence de syndrome hémorragique

Découverte fortuite.

Parfois la thrombopénie est recherchée du fait de sa fréquence dans un contexte pathologique particulier : hépatopathie, maladie auto-immune, grossesse, sepsis grave, traitement héparinique.

Plus rarement, enfin, la thrombopénie est découverte lors de manifestations thrombotiques: syndrome des antiphospholipides, purpura thrombotique thrombopénique.

III. Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur l'hémogramme: le taux de plaquettes est **inférieur à 150 000/mm³, quel que soit l'âge.**

S'il n'existe aucun signe hémorragique et que la thrombopénie est isolée, il faut en priorité confirmer la réalité de la thrombopénie en éliminant **une fausse thrombopénie** par agglutination des plaquettes en présence d'EDTA. Et ceci en demandant un contrôle de la numération avec examen du frottis sanguin et prélèvement sur tube citraté.

IV. Diagnostic de gravité

L'estimation de la gravité conditionne la conduite à tenir: gestion d'urgence et hospitalisation ou démarche diagnostique étiologique en consultation.

Cette appréciation repose sur des critères cliniques et biologiques :

1. Critères cliniques

Les plus importants sont:

- La présence d'un purpura cutanéomuqueux extensif, a fortiori s'il est nécrotique ;
- La découverte de bulles hémorragiques endobuccales ;

- L'apparition de signes neurologiques ou d'une céphalée intense et persistante ;
- La présence d'hémorragies au fond d'œil.

2. Critères biologiques

- Le seuil de gravité peut être situé à **20 000/mm³**. la découverte d'une thrombopénie < 20 000/mm³ impose donc l'hospitalisation ou un avis spécialisé urgent.
- Entre 20 000 et 50 000 /mm³, les signes hémorragiques sont rares, sauf en cas d'existence d'un facteur surajouté: prise de médicaments antiplaquettaires, anomalie fonctionnelle plaquettaire associée, en particulier hémopathie, anomalie de la coagulation associée, traumatisme même minime.

V. Diagnostic étiologique

La démarche diagnostique doit tenir compte de la physiopathologie, qui classe les thrombopénies en deux catégories :

- **Thrombopénies périphériques** : la production médullaire est normale, mais les plaquettes sont détruites, consommées ou séquestrées.
- **Thrombopénie centrales** : liées à une diminution ou une insuffisance de production médullaire.

Une étude attentive du contexte par l'interrogatoire et l'examen clinique et l'hémogramme va permettre d'orienter les investigations.

1. Interrogatoire

L'interrogatoire permet d'apprécier l'importance du syndrome hémorragique et de rechercher **des signes de gravité** (saignements cutanéomuqueux, céphalée faisant craindre une hémorragie cérébro-méningée, hémorragie digestive...).

Il est indispensable de rechercher des antécédents personnels ou familiaux de syndrome hémorragique survenu par exemple à l'occasion d'intervention chirurgicale. L'ancienneté de la thrombopénie va en effet orienter le diagnostic, peut faire évoquer **une thrombopénie constitutionnelle**.

L'ingestion de certains médicaments peut classiquement être compliquée de thrombopénie. Une place à part doit être faite aux thrombopénies dues à l'héparine qui peuvent se compliquer de thromboses et non d'hémorragies.

Il faut rechercher des facteurs de risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un syndrome grippal qui peut précéder la survenue de la thrombopénie. L'existence de ce dernier orienterait vers **une thrombopénie immunologique post virale**.

Une notion d'une transfusion récente orienterait vers le diagnostic de **purpura post-transfusionnel**.

L'existence d'une hépatopathie chronique doit faire évoquer la possibilité d'une **thrombopénie liée à un hypersplénisme**.

Notion de grossesse : au cours de la grossesse, il existe une **thrombopénie physiologique** qui reste supérieur à 100 000/mm³.

2. Examen clinique

Il est habituellement normal au cours du purpura thrombopénique immunologique (PTI) en dehors d'éventuels signes hémorragiques.

L'existence d'une organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathies) oriente vers **une thrombopénie centrale**, satellite d'**une hémopathie maligne**, ou vers **une thrombopénie associée à une infection par le VIH** ou à certains déficits immunitaires.

L'existence des signes évoquant une atteinte des autres lignées (syndrome anémique, syndrome infectieux), suggérant **l'insuffisance médullaire**.

En présence d'une splénomégalie, on recherche des signes en faveur d'une hépatopathie chronique (angiomes stellaires, érythrose palmaire...) et on évoque **un hypersplénisme**.

La présence d'autres signes cliniques associées (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes...) orienterait vers **une thrombopénie satellite d'une connectivite**, et en particulier **d'un lupus**.

Enfin, tout syndrome infectieux grave peut s'accompagner **d'une thrombopénie** parfois sévère, essentiellement **liée à un mécanisme de consommation**.

3. Examens complémentaires

La **numération-formule sanguine (NFS)** est **l'examen clé**. Elle permet la recherche des anomalies qualitatives et/ou quantitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale. **La recherche de schizocytes**, dont la présence oriente vers **une microangiopathie**, doit être systématique, de même qu'un compte des réticulocytes en cas d'anémie.

Souvent, l'hémogramme complet peut à lui seul orienter vers l'étiologie et le mécanisme central ou périphérique de la thrombopénie :

- Une thrombopénie sévère isolée peut orienter vers **un purpura auto-immun** ou vers **la prise de médicaments**.
- Une thrombopénie sévère (isolée ou non) avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin oriente vers **une microangiopathie thrombotique**.
- Une thrombopénie associée à un syndrome mononucléosique (ou à une hyperlymphocytose chez l'enfant) oriente vers **une origine virale**.
- Une thrombopénie sévère associée à une neutropénie (ou agranulocytose) et/ou une anémie évoque **une origine centrale et oriente vers une insuffisance médullaire**.

L'**étude de l'hémostase** comprend une mesure du **taux de prothrombine (TP)**, du **temps de céphaline activé (TCA)** et du **fibrinogène**. Elle est complétée par une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine lorsqu'on suspecte **une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)**.

La présence d'une **anomalie du bilan hépatique** (transaminases, bilirubine, γ -GT, phosphatases alcalines) évoque une thrombopénie liée à **un hypersplénisme** en rapport avec une hypertension portale et/ou une infection virale.

La réalisation du myélogramme n'est cependant pas systématique. Elle est parfois nécessaire pour affirmer ou éliminer une origine centrale de la thrombopénie : ses indications devront être justifiées.

En cas d'existence d'une anomalie des autres lignées ou d'un syndrome tumoral orientant vers une thrombopénie centrale ou en cas d'absence d'une orientation diagnostique, la réalisation d'un myélogramme est indispensable. La moelle est recueillie par ponction sternale qui peut être réalisée sans précaution particulière, même en cas de thrombopénie sévère.

L'étude du myélogramme permet de préciser la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie :

- En cas de **thrombopénie centrale**, le myélogramme montre une diminution, voire une disparition des mégacaryocytes, éventuellement associée en cas de dysplasie à des anomalies morphologiques témoignant d'un trouble de maturation des mégacaryocytes. Il peut également révéler la présence de cellules anormales, leucémiques ou métastatiques.
- À l'inverse, **en cas de thrombopénie périphérique** (consommation ou hypersplénisme ou de PTI), la moelle est normale et riche en mégacaryocytes.

Une biopsie médullaire n'est réalisée que dans les rares cas où le myélogramme ne permet pas de conclure.

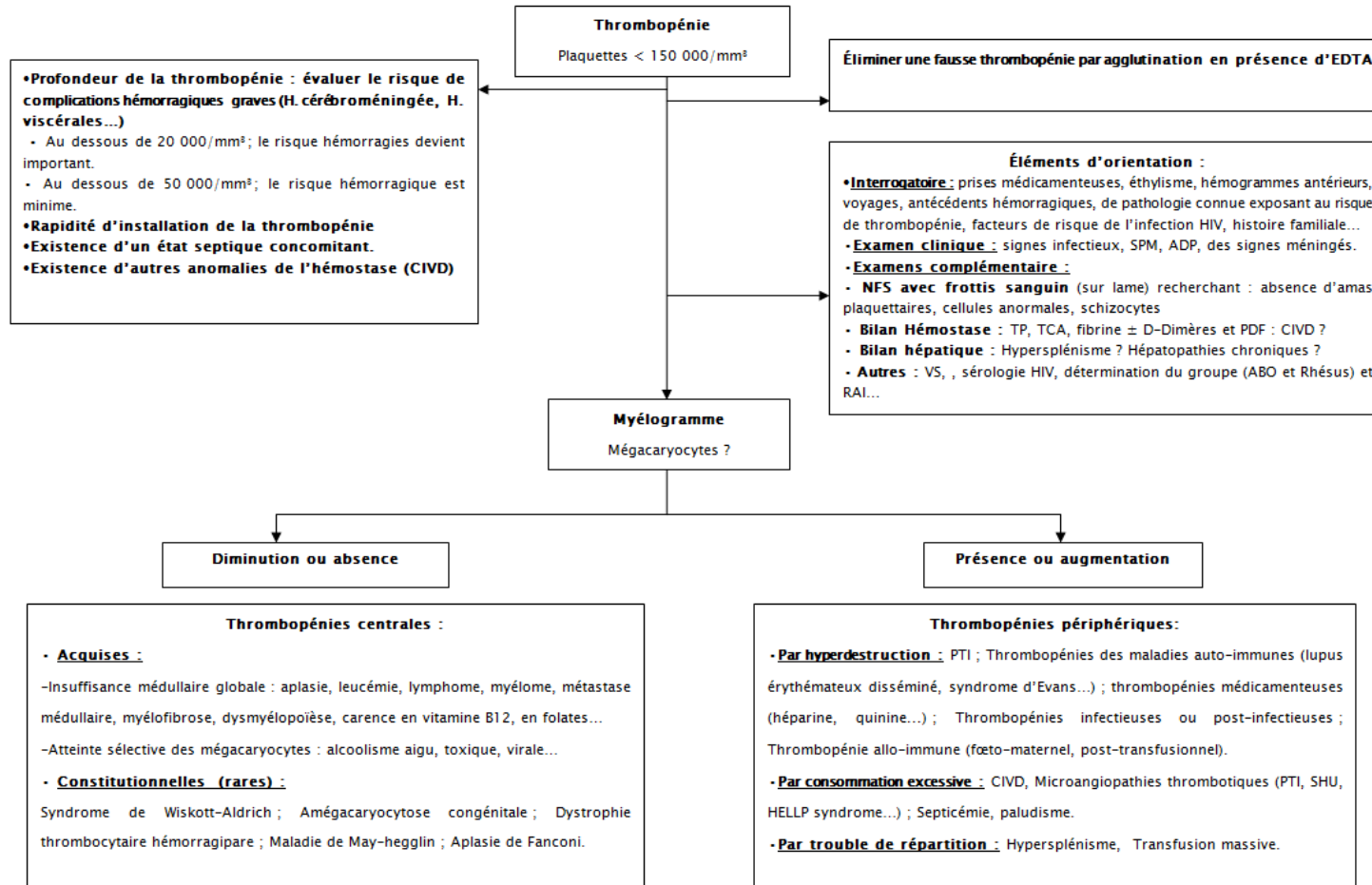
Selon le contexte, diverses autres analyses biologiques peuvent être prescrites, en fonction de l'étiologie probable de la thrombopénie (sérologie VIH, VHB, VHC, recherche d'auto-anticorps...)

Le cas échéant, des analyses génétiques seront réalisées si l'on suspecte une thrombopénie constitutionnelle.

Tableau V : Principales thrombopénies classées en fonction du mécanisme d'apparition.

<p>Thrombopénies Centrales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Acquises : <ul style="list-style-type: none"> -Insuffisance médullaire globale : aplasie, leucémie, lymphome, myélome, métastase médullaire, myélofibrose, dysmyélopoïèse, carence en vitamine B12, en folates... -Atteinte sélective des mégacaryocytes : alcoolisme aigu, toxique, virale... • Constitutionnelles : rares, contexte familial <ul style="list-style-type: none"> -Syndrome de Wiskott-Aldrich ; -Amégacaryocytose congénitale ; -Dystrophie thrombocytaire hémorragipare ; -Maladie de May-hegglin ; -Aplasie de Fanconi.
<p>Thrombopénies périphériques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Par hyperdestruction : <ul style="list-style-type: none"> - Purpura thrombopénique immunologique (PTI). - Thrombopénies des maladies auto-immunes : lupus érythémateux disséminé, syndrome d'Evans... - Thrombopénies médicamenteuses: héparine, quinine... - Thrombopénies infectieuses ou post-infectieuses. - Thrombopénie allo-immune : fœto-maternel, post-transfusionnel. • Par consommation excessive : <ul style="list-style-type: none"> - CIVD, indépendamment de l'origine (hémorragies et thromboses). - Microangiopathies thrombotiques : purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), syndrome hémolytique et urémique (SHU), HELLP syndrome,... - Septicémie, paludisme. - Hémangiome géant. - Prothèse valvulaire, circulation extracorporelle. • Par trouble de répartition : <ul style="list-style-type: none"> -Hypersplénisme, quelle qu'en soit l'origine: hypertension portale, parasitose, hémopathie, infection. -Transfusion massive.

Orientation diagnostique devant une thrombopénie



Chapitre 15 : Orientation diagnostique devant un allongement du temps de saignement

I. Introduction

Le temps de saignement (TS) est le temps qui s'écoule entre la création, au niveau cutané, d'une brèche pariétale des petits vaisseaux du derme, et l'arrêt de saignement ainsi provoqué. Le TS est un test global d'exploration de l'hémostase primaire in vivo. Il est nécessaire au diagnostic étiologique des syndromes hémorragiques.

Le temps de saignement n'est plus un examen prescrit à titre systématique lors d'un bilan préopératoire, mais il doit être pratiqué chez tout patient ayant une histoire hémorragique si la numération des plaquettes est normale. Il est inutile chez les malades thrombopéniques ou traités par un inhibiteur des fonctions plaquettaires. En revanche, il reste un examen utile pour le diagnostic des thrombopathies et de certaines formes de la maladie de Willebrand.

II. Démarche diagnostique

1. Interprétation d'un allongement du temps de saignement

L'interprétation nécessite de connaître **la technique utilisée** et de prendre en compte **le contexte clinique** ainsi qu'une éventuelle **prise médicamenteuse**.

La méthode d'IVY incision est considérée comme **la technique de référence**. La valeur normale est inférieure à **8 minutes**. **L'allongement du TS** est considéré comme significatif **au delà de 10 minutes**.

La première cause d'allongement acquis du TS est l'aspirine dont la prise, souvent méconnue, doit être recherchée à l'interrogatoire.

Bien entendue, la prise de tout autre anti-inflammatoire ou antiagrégants plaquettaire (ticlopidine, clopidogrel) est également associée à un allongement du TS.

Le TS peut être allongé en cas d'anémie profonde ($Hb < 7g/dl$) ou lors de la prise des bêta-lactamines à fortes doses.

2. Orientations diagnostiques

Le temps de saignement doit être confronté à une numération plaquettaire concomitante.

2.1. Numération de plaquettes diminuée

Précisons d'emblée que si le contexte clinique suggère qu'un syndrome hémorragique est en rapport avec une thrombopénie (c'est-à-dire purpura pétéchial et ecchymotique diffus, éventuellement accompagné de saignement muqueux), il vaut mieux d'abord réaliser une numération de plaquettes.

Si la thrombopénie est profonde (inférieure à $50\,000/mm^3$), le TS n'est souvent pas utile.

Néanmoins, il ne faut accepter de rattacher l'allongement du TS à une thrombopénie que si celle-ci est franche (inférieure à $100\,000/mm^3$). Mais il n'existe pas de véritable corrélation entre la sévérité de la thrombopénie et l'allongement du TS.

2.2. Numération de plaquettes augmentée

Les hyperplaquettooses secondaire (après splénectomie, saignement importants, au cours des maladies inflammatoires, infectieuses ou cancers) sont faites de plaquettes de qualité normale qui n'allongent pas le temps de saignement.

En revanche, les thrombocytose primitives observées lors des syndromes myéloprolifératifs (thrombocytémie primitive, maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique) s'accompagnent de **thrombopathies**, sources d'accidents hémorragiques, qui peuvent entraîner un allongement du TS.

2.3. Numération de plaquettes normale

Lorsque le TS est allongé et que la numération de plaquettes est normale, deux diagnostics doivent être évoqués :

- Un déficit en facteurs Willebrand, souvent héréditaire.
- Une anomalie qualitative plaquettaire ou thrombopathie.

a. En cas d'un allongement isolé du TS

Cette situation est définie par un TS allongé, un TCA et un TQ normaux. Il s'agit donc d'une anomalie limitée à l'hémostase primaire.

En l'absence d'une thrombopénie, un allongement du TS évoque **une thrombopathie**.

Les thrombopathies acquises sont **les plus fréquentes**, le plus souvent d'origine médicamenteuse (salicylés et autres inhibiteurs des fonctions plaquettaires). **Les thrombopathies congénitales** sont **exceptionnelles** et demandent des examens complémentaires spécifiques.

À ce stade, l'étude de la morphologie et des fonctions plaquettaires est nécessaire. L'étude des fonctions plaquettaires n'est disponible que dans des laboratoires spécialisés.

Un allongement isolé du TS avec nombre de plaquettes normal et fonctions plaquettaires normales peut se voir dans **des anomalies de la paroi vasculaire**.

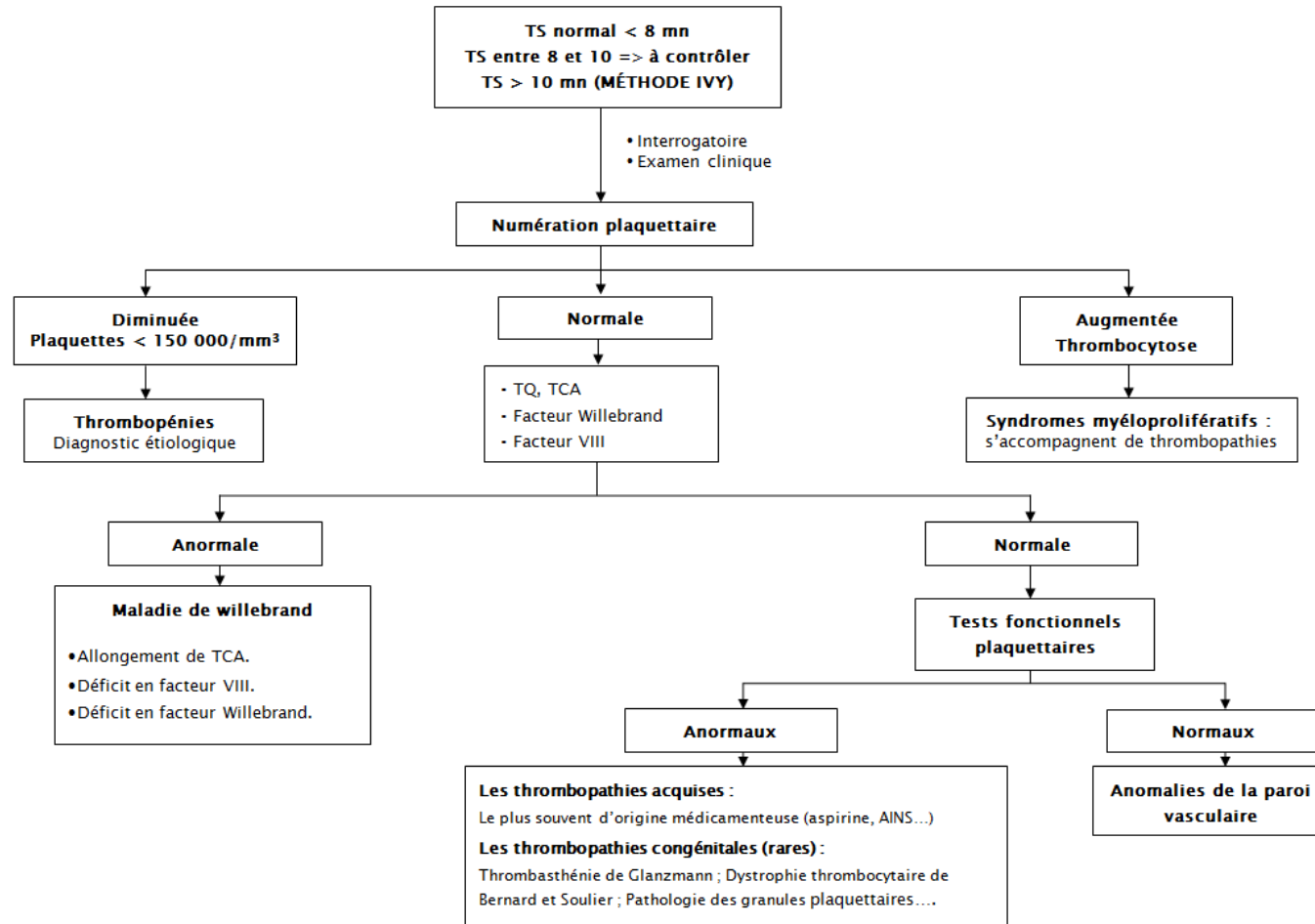
b. En cas d'un allongement combiné du TS et du TCA

L'association TS allongé, numération de plaquettes normale, temps de céphaline+ activateur (TCA) allongé par déficit en facteur VIII, est très évocatrice **de maladies de Willebrand**.

Une exploration complémentaire par **dosage du facteur Willebrand et du facteur VIII** (facteur antihémophilique A) est alors indispensable pour confirmer le diagnostic.

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. Elle est liée à une anomalie qualitative et/ou quantitative du facteur Von Willebrand (vWF).

Orientation diagnostique devant un allongement du TS



Chapitre 16 : Orientation diagnostique devant un allongement du TCA

I. Introduction :

Le temps de céphaline + activateur (TCA) est très utile à la définition du risque hémorragique puisqu'il est **sensible au déficit de la plupart des facteurs de coagulation**, sauf au déficit de facteur VII (proconvertine) ou facteur XIII (facteur stabilisant de la fibrine). Il est également **utilisé pour la surveillance des traitements par l'héparine non fractionnée**.

Il permet enfin **la détection des anticoagulants circulants de type lupus**, recherchés lors de l'exploration biologique des accidents thromboemboliques.

Tous les réactifs utilisés pour la détermination du TCA n'ont pas la même sensibilité à ces différentes pathologies et le choix de l'un d'entre eux doit prendre en compte le contexte clinique des patients explorés.

II. Démarche diagnostique

1. Éliminer les causes d'erreur

Il existe des causes d'erreur, les plus fréquentes concernent la qualité du prélèvement sanguin : non respect de la nature ou du volume de l'anticoagulant utilisé pour le recueil du sang, délai trop long entre le prélèvement et la réalisation du test, prélèvement hémolysé, initiation in vitro de la coagulation ou présence d'héparine souillant le prélèvement. **Un traitement anticoagulant par héparine ou par les antivitamines K (AVK) peut allonger le TCA.**

La mesure de temps de thrombine est utile, plus particulièrement en milieu hospitalier, pour éliminer la présence de l'héparine (héparine des cathéters, des prélèvements faits parallèlement à la gazométrie...). En présence d'héparine dans le prélèvement, **le temps de**

thrombine est allongé. En revanche, les réactifs utilisés pour la mesure du temps de Quick contiennent souvent un inhibiteur de l'héparine. Le TCA est maintenant habituellement isolément allongé en présence d'héparine.

Les héparines de bas poids moléculaire allongent peu le TCA, à la différence des héparines non fractionnées. Seuls les nouveaux schémas d'administration utilisant une injection par jour de fortes doses peuvent entraîner un allongement important du TCA.

2. Interprétation d'un allongement du TCA

L'allongement du TCA doit être interprété en fonction du contexte clinique (notion d'antécédents personnels ou familiaux d'accidents hémorragiques, existence d'une maladie associée), de la notion de traitement anticoagulant et des résultats des examens de l'hémostase effectués parallèlement (temps de Quick, temps de saignement).

Le TCA est allongé lorsqu'il dépasse de **6 à 10 secondes le temps du témoin.**

3. Orientation diagnostique

3.1. Allongement isolé du TCA

Un allongement isolé du TCA inexpliqué par un traitement anticoagulant ou une contamination par héparine, peut révéler, soit **un déficit constitutionnel en facteur de la coagulation appartenant à la voie intrinsèque de la coagulation** (Kininogène de haut poids moléculaire, prékallicroïne, facteurs VIII, IX, XI et XII), soit **un anticoagulant circulant.**

Le diagnostic repose sur l'épreuve de correction du TCA par du plasma normal. Si l'anomalie est liée à un déficit, l'addition de plasma normal corrige le TCA du patient. Si l'anomalie est liée à la présence d'un anticoagulant circulant, le TCA du patient n'est pas corrigé par le plasma normal.

La nature de déficit ou la cible de l'anticoagulant circulant est ensuite précisée par le dosage spécifique des facteurs VIII, IX, XI, XII et des facteurs du système contact.

Les déficits isolés en **facteur VIII** (hémophilie A), **facteur IX** (hémophilie B) ou **facteur XI**, s'accompagnent de manifestations hémorragiques dont la gravité est liée à la sévérité du déficit. En revanche, Les déficit **en facteurs de la phase contact** (facteur Hageman ou facteur XII, kininogène de haut poids moléculaire, prékallitréine) n'entraînent jamais d'incidents hémorragiques, même lorsqu'ils sont sévères.

Les anticoagulants circulants sont de deux types : soit **dirigés contre les phospholipides** (ACC de type lupique), soit **dirigés contre un facteur de coagulation**. Les ACC anti-facteur VIII ou anti-facteur IX exposent à un risque hémorragique majeur contrairement aux anticoagulants de type antiphospholipides qui s'accompagnent d'une augmentation du risque de thrombose. Ces derniers sont les plus fréquents.

Le dosage des facteurs de la voie intrinsèque (VIII, IX, XI et XIII) et la mesure du TCA après addition de phospholipides permettent de différencier ces deux types d'inhibiteurs.

3.2. Allongement combiné du TCA et du TQ

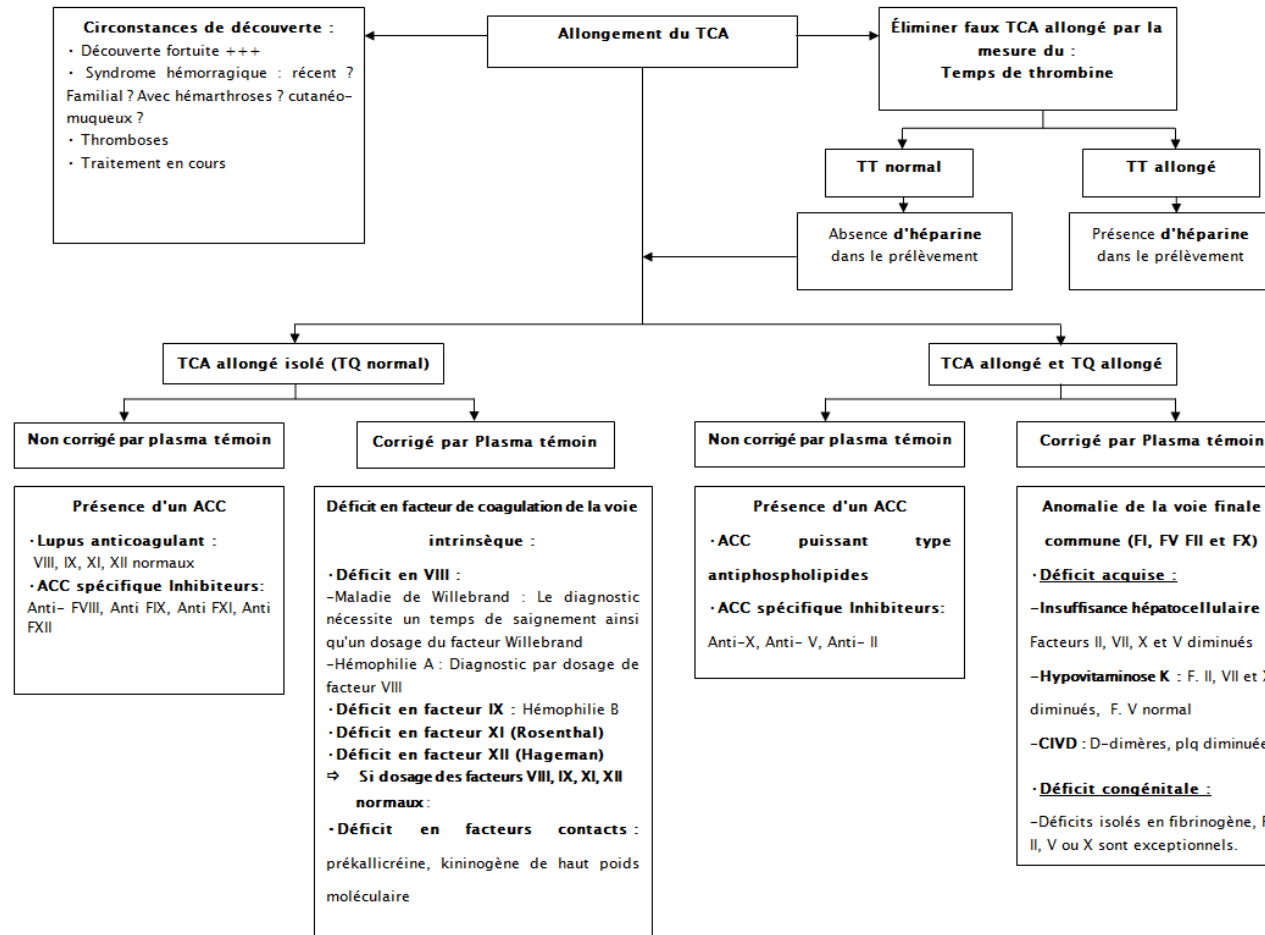
Il peut révéler, soit un déficit acquis (atteinte hépatique, avitaminose K, coagulopathie de consommation) ou un déficit constitutionnel des facteurs X (Stuart), V (proaccélérine), II (prothrombine) et de fibrinogène, soit un anticoagulant circulant. (Voir chapitre 17 : orientation diagnostique devant un allongement du TQ)

3.3. Allongement combiné du TS, du TCA et du TQ

Cette situation est définie par une anomalie conjointe de l'hémostase primaire et de la coagulation sanguine. Elle oriente vers une perturbation globale de l'hémostase en rapport avec :

- Une insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- Une CIVD ;
- Exceptionnellement, un déficit majeur et isolé en fibrinogène (afibrinogénémie).

Orientation diagnostique devant un allongement du TCA



Chapitre 17 : Orientation diagnostique

devant un allongement du TQ

I. Introduction

Le temps de Quick (TQ) explore de façon globale les facteurs de coagulation de **la voie « exogène »** et de **la voie « commune » de la coagulation** (facteurs VII, X, V, II et fibrinogène). Il est encore souvent exprimé en « **taux de prothrombine** » (TP).

Ce test est indiqué dans des situations qui nécessitent une exploration de l'hémostase : exploration d'un syndrome hémorragique, d'un syndrome de consommation, réalisation d'un bilan hépatique ou d'un bilan préopératoire.

Pour le suivi des patients traités par antivitamines K, le résultat est exprimé en **international normalized ratio (INR)** pour limiter les variations interlaboratoires, du fait de la variabilité des résultats des temps de Quick en fonction du réactif utilisé.

II. Démarche diagnostique

1. Causes d'erreur du temps de Quick et précautions à prendre

Les principales causes d'erreur affectant le temps de Quick sont : non respect des conditions préanalytiques, mauvais remplissage du tube et non-respect du rapport volume de l'anticoagulant et du plasma, délai trop long (supérieur à 4 heures) entre le prélèvement et la réalisation du test, mauvaise conservation des échantillons (le froid raccourcit le temps de Quick par activation de facteur VII, la chaleur entraîne une diminution du facteur V).

Le temps du Quick n'est pas sensible à l'héparine du fait de la présence d'un antagoniste de l'héparine dans la plupart des réactifs.

Les erreurs de mesure, une erreur dans la détermination de l'indice de sensibilité internationale (ISI) ou dans le calcul de l'INR ; **l'utilisation d'un mauvais plasma témoin** doivent être maîtrisées par le biologiste.

2. Interprétation de l'allongement du temps de Quick

Après vérification des conditions préanalytiques et validation technique de l'analyse, un allongement du TQ peut être isolée ou associée à un allongement du TCA.

L'interprétation des tests doit, dans tous les cas, être effectuée en fonction du contexte clinique (contexte hémorragique ou thrombotique, existence de pathologies associées), la notion de traitement anticoagulant étant particulièrement importante, notamment par les AVK ou anticoagulants oraux directs (AOD).

Le TQ est allongé lorsqu'il dépasse **de plus de 2 secondes le temps du témoin**.

Les causes de l'allongement sont le plus souvent acquises ou plus rarement constitutionnelles.

3. Orientation diagnostique

3.1. Allongement isolé du TQ

Un temps de Quick allongé avec TCA normal oriente vers un **déficit isolé en facteur VII**. Ce déficit est **exceptionnellement constitutionnel** et s'accompagne de manifestations hémorragiques de gravité variable.

Dans la majorité des cas, le déficit en facteur VII est **acquis**, secondaire **au début d'une induction de traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK)** ou **d'une hypovitaminose K** du fait de la demi-vie plus courte du facteur VII d'une part et d'une sensibilité du TCA aux facteurs vitamino-K-dépendants inférieure à celle du temps de Quick. L'apparition d'un anticorps anti-facteur VII est exceptionnelle.

Une insuffisance cellulaire hépatique modérée entraîne des déficits modérés des facteurs de coagulation synthétisés dans le foie, avec un allongement du temps de Quick qui peut ne pas être accompagné d'un allongement du TCA, parce que ce test a une moindre sensibilité.

3.2. Allongement associé du TCA et du temps de Quick

Un allongement associé du TCA et du temps de Quick s'observe dans **les hypovitaminoses K** (carence, malabsorption intestinale, obstruction des voies biliaires) et **chez les sujets traités par les AVK au long cours** : les taux des facteurs II, VII et X sont diminués, le taux de facteur V est normal, le nombre des plaquettes est normal.

En cas **d'insuffisance hépatocellulaire** et en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique, les taux des facteurs II, VII, X et V diminuent et le déficit entraîne un allongement du temps de Quick, et à un moindre degré, du TCA. Le taux de fibrinogène est variable, comme le nombre de plaquettes. Le taux de facteur VIII n'est pas diminué puisque la synthèse de cette protéine n'est pas majoritairement hépatocytaire.

Dans un contexte clinique particulier (septicémies, néoplasies, brûlures étendues, pathologie obstétricale, chirurgie), l'allongement du temps de Quick et du TCA peut traduire **l'existence d'une CIVD (coagulation intra vasculaire disséminée)** : ce processus associe une thrombopénie, une diminution du taux de fibrinogène et des autres facteurs de coagulation consommés au cours du processus de coagulation, et la présence de produits de dégradation de la fibrine (D-dimères).

Les **ACC de type antiphospholipides**, allongent simultanément le TCA et le temps de Quick, s'ils sont puissants. L'absence de correction du TCA par le plasma normal prouve la présence de l'inhibiteur. Un ACC dirigé spécifiquement contre les facteurs V, X ou II allongera également à la fois le TCA et le temps de Quick.

Les déficits isolés en fibrinogène, facteurs II, V ou X sont exceptionnels.

Les inhibiteurs de la fibrinoformation allongent le temps de thrombine, mais peuvent aussi, s'ils sont en concentration élevée, allonger le TCA et le temps de Quick : ce sont des

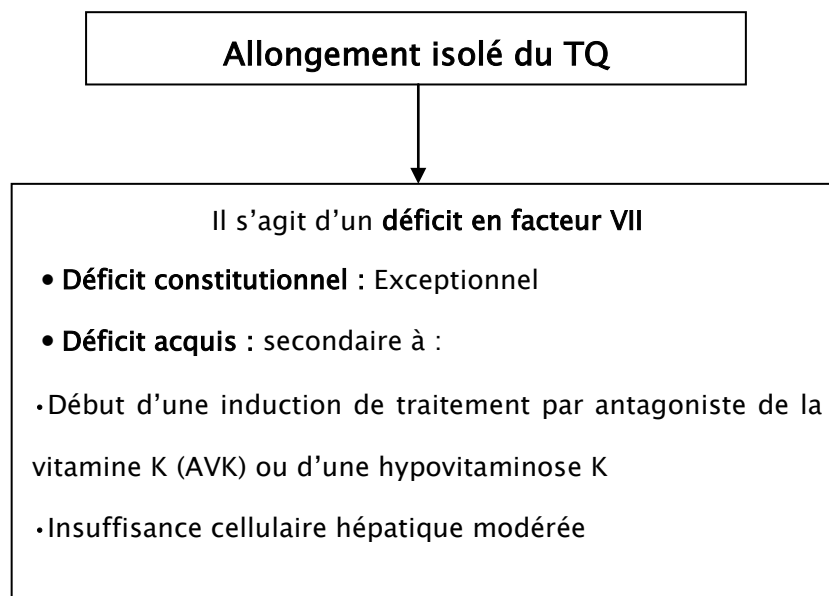
inhibiteurs de la polymérisation de la fibrine (dysglobulinémies) ou des produits de dégradation de la fibrine (CIVD, fibrinolyse aiguë, traitements thrombolytiques).

3.3. Allongement combiné du TS, du TCA et du TQ

Cette situation est définie par une anomalie conjointe de l'hémostase primaire et de la coagulation sanguine. Elle oriente vers une perturbation globale de l'hémostase en rapport avec :

- Une insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- Une CIVD ;
- Exceptionnellement, un déficit majeur et isolé en fibrinogène (afibrinogénémie).

Orientation diagnostique devant un allongement du TQ



Chapitre 18 : Thrombopénies centrales

I. Introduction

Les thrombopénies centrales sont dues à une insuffisance de production médullaire dans un contexte d'hémopathies, malignes ou non. Ces thrombopénies ne sont qu'exceptionnellement isolées. Le diagnostic peut alors être très difficile.

Le diagnostic se fait habituellement par le myélogramme, éventuellement la biopsie médullaire.

II. Les thrombopénies centrales constitutionnelles

Ces thrombopénies sont **exceptionnelles**, elles ne touchent que la lignée mégacaryocytaire ou révèlent une aplasie médullaire globale comme la maladie de Fanconi. Certaines sont associées à une thrombopathie.

Les thrombopénies constitutionnelles sont habituellement modérées et peuvent être diagnostiquées à tout âge.

Plusieurs éléments peuvent orienter vers ce diagnostic :

- La notion de thrombopénie familiale ;
- L'association à une altération des fonctions plaquettaires ;
- L'association à un contexte polymalformatif ou dysimmunitaire.

1. Amégacaryocytose congénitale avec aplasie radiale

La thrombopénie est sévère associée à de multiples malformations du squelette, du cœur, des reins. Le myélogramme ne retrouve pas de mégacaryocytes. Les autres lignées sont normales.

2. Thrombopénies congénitales à transmission autosomale dominante

La thrombopénie est de sévérité variable avec des plaquettes de grande taille. La durée de vie des plaquettes est normale, le myélogramme montre des mégacaryocytes en nombre normal mais il existe une anomalie de la libération des plaquettes dans la moelle.

3. Aplasie médullaire congénitale : maladie de Fanconi

C'est une maladie à transmission autosomique récessive, elle associe un syndrome malformatif caractéristique (taches café au lait, agénésie du pouce, hypotrophie staturo-pondérale, anomalies urogénitales), un retard psychomoteur et une aplasie médullaire d'installation progressive en 4 à 10 ans.

La thrombopénie est l'élément initial constatant, isolée ou associée à une anémie non régénérative et une neutropénie. L'évolution est caractérisée par l'évolution vers l'aplasie médullaire avec ses complications et une incidence élevée de leucémie.

Le myélogramme et la biopsie médullaire montrent une moelle pauvre. Le caryotype retrouve des anomalies caractéristiques de type de cassure et de remaniements chromosomiques reflétant une fragilité chromosomique.

4. Thrombopénies avec thrombopathies

4.1. Maladie de Jean-Bernard et Soulier ou dystrophie thrombocytaire hémorragipare

Cette affection à transmission autosomique récessive associe un allongement majeur du temps de saignement (TS), une thrombopénie avec plaquettes de grande taille et une anomalie d'adhérence des plaquettes au facteur de Von Willebrand sous endothélial.

4.2. Maladie des plaquettes grises

Elle associe un allongement du temps de saignement et une thrombopénie modérée avec plaquettes de grande taille et grises après coloration des plaquettes sur la lame. Elle est à transmission autosomique dominante. La myélofibrose est fréquemment associée.

4.3. Maladie de May-Hegglin

Elle est transmise sur le mode autosomal dominant, elle associe une thrombopénie modérée avec plaquettes géantes et la présence de corps de Döhle dans les polynucléaires. Le syndrome hémorragique reste modéré. La thrombopénie est isolée.

4.4. Syndrome de Wiskott-Aldrich

La transmission est récessive liée au sexe, la thrombopénie est sévère avec microcytose plaquettaire et des anomalies des lymphocytes T responsable d'eczéma et d'infections récidivantes.

Il existe une dysmégacaryocytopoïèse avec des mégacaryocytes quantitativement normaux mais qualitativement anormaux, responsable de production plaquettaire anormale avec durée de vie plaquettaire raccourcie.

III. Thrombopénies centrales acquises

Les thrombopénies centrales acquises sont **les plus fréquentes**, elles sont liées à une aplasie médullaire ou à une infiltration médullaire.

Dans ces thrombopénies centrales, la thrombopénie n'est pas toujours isolée. Elle peut être associée à une pancytopénie (aplasie) ou à une prolifération cellulaire anormale. Le myélogramme et/ou la biopsie médullaire retrouvent une absence ou une hypoplasie mégacaryocytaire isolée ou associée à une aplasie-hypoplasie médullaire plus globale ou objectivent une infiltration médullaire par une prolifération tumorale.

1. Amégacaryocytose acquise isolée d'origine immunologique

C'est une affection rare, la thrombopénie est profonde et isolée. Le myélogramme est normal en dehors de l'amégacaryocytose. Il ne touche que la lignée mégacaryocytaire. Il n'y a aucune anomalie sanguine ou médullaire portant sur les lignées granuleuse ou érythroblastique.

2. Amégacaryocytose cyclique acquise isolée

C'est une affection rare, le plus souvent rencontrée chez la femme, se manifestant par des fluctuations de la numération plaquettaire, dont la périodicité est souvent liée aux épisodes menstruels. Le myélogramme montre l'absence de mégacaryocytes au cours des épisodes de thrombopénie.

3. Thrombopénies toxiques

L'intoxication éthylique aiguë peut être responsable d'une thrombopénie profonde, réversible à l'arrêt de l'intoxication. Elle est liée à une inhibition de la mégacaryocytopoïèse par blocage de maturation au stade du mégacaryocyte mûr.

4. Thrombopénies carencielles

Les profondes carences en vitamine B 12 et/ou folates sont responsables d'une thrombopénie qui est associée à une anémie macrocytaire non régénérative et à une neutropénie avec polynucléaires hypersegmentés. Le myélogramme retrouve des signes de dysmyélopoïèse avec mégaloblastose. Le traitement vitaminique permet une récupération des anomalies hématologiques avec une crise réticulocytaire aux 8^{ème} -10^{ème} jours.

5. Aplasies médullaires acquises

Au cours des aplasies médullaires acquises, La thrombopénie est un des éléments de la pancytopenie qui associe une anémie arégénérative, une neutropénie. Le diagnostic est confirmé par le myélogramme et la biopsie médullaire qui montre l'hypoplasie ou l'aplasie médullaire avec absence des précurseurs touchant les 3 lignées.

Différentes étiologies doivent être recherchées :

- Les aplasies médullaires idiopathiques sont en règle d'origine immunologique. La thrombopénie est associée à une anémie arégénérative et à une neutropénie. Le myélogramme et la biopsie médullaire retrouvent une moelle très pauvre voire désertique.
- L'aplasie médullaire peut être secondaire aux chimiothérapies, à la radiothérapie. La thrombopénie entre dans le cadre de l'aplasie et elle est transitoire.
- Des toxiques médicamenteux (chloramphénicol, sels d'or, sulfamides, anti-inflammatoire non stéroïdiens, neuroleptiques) ou chimiques (benzène) peuvent être responsables d'aplasie médullaire sévère dont la thrombopénie est un des éléments.

6. Thrombopénies des myélodysplasies

Au cours des myélodysplasies, la thrombopénie peut précéder l'anémie macrocytaire, non régénérative ou être associée à cette anémie. Le myélogramme montre une moelle riche avec des anomalies morphologiques touchant les 3 lignées, témoignant de la dysmyélopoïèse et des troubles de maturation. L'évolution se fait sur le mode pancytopénique ou vers une leucémie aiguë.

7. Thrombopénies des infiltrations médullaires

Tout processus malin envahissant la moelle est responsable d'une pancytopénie où la thrombopénie est fréquente. Ce sont les leucémies aiguës, les lymphomes malins, la maladie de Hodgkin, la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Waldenström, le myélome et les cancers. L'infiltration médullaire traduit un pronostic péjoratif.

L'examen clinique retrouve dans certains cas un syndrome tumoral. La thrombopénie peut être associée à une prolifération leucémique objectivée dès la numération, ou faire partie d'une pancytopénie globale reflétant sur la numération l'infiltration médullaire du processus néoplasique. Le diagnostic est obtenu par le myélogramme et par la biopsie médullaire.

8. Thrombopénies centrales d'origine infectieuse

La tuberculose hématopoïétique et d'autres infections systémiques (infections opportunistes des sujets immunodéprimés) peuvent se traduire par une thrombopénie dans le cadre d'une pancytopénie et la biopsie médullaire montre des foyers épithélioïdes, avec parfois nécrose caséuse, ou un granulome au sein duquel un agent infectieux peut être mis en évidence.

Le syndrome d'activation macrophagique d'origine virale se voit chez le sujet immunodéprimé. À côté d'une altération sévère de l'état général, d'une hépatosplénomégalie, la thrombopénie s'intègre dans le cadre d'une pancytopénie et le myélogramme montre une hyperplasie histiocytaire avec activité macrophagique phagocytant les plaquettes, les leucocytes et les hématies.

Chapitre 19 : Thrombopénies périphériques

I. Introduction

La thrombopénie est une anomalie fréquente de l'hémogramme. Une fois écartée l'hypothèse d'une fausse thrombopénie, les étiologies à rechercher sont nombreuses et variées.

Les étiologies peuvent être envisagées selon le mécanisme de la thrombopénie. La thrombopénie périphérique obéissant à des mécanismes variés dont le plus fréquent est la destruction sous l'effet d'auto-anticorps (PTI).

II. Les thrombopénies périphériques par hyperdestruction

Elles peuvent être dues à la présence :

- D'un auto-anticorps : **thrombopénie auto-immune**
- D'un anticorps reconnaissant les plaquettes en présence d'un médicament :
thrombopénie immuno-allergique
- Exceptionnellement d'un allo-anticorps : **thrombopénie allo-immune**

1. Thrombopénies auto-immune

1.1. Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Le purpura thrombopénique immunologique ou auto-immun appelé parfois encore, le purpura thrombopénique idiopathique (PTI), est le premier diagnostic à évoquer devant une thrombopénie isolée, le caractère isolé étant défini sur trois critères: **interrogatoire, examen clinique, hémogramme.**

Il constitue l'étiologie **la plus fréquente** des thrombopénies (2/3 des thrombopénies), elle est due à une destruction des plaquettes par un mécanisme auto-immun principalement dans le

foie et la rate. La nature des thrombopénies aiguës idiopathiques est moins claire, il peut s'agir d'auto-immunisation qui sont alors spontanément curables, ou de thrombopénies virales méconnues. Il existe deux pics de survenue : enfant 2 à 8 ans et adulte jeunes 20 à 40 ans (majorité des femmes).

Il n'existe à ce jour aucun critère de diagnostic positif pour poser le diagnostic qui reste donc **un diagnostic d'exclusion**. La recherche de signes négatifs est essentielle : l'examen clinique est normal, en dehors des signes hémorragiques, Il n'y a aucune atteinte des autres lignées à l'hémogramme, le frottis sanguin est normal et le bilan étiologique est négatif. Il est de règle d'éliminer aussi une infection par VIH, VHC et VHB et la recherche d'anticorps antiplaquettes est de peu d'intérêt.

Le myélogramme est peu contributif et son indication est discutée, sauf lorsqu'on veut éliminer une hémopathie maligne, en particulier avant de mettre en place un traitement par les corticoïdes. Il montre une moelle riche en mégacaryocytes, suggérant le caractère périphérique de la thrombopénie.

Il existe deux formes évolutives :

- **Formes aiguës**, touchant surtout les enfants : c'est la forme la plus fréquente du PTI, d'apparition brutale et d'évolution habituellement favorable avec une guérison spontanée ou sous traitement en 1 à 3 mois sans séquelles. Les hémorragies y sont rares et les rechutes sont rares mais possibles.
- **Formes chroniques** avec phases d'aggravation. Elles touchent surtout les adultes et la guérison est possible sous traitement.

1.2. Thrombopénies des maladies auto-immunes

Le lupus érythémateux disséminé est souvent en cause de thrombopénie auto-immune. La thrombopénie peut révéler la maladie ou accompagner une poussée évolutive de la maladie. La thrombopénie est alors associée à d'autres manifestations auto-immunes cliniques et biologiques. L'existence d'anticorps anti-DNA et la diminution du complément sont en faveur de diagnostic.

La thrombopénie peut également s'associer à une anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans) ou être associée à un syndrome des antiphospholipides, ou à une thyroïdite auto-immune.

Le problème thérapeutique rejoint, dans ces cas, celui de la thrombopénie chronique idiopathique, avec un taux de succès moindre.

1.3. Thrombopénies des hémopathies lymphoïdes

Le purpura thrombopénique auto-immun peut être associé à des hémopathies lymphoïdes : maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique. Le mécanisme de la thrombopénie est généralement lié à la production d'auto-anticorps spécifiques d'un antigène plaquettaire.

1.4. Thrombopénies d'origine virale

Plusieurs infections virales aiguës ou chroniques, en particulier par le VIH, peuvent se compliquer de thrombopénie. La thrombopénie est souvent transitoire mais peut évoluer vers la chronicité.

Les thrombopénies virales sont **essentiellement aiguës et transitoires**, au cours des oreillons, de la varicelle, de la mononucléose infectieuse, de la rubéole, des hépatites, de l'infection par le CMV, de l'infection par l'EBV ou par les parvovirus. Elles peuvent être observées également à l'occasion de vaccinations. L'infection virale est souvent méconnue et la thrombopénie peut en être la seule manifestation. Elles sont surtout fréquentes chez l'enfant. La guérison spontanée est habituelle en 2 à 4 semaines.

La thrombopénie chronique est une manifestation relativement fréquente des infections VIH et à VHC. Elle peut être sévère et symptomatique dans le cas du VIH. Le tableau et le traitement sont alors proches de ceux d'un purpura thrombopénique idiopathique. Dans le cas du VHC la thrombopénie peut survenir même en l'absence de splénomégalie. Elle est généralement modérée (50 000 à 100 000/mm³).

2. Thrombopénies immuno-allergiques d'origine médicamenteuse

Elles peuvent être dues à une **toxicité** centrale, sur la lignée plaquettaire. C'est un cas exceptionnel.

Beaucoup plus souvent le mécanisme est **immunologique** et périphérique : des thrombopénies dues à un conflit immuno-allergique avec une thrombopénie **brutale et très profonde**. Le complexe antigène-anticorps se fixant sur les plaquettes celles-ci sont détruites. L'anticorps est retrouvé dans le plasma du malade : il est actif sur toutes les plaquettes normales, mais seulement **en présence du médicament responsable**.

Les thrombopénies médicamenteuses surviennent **brutalement** plusieurs jours (7 à 10 jours) après le début du traitement, voire plus précocement en cas de réintroduction du traitement, même à dose minime et sont **souvent sévères** et associées à un syndrome hémorragique important. Elles sont **isolées**, sans anomalie de l'hémostase, l'accident est **brutal**, sans relation avec la dose administrée et implique l'arrêt de médicament.

Les accidents sont rares, **hormis le cas des thrombopénies à l'héparine** qui peuvent s'accompagner de complications thrombotiques artérielles et/ou veineuses par agrégation plaquettaire massive. La quinine, la quinidine, la rifampicine sont moins souvent en cause. De nombreux autres médicaments ont été incriminés, mais pour chacun d'entre eux, le nombre de cas connus est très faible : méprobamate, digitoxine, diurétiques de la famille des sulfamides, anti-inflammatoire non stéroïdiens....

Le diagnostic repose sur **le contexte clinique** (il faut rechercher une modification du traitement dans les jours qui ont précédé la découverte de la thrombopénie). Une thrombopénie immunoallergique peut cependant être occasionnellement induite par un médicament ingéré depuis plusieurs années. L'imputabilité peut être démontrée avec certitude au laboratoire bien que l'examen soit rarement réalisé.

La thrombopénie est **réversible** en quelques jours (5 à 10 jours) après l'arrêt du médicament responsable.

3. Thrombopénies allo-immunes

Elles sont **exceptionnelles** et peuvent s'observer au cours de la grossesse (thrombopénie néonatale) ou après une transfusion (purpura post-transfusionnel).

3.1. Thrombopénie néonatale

Une thrombopénie néonatale peut résulter du passage transplacentaire d'anticorps d'origine maternelle résultant soit d'une allo-immunisation en cours de grossesse, soit d'un processus auto-immun maternel. Le risque hémorragique fœtal et néonatal diffère selon les cas. Il est très important en cas d'allo-immunisation pouvant provoquer une hémorragie cérébrale fœtale.

Le mécanisme de **l'allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle** résulte d'une incompatibilité dans les systèmes antigéniques spécifiques des plaquettes. La situation la plus fréquente est celle d'une femme de phénotype plaquettaire rare HPA1a négatif présentant un allo-anticorps anti-HPA1a. Il existe un risque de thrombopénie fœtale et/ou néonatale si l'enfant est de phénotype plaquettaire HPA1a positif.

Souvent l'accouchement lui-même se déroule normalement et les signes hémorragiques apparaissent chez le nouveau né après quelques heures, sous forme de pétéchies disséminées. La thrombopénie est généralement très profonde et persiste plusieurs semaines en l'absence de traitement.

Le diagnostic peut être établi par le groupage maternel et paternel s'il montre une discordance antigénique dans un des systèmes antigéniques plaquettaires, absent chez la mère et présent chez le père ; ou par la mise en évidence d'un anticorps maternel dirigé spécifiquement contre un antigène plaquettaire paternel.

Les nouveau-nés d'une mère atteinte d'un purpura thrombopénique auto-immun ont un risque de thrombopénie néonatale liée au passage transplacentaire des auto-anticorps maternels antiplaquettaires de type Ig G. toutefois, une thrombopénie néonatale est relativement peu fréquente dans ces cas.

3.2. Thrombopénie post transfusionnelle

La thrombopénie post-transfusionnelle survient elle aussi le plus souvent chez des patients de phénotype plaquettaire HPA1a négatif allo-immunisés (surtout chez les femmes) lors d'une grossesse ou d'une transfusion antérieure. À l'occasion d'une nouvelle transfusion contenant des plaquettes de phénotype HPA1a positif (habituellement des concentrés de globules rouges contaminés par des plaquettes), les allo-anticorps du receveur vont provoquer la destruction des plaquettes transfusées incompatibles, mais également, pour une raison que l'on ignore, des plaquettes HPA1a négatives du receveur.

La thrombopénie, souvent sévère, survient dans les 10 jours qui suivent la transfusion.

Avec le mode de préparation actuel des produits sanguins (déleucocytation et déplaquettisation systématiques des produits sanguins labiles), cette complication de la transfusion est devenue exceptionnelle.

III. Thrombopénie périphérique par hyperconsommation

Dans ces syndromes ou maladies, les plaquettes sont impliquées dans un processus d'hémostase du fait d'une activation excessive de l'hémostase et sont donc consommées.

Il s'agit d'urgences hématologiques justifiant une hospitalisation immédiate en milieu spécialisé.

Les principales étiologies sont :

1. La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)

La thrombopénie est de sévérité variable et s'accompagne d'un abaissement du TP et du taux du fibrinogène. Le diagnostic est confirmé par la présence de produits de dégradation de la fibrine et par une augmentation du taux des D-dimères.

Les principales causes sont : le sepsis grave, les métastases médullaires (en particulier prostatiques), les pathologies obstétricales, les leucémies aiguës en particulier promyélocytaires (LAM M3), les cancers, l'hémolyse aiguë et les accidents transfusionnels.

2. Les infections bactériennes ou parasitaires

La thrombopénie peut être due à : des septicémies, des méningococcies, la tuberculose, le paludisme... Ces infections bactériennes et parasitaires peuvent comporter une thrombopénie, par une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) ou non.

3. Les microangiopathies thrombotiques

Ce sont des pathologies rares mais graves qui regroupent :

3.1. Le purpura thrombotique thrombocytopénie

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), appelé encore syndrome de Moschowitz, se voit avec fréquence supérieure chez la femme, souvent jeune. Il associe à des degrés divers de la fièvre, des signes neurologiques centraux fluctuants (céphalées, altération de la conscience, ataxie, parésie, aphasie, dysarthrie), des douleurs abdominales, un syndrome hémorragique habituellement modéré, une HTA et des œdèmes des membres inférieurs.

Au plan biologique, la thrombopénie est associée à une insuffisance rénale et à une anémie hémolytique associée à la présence d'un grand nombre de schizocytes qui témoigne de son caractère mécanique. **La présence de schizocytes est l'élément clé du diagnostic.**

Le purpura thrombotique thrombocytopénique est lié à la présence de polymères de facteurs von Willebrand de haut poids moléculaire due à un déficit congénital ou acquis d'une protéase appelée ADAMTS-13 dont le rôle est de cliver les polymères de facteurs von Willebrand.

Au cours du purpura thrombotique thrombocytopénique, l'activité de la protéase ADAMTS-13 est habituellement effondrée (< 5 %) alors qu'elle remonte sous l'effet du traitement.

3.2. Le syndrome hémolytique et urémique

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est retrouvé essentiellement chez l'enfant. Le tableau clinique du SHU est voisin à celui PTT mais les signes abdominaux prédominent : des

vomissements et une diarrhée aqueuse (qui peut évoluer en colite hémorragique) qui précèdent de quelques jours l'apparition d'une hémolyse, d'une oligoanurie et d'une thrombopénie. Il est en général d'origine infectieuse (*Escherichia coli* ou *Shigella*).

3.3. **HELLP syndrome**

On rapproche du syndrome hémolytique et urémique, le HELLP syndrome qui est une forme grave de toxémie gravidique associant l'éclampsie, l'anémie hémolytique, une thrombopénie et une atteinte hépatique.

4. **La coagulation intra vasculaire localisée**

La coagulation intra vasculaire localisée, appelée aussi hémangiome géant, syndrome de Kasabach–Merritt ou angiodyplasie; est **exceptionnelle**, elle est caractérisée par la constatation dès les premiers mois de la vie d'un angiome cutané, le plus souvent unique mais extensif. Une anémie hémolytique micro–angiopathique avec schizocytes est fréquente.

5. **les causes mécaniques**

Prothèse valvulaire.

IV. **Thrombopénie par trouble de répartition**

Il regroupe :

1. Les thrombopénies des hémorragies massives

2. Les thrombopénies liées à l' hypersplénisme

Ce sont en général des thrombopénies modérées, souvent associées à une neutropénie modérée, voire à une anémie. Elles peuvent se voir dans toutes les maladies où existe une splénomégalie : hépatopathies avec hypertension portale, parasitoses, hémopathies (myélofibrose en particulier).

En fonction des étiologies, la thrombopénie peut relever des mécanismes associés : consommation lors de CIVD, origine centrale lors d'hémopathies malignes.

3. Les thrombopénies « de dilution »

La thrombopénie de dilution ne s'observe que lors **des transfusions massives** (exsanguino-transfusion) du sang conservé, qui est dépourvu de plaquettes fonctionnelles.

Chapitre 20 : Purpura thrombopénique idiopathique

I. Introduction

Les **thrombopénies** sont définies par un nombre de plaquettes **inférieur à 150 000/mm³**. Elles peuvent être dues à **un défaut de la production médullaire** des plaquettes (thrombopénies centrales), ou bien dues à une cause périphérique pouvant être en rapport avec **une anomalie de répartition** des plaquettes dans le sang circulant (hypersplénisme), ou **une hyperconsommation** des plaquettes (coagulation intravasculaire disséminée, microangiopathie thrombotique), ou en rapport avec leur **destruction immunologique** par l'intermédiaire de la fixation sur leur membrane de complexes immuns.

Le **purpura thrombopénique immunologique (PTI)** est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. Il est dû à des auto-anticorps reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire qui, se fixant sur la membrane des plaquettes, vont entraîner leur destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques.

Le PTI peut être isolé (idiopathique) ou compliquer l'évolution d'une maladie.

II. Nouvelle terminologie du PTI

- Entre le diagnostic et le troisième mois de la maladie, le PTI est considéré comme « **nouvellement diagnostiqué** ».
- Entre le troisième mois et la première année suivant la période du diagnostic, le PTI est classé comme « **persistant** ».
- Après un an, le PTI est défini comme « **chronique** ».

III. Épidémiologie

Il peut être **aigu** ou **chronique**. Les formes de l'enfant sont le plus souvent aiguës et intéressent aussi bien les garçons que les filles alors que les formes de l'adulte sont le plus souvent chroniques et touchent plus souvent les femmes que les hommes.

IV. Physiopathologie

La thrombopénie observée au cours du PTI résulte de la fixation sur la membrane plaquettaire d'Ig, le plus souvent d'isotype G, qui l'altèrent et induisent sa destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques.

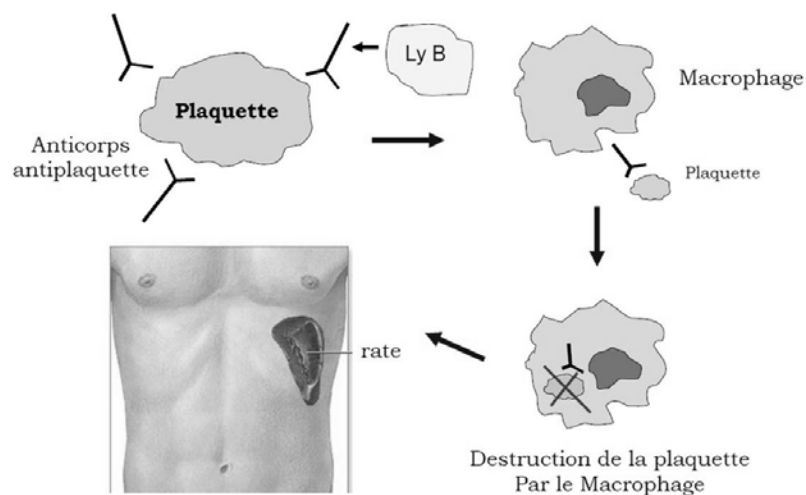


Figure 12 : Représentation schématique de la physiopathologie du PTI.

V. Diagnostic

1. Circonstances du diagnostic

Hémogramme systématique, syndrome hémorragique (purpura cutané pétéchial ou ecchymotique prédominant aux membres inférieurs, hématomes, bulles hémorragiques buccales, saignements muqueux (**épistaxis**, **gingivorragies**, **ménométrorragies**), hémorragies viscérales graves (digestives, cérébro-méningées, rétiniennes).

2. Interrogatoire

Il permet de préciser l'**ancienneté de la thrombopénie**, du fait de l'existence d'antécédent de syndrome **hémorragique spontané** ou lors d'interventions chirurgicales souvent alors banales, comme une **extraction dentaire** ou une **amygdalectomie**.

Il faut analyser de manière exhaustive les **médicaments** reçus dans les semaines qui ont précédé l'installation de la thrombopénie (même en cas de prise unique : quinine, digitaliques, sulfamides, héparines, valproate de sodium, thiazidiques, vancomycine...).

Il faut rechercher la présence de **comportements à risque pour l'infection par le VIH**, une transfusion récente, un syndrome grippal dans les semaines précédentes.

L'interrogatoire s'acharnera aussi à rechercher des signes orientant vers une **connectivite** et/ou **syndrome des antiphospholipides** (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes).

3. Examen clinique

Il est pauvre, en dehors d'un éventuel syndrome hémorragique dont il faut apprécier l'importance, et des signes d'anémie qui en traduiraient la sévérité.

Il faudra rechercher des pétéchies, ecchymoses ou vibices.

Il faut rechercher la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie qui orienteraient vers un syndrome lymphoprolifératif ou une infection par le VIH, et l'existence de signes d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, hépatosplénomégalie, érythrose palmaire) qui orienteraient vers une hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme.

L'examen clinique s'acharnera à rechercher les éléments de gravité : hémorragie rétinienne, bulles hémorragiques buccales, céphalées, signes méningés, troubles de conscience.

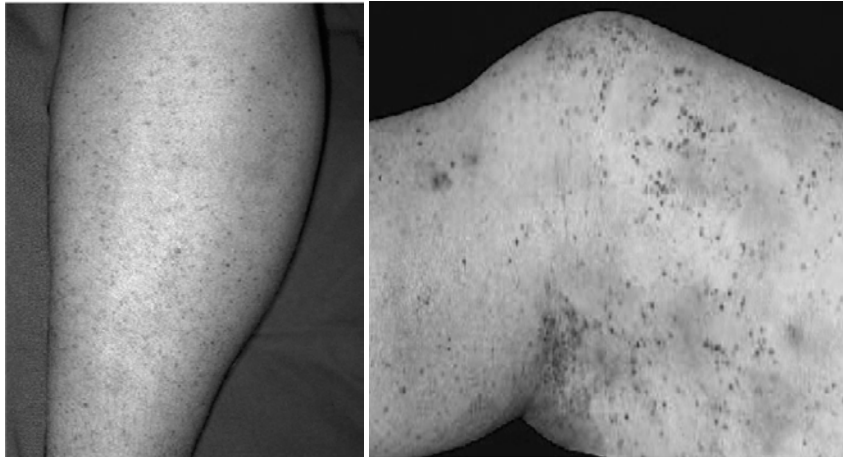


Figure 13 : Purpura du membre inférieur chez un malade thrombopénique.

VI. Examens paracliniques

Il faut d'abord confirmer la réalité de la thrombopénie en vérifiant l'absence d'agglutination des plaquettes *in vitro* entraînant une erreur de compte par l'appareil automatique.

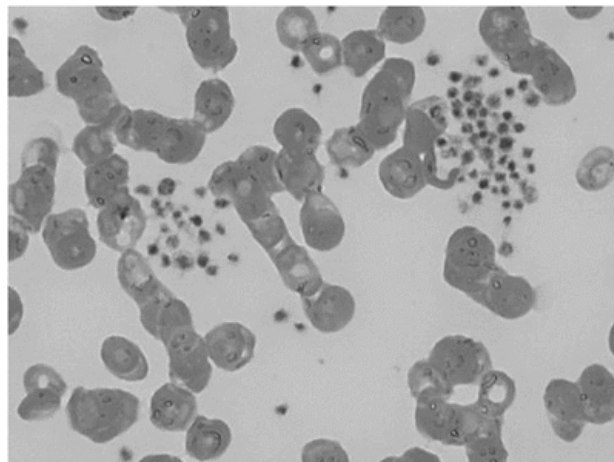


Figure 14 : Frottis sanguin montrant une agglutination des plaquettes.

1. Examens de première intention :

Ils comprennent la détermination du **groupe sanguin** et la **recherche d'agglutinines irrégulières** (le syndrome hémorragique peut nécessiter une transfusion urgente).

L'**hémogramme** recherche des anomalies quantitatives et/ou qualitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale.

La **recherche de schizocytes** et un compte de **réticulocytes** sont systématiques : la présence de schizocytes en grand nombre associée à une réticulocytose orienterait vers une microangiopathie thrombotique.

Un **bilan d'hémostase** (TCA, TP, fibrinogène) complété par une mesure des D-dimères et la recherche de produits de dégradation de fibrine lorsqu'on suspecte une CIVD.

La réalisation des **tests hépatiques** et des **sérologies de l'hépatite B et C** est systématique pour éliminer une hépatopathie chronique.

Une **sérologie du VIH** doit être effectuée même en l'absence de facteurs de risque évidents.

Un bilan immunologique minimal doit comprendre la recherche des **anticorps antinucléaires**, **anticorps anti-Ro** (syndrome sec antigène A (SSA)), complété par un **test de Coombs direct** en cas d'anémie, **anticorps antiphospholipides**, **TSHus**.

- **Myélogramme** : permet d'affirmer la nature périphérique de la thrombopénie. La richesse est normale avec une augmentation de la richesse en mégacaryocytes.
- **Recherche d'anticorps antiplaquettes** : Elle n'est pas nécessaire au diagnostic.
- **Étude de la durée de vie des plaquettes** : rarement pratiquée à visée diagnostique.

VII. Diagnostic différentiel

Il se pose avec les thrombopénies d'origine centrale et les autres thrombopénies périphériques :

- **Thrombopénies centrales** : Aplasie médullaire, envahissement médullaire, leucémie aiguë, myélodysplasie, carence vitaminique (folates, vitamine B12), intoxication alcoolique aiguë...
- **Thrombopénies périphériques** :
 - **Par consommation** : CIVD, échanges plasmatiques, microangiopathie thrombotique.
 - **Par anomalie de répartition** : Hypersplénisme, hypothermie sévère.
 - **Par destruction immunologique** : Lupus, hémopathie lymphoïde, VIH, dysthyroïdie.

VIII. Évolution

Les **PTI aigus** sont observés surtout chez l'enfant. Ces formes guérissent en trois semaines à trois mois sans séquelles, un petit nombre rechute ultérieurement.

Les **PTI chroniques** sont la forme observée habituellement chez l'adulte. La maladie peut durer de quelques mois à toute la vie.

IX. Traitement

1. Mesures symptomatiques

Repos au lit pendant la phase aiguë ; éviction des gestes invasifs, de sports violents, de traitements modifiants l'hémostase, proscrire les injections intramusculaires.

Contraception orale continue pour les femmes en période d'activité génitale.

La transfusion de plaquettes n'a pas d'effet sur la correction de la thrombopénie : les plaquettes transfusées sont rapidement détruites. La transfusion de plaquettes ne trouve sa place dans le PTI que face à un syndrome hémorragique grave menaçant le pronostic vital.

2. Traitements spécifiques

2.1. Plaquettes > 30 000/mm³

Les patients qui ont une thrombopénie de plus de 30 000/mm³ et qui n'ont pas de syndrome hémorragique n'ont pas besoin d'être traités. Une simple surveillance est préconisée.

2.2. Plaquettes < 30 000/mm³

a. **Corticoïdes**

C'est le traitement de première intention : Prednisone 1 mg/Kg/j per os pendant 3 semaines, puis dégression rapide avec arrêt à la 5^e semaine. Elle doit être accompagnée d'une supplémentation en potassium, en calcium, un régime sans sel et sans sucre.

Une ascension des chiffres des plaquettes est observée au cours de la première semaine. Il faut surveiller la glycémie, le poids et la tension artérielle.

b. Immunoglobulines polyvalentes par voie IV

Elles sont indiquées en seconde intention en cas d'échec aux corticoïdes et en cas d'urgence.

Elles permettent une augmentation des plaquettes dès le premier jour avec normalisation du chiffre à J3 dans 85 % des cas, sur une durée de 3 semaines (**réponse transitoire**).

c. Splénectomie

Son indication doit être posée dans un milieu spécialisé, après douze mois d'évolution du PTI. Elle est efficace dans 60 % des cas. C'est un traitement de 2^e intention.

d. Autres traitements

- **Rituximab** : c'est un anticorps monoclonal anti-CD20, utilisé en perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. Il permet d'obtenir un taux de réponse de 60 %.
- **Agonistes du récepteur à la thrombopoïétine** : indiqué en 2^e ligne. Un taux de réponse de 50 % est obtenu. Un traitement prolongé est nécessaire.
- **Immunosuppresseurs, danazol ...**

Chapitre 21: Purpuras vasculaires (vascularite et dysglobulinémies)

I. Introduction

Le purpura vasculaire est lié à des lésions capillaires d'étiologies variées conduisant à une extravasation de sang dans le derme. Le bilan d'hémostase et l'étude des plaquettes sont normaux. Le pronostic est lié à son étiologie. La vascularite inflammatoire est le mécanisme le plus souvent en cause.

Devant la survenue d'un purpura vasculaire, **un examen clinique rigoureux** et la **réalisation d'une biopsie cutanée** sont les éléments incontournables du diagnostic étiologique et de la prise en charge thérapeutique.

II. Diagnostic positif

1. La lésion élémentaire

Le purpura est une lésion dermatologique se manifestant par l'apparition de taches hémorragiques. Il est dû à une extravasation des hématies depuis les vaisseaux du derme jusque dans les tissus sous-cutanés. Ces lésions ne disparaissent pas à la vitropression.

Le purpura peut être pétéchial, ecchymotique ou sous forme des vibices.

2. Purpura vasculaire ou purpura thrombopénique

Le purpura vasculaire est rarement ecchymotique, il est constitué de lésions le plus souvent **pétéchiales**, qui prennent souvent **un aspect infiltré**, donnant une sensation de relief au passage du doigt sur les lésions. Celles-ci peuvent évoluer vers la nécrose, plus rarement vers des vésicules, des bulles, voire des ulcérations superficielles.

Le purpura vasculaire survient par **poussées successives**, donnant lieu à **des lésions d'âges différents**. Ces poussées sont favorisées par l'**orthostatisme** et les lésions purpuriques sont localisées sur les membres inférieurs mais peuvent également toucher le tronc, les membres supérieurs, voire la tête selon **une topographie ascendante**. Enfin, le purpura vasculaire ne touche que la peau et **épargne les muqueuses**.

À l'inverse, le purpura thrombopénique est constitué de lésions ecchymotiques parfois accompagnées de bulles hémorragiques des muqueuses. Ces lésions apparaissent avec une topographie d'emblée diffuse, sans notion de poussées successives. Il s'y associe parfois un syndrome hémorragique viscéral (rectorragies, hématome sous-dural, hémorragies au fond d'œil...).

Le purpura vasculaire est lié à des lésions de la paroi vasculaire avec baisse de résistance capillaire d'étiologies variées conduisant à une extravasation de sang dans le derme. Le bilan d'hémostase et l'étude des plaquettes sont normaux. On distingue le purpura vasculaire causé par des anomalies de la paroi vasculaire du purpura thrombopénique survenant pour des taux de plaquettes en général inférieurs à 50 000/mm³. La numération plaquettaire permet d'orienter le diagnostic vers un purpura thrombopénique.

Si la lésion initiale est la même, quelques éléments sémiologiques cliniques et l'interrogatoire permettent au clinicien de s'orienter rapidement vers l'une ou l'autre de ces étiologies. Il faut tout de même noter que purpura vasculaire et thrombopénique peuvent coexister comme dans certains processus septiques ou dans la maladie lupique.

III. Classification des purpuras vasculaires

Le purpura vasculaire témoigne d'une anomalie de la paroi vasculaire des artérioles, veinules ou capillaires du derme, le plus souvent liée à **une vascularite**, parfois secondaire à une **vasculopathie** ou à **une fragilité vasculaire**. Les **vascularites d'hypersensibilité** constituent l'étiologie **la plus fréquente** des purpuras vasculaires.

Tableau VI : Classification étiologique des purpuras vasculaires.

Purpura vasculaire des maladies Systémiques	Purpura des vascularites <ul style="list-style-type: none"> - Polyangéite granulomateuse (Wegener) ; - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss) ; - Micropolyangéite ; - Panartérite noueuse ; - Purpura rhumatoïde ; - Vascularites d'hypersensibilité : cancers, infections, médicaments. Cryoglobulinémie Connectivites Cryofibrinogène Hyperglobulinémie de Waldenström
Purpura des vasculopathies	Purpura sénile (Bateman) Amylose Scorbut Purpura d'effort Purpura psychogène (Gardner et Diamond) Purpura factice
Purpuras emboliques	Maladie des emboles de cholestérol Myxome de l'oreillette gauche Embolies graisseuses

IV. Les étiologies des purpuras vasculaires

L'orientation diagnostique varie selon l'examen clinique, mais le purpura vasculaire n'est pas toujours facile à distinguer des purpuras thrombopéniques ou thrombotiques.

Le diagnostic étiologique repose sur **un interrogatoire, un examen clinique approfondi et les données biologiques.**

1. Purpuras vasculaires au cours des maladies systémiques

1.1. Purpuras des vascularites

Pour poser le diagnostic de vascularite, **un examen anatomopathologique est nécessaire**, montrant une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux et un infiltrat riche en polynucléaires

neutrophiles pycnotiques. L'aspect histologique dépend de la taille du vaisseau atteint (capillaire, artériole, artère), et de la nature de l'infiltrat (polynucléaires neutrophiles altérés dans la vascularite leucocytoclasique, lymphocytes dans les vascularites lymphocytaires, granulomes dans les vascularites granulomateuses).

C'est la constatation d'un purpura infiltré et d'une histologie de vascularite qui confirme le diagnostic. L'examen en immunofluorescence directe d'une lésion purpurique identifie les éventuels dépôts d'immunoglobulines et/ ou de complément.

Les vascularites partagent un certain nombre d'atteintes qui, lorsqu'elles sont présentes, peuvent orienter le clinicien vers le diagnostic général de vascularite (altération de l'état général, hyperthermie, polyarthrite non érosive parfois accompagnée de synovites, myalgies, atteinte pulmonaire, mononeuropathie multiple, voire polyneuropathie, glomérulonéphrite, atteinte digestive, myocardite).

Chaque vascularite a par ailleurs des caractéristiques cliniques qui lui sont propres et qui permettent d'affiner le diagnostic.

a. Polyangéite granulomateuse (maladie de Wegener)

La polyangéite granulomateuse fait partie des **vascularites granulomateuses**; elle se distingue des autres vascularites par une atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL) et pulmonaire prédominante ainsi que par la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) de fluorescence cytoplasmique (c-ANCA) de spécificité antiprotéinase 3 (PR3).



Figure 15 : Purpura des coudes au cours d'une maladie de Wegener.

b. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss)

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est **une vascularite granulomateuse** qui se caractérise par un asthme d'apparition tardive et d'emblée sévère et une atteinte neurologique fréquente (un patient sur deux).

Biologiquement, il existe une éosinophilie qui peut être importante et on retrouve fréquemment des ANCA de fluorescence péri nucléaire (p-ANCA) de spécificité antimyéloperoxydase (MPO).

c. Micropolyangéite

La micropolyangéite n'a pas d'atteinte spécifique qui permet de la distinguer des autres vascularites cliniquement. On observe fréquemment des p-ANCA de spécificité anti-MPO. Comme pour les autres vascularites à ANCA.

d. Panartérite noueuse

La panartérite noueuse (PAN) se distingue des autres vascularites par l'existence possible de nouures cutanées (nodules sous-cutanés situés sur les trajets artériels), une altération de l'état général souvent importante et des micro-anévrysmes, en particulier coelio-mésentériques et rénaux. L'atteinte rénale par glomérulonéphrite et l'atteinte pulmonaire sont rares. Il n'y a pas d'ANCA. La PAN est parfois associée à une infection par le virus de l'hépatite B (VHB).

e. Purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde, ou maladie de Henoch-Schönlein, est la vascularite **la plus fréquente** de l'enfant et de l'adolescent. Malgré tout, il peut s'observer chez l'adulte, en particulier dans un contexte d'infection ou de cancer des voies aérodigestives supérieures.

On observe classiquement une **triade** constituée d'un **purpura vasculaire** touchant surtout les membres inférieurs, pouvant remonter sur les fesses et la région lombaire, **d'arthralgies** des chevilles, voire des genoux et de **douleurs abdominales** parfois compliquées d'hémorragies digestives, l'atteinte rénale fait la gravité.

Biologiquement, l'élévation des immunoglobulines A (IgA) sériques est inconstante et le diagnostic est porté à l'examen anatomopathologique de la biopsie du purpura montrant une infiltration d'IgA des parois vasculaires. Il n'y a pas d'ANCA.



Figure 16 : Purpura rhumatoïde bulleux.

f. Vascularites d'hypersensibilité

Les vascularites d'hypersensibilité sont des vascularites des petits vaisseaux qui se manifestent généralement uniquement par une atteinte cutanée. Il peut exister des atteintes extracutanées telles qu'une fièvre, une altération de l'état général ou des arthralgies mais sans atteinte viscérale.

Les vascularites d'hypersensibilité sont secondaires à une infection (bactérienne, virale ou parasitaire) ou d'origine toxique, en particulier médicamenteuse.

g. Vascularite cryoglobulinémique

Les cryoglobulinémies sont des Ig qui ont la propriété de précipiter au froid. En fonction du caractère mono- ou polyclonal de ces Ig, on classe les cryoglobulinémies en trois types.

Les cryoglobulinémies sont souvent asymptomatiques. Elles peuvent se manifester par une atteinte cutanée, articulaire, neurologique et/ou rénale. L'atteinte cutanée, déclenchée ou majorée par l'exposition au froid, peut comprendre un purpura vasculaire, un livedo, un phénomène de Raynaud voire des lésions ischémiques distales parfois nécrotiques. Les arthralgies sont d'horaire inflammatoire. L'atteinte neurologique la plus fréquemment observée est une polyneuropathie axonale. Le rein peut également être touché, sous la forme d'une glomérulonéphrite membranoproliférative.



Figure 17 : Nécroses digitales au cours d'une vascularite cryoglobulinémique.



Figure 18 : Purpura vasculaire au cours d'une cryoglobulinémie.

1.2. Purpura des connectivites

Toutes les connectivites peuvent se compliquer de vascularite cutanée et parfois de purpura nécrotique. Une cryoglobulinémie d'accompagnement est inconstante.

Un purpura vasculaire qui survient au cours de la polyarthrite rhumatoïde peut être lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren associé ou être le témoin d'une vascularite rhumatoïde.

Le purpura peut aussi s'observer dans le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sharp, la cirrhose biliaire primitive ou d'autres hépatopathies auto-immunes, la polychondrite atrophiante, la rectocolite hémorragique, les dermatopolymyosites et les anémies hémolytiques auto-immunes.

1.3. Purpura associé à une cryofibrinogénémie

Le cryofibrinogène est une cryoprotéine plasmatique constituée de fibrinogène précipitant au froid. Lorsqu'il est symptomatique, il se manifeste par une atteinte cutanée (80 %) : purpura vasculaire, phénomène de Raynaud, livedo et, parfois, ischémie ou nécrose cutanée et/ou par une atteinte microthrombotique. On observe parfois des arthralgies inflammatoires, une atteinte rénale ou neurologique.

Le diagnostic repose sur le dosage du cryofibrinogène ; celui-ci peut être associé à une cryoglobulinémie et peut survenir dans le cadre d'une pathologie auto-immune, d'un cancer ou d'une infection. Il précède volontiers l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif.

1.4. Purpura hyperglobulinémique de Waldenström

Le purpura hyperglobulinémique est une entité ancienne actuellement démembrée, l'essentiel étant de retrouver la cause de l'hypergammaglobulinémie. Il se caractérise par l'existence de complexes IgG - anti-IgG ou, plus rarement, IgA - anti-IgA non cryoprécipitants, parfois retrouvés dans la paroi vasculaire.

L'hyperglobulinémie sérique est d'importance variable et non constante. Le purpura évolue par poussées de fréquence très variable, parfois une à deux fois par an, parfois successives pouvant durer plusieurs mois et touche plus souvent la femme jeune. Il peut s'étendre au dos et à l'abdomen, aux membres supérieurs et peut être accompagné d'urticaire, de livedo, d'arthralgies ou d'arthrites, de myalgies, de phénomène de Raynaud. Une fois sur quatre, il est lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Plus rarement, il peut s'agir d'une cirrhose, d'une sarcoïdose, d'une hépatite chronique active, d'une thyroïdite auto-immune, d'une fibrose interstitielle, voire d'un thymome. Il peut aussi accompagner la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et précéder un syndrome lymphoprolifératif.

2. Purpuras liés à une vasculopathie

Les purpuras par fragilité capillaire sont moins graves, ils regroupent :

2.1. Purpura d'efforts

Purpura du visage après vomissements par exemple.

2.2. Purpura des carences en vitamine C

Il s'agit d'un défaut de soutien du tissu conjonctif péri-vasculaire par déficit vitaminique tel le scorbut où les pétéchies avec hyperkératose folliculaire et de vastes ecchymoses sont possibles.

2.3. Purpura sénile ou purpura de Bateman

Il touche les sujets âgés ou sous corticothérapie au long cours. Il existe des ecchymoses, en particuliers sur les faces dorsales des mains et des avant-bras, des cicatrices stellaires et une atrophie cutanée.

2.4. Purpura des amylose

Le purpura est classique dans l'amylose de type AL. Il est exceptionnel dans les amyloses secondaires. Il s'agit d'un purpura pétéchiial ou ecchymotique spontané ou survenant pour des traumatismes minimes, aux zones de frottement (ceinture, paupières par exemple) ou situé aux plis de flexion, prenant alors un aspect de stries linéaires longitudinales. L'atteinte viscérale témoigne de l'étendue de l'amylose.

2.5. Purpura psychogène

Le purpura psychogène ou syndrome de Gardner et Diamond atteint surtout les femmes et se caractérise par la survenue sur les membres ou les extrémités de lésions purpuriques précédées de quelques heures par une sensation de cuisson ou de picotements.

Il s'agit d'un purpura pétéchiial ou plus souvent ecchymotique. Toutes les explorations biologiques sont normales. Ce syndrome survient dans un contexte psychoaffectif particulier.

2.6. Purpura factices

Les purpuras factices sont souvent d'origine traumatique (pathomimie), déclenchés par des traumatismes directs : par la pose de garrot ou par succion, par exemple.

2.7. Angiodermites purpuriques et pigmentées

Les angiodermites purpuriques et pigmentées se localisent aux membres inférieurs, elles sont habituellement la conséquence d'une insuffisance veineuse chronique.

3. Purpuras vasculaires : situations particulières

3.1. Purpura des infections

Un purpura vasculaire peut survenir au cours d'une infection dans le cadre décrit précédemment d'une vascularite d'hypersensibilité. Deux cadres nosologiques doivent être distingués par leur gravité : **le purpura fulminans et l'endocardite infectieuse.**

3.2. Purpura des cancers

Un purpura vasculaire peut précéder l'apparition d'un cancer (hémopathies surtout) ou l'accompagner. Le purpura satellite d'une hémopathie peut disparaître alors que l'hémopathie continue d'évoluer. Le purpura vasculaire peut apparaître dans le cadre d'une vascularite d'hypersensibilité ; il est parfois l'expression d'une cryoglobulinémie ou d'un cryofibrinogène.

3.3. Purpuras d'origine embolique

Ils regroupent :

- Maladie des emboles de cholestérol ;
- Myxome de l'oreillette gauche ;
- Embolies graisseuses.

Chapitre 22 : Microangiopathie thrombotique

I. Définition

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) englobent un **groupe d'affections** caractérisées par l'**association** d'une **anémie hémolytique mécanique**, d'une **thrombopénie** et d'une **souffrance viscérale** en rapport avec la formation de thrombi dans les vaisseaux de la microcirculation.

II. Physiopathologie

Les microthrombi sont formés essentiellement de plaquettes avec peu de fibrine. La paroi endothéliale est intègre. Les thrombi sont riches en vWF. Le bilan d'hémostase est normal.

Le facteur de Willebrand (vWF) est synthétisé par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales. Les multimères de très haut poids moléculaire ont une grande affinité pour les GPIb des plaquettes. Ces multimères de très haut poids moléculaire sont normalement clivés par une métalloprotéase en sous-unités monomériques.

Cette métalloprotéase est appelée ADAMTS13 qui est synthétisée par le foie. Cette enzyme est fixée à la surface des cellules endothéliales, clive les multimères de haut poids moléculaire à leur sortie des cellules.

Une diminution de l'activité d'ADAMTS13 est à l'origine des microangiopathies. Habituellement cette activité est inférieure à 5 %. Les plaquettes de passage vont adhérer aux gros multimères du vWF, être activées et s'agréger.

III. Classification des microangiopathies thrombotiques

Il existe différents types de MAT en fonction de la présentation clinique et des mécanismes physiopathologiques. Leurs pronostics et leurs prises en charge sont spécifiques.

1. Microangiopathie thrombotique (ADAMTS13 détectable ou normale)

1.1. Syndrome hémolytique et urémique

Il peut être typique (post-diarrhéique), ou atypique (infection VIH, cancer, médicaments, greffes).

1.2. Microangiopathies apparentées

Cancers, HELLP syndrome, HTA maligne, syndrome des antiphospholipides, thrombopénie induite par l'héparine, CIVD.

2. Microangiopathie thrombotique (ADAMTS13 effondrée)

2.1. Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) héréditaire

2.2. PTT acquis

PTT auto-immun, PTT secondaire à une prise médicamenteuse (ticlopidine, ciclosporine...), infections (VIH.), grossesse, transplantation, maladie auto-immune (lupus).

IV. Présentation clinique

À la phase prodromique, le malade peut présenter une fièvre et des signes digestifs. Le début est en général brutal avec pâleur, douleurs abdominales, vomissements accompagnés d'urines sombres suivies d'une oligurie allant souvent jusqu'à l'anurie.

À l'examen clinique, il existe une pâleur, un ictère. Des signes hémorragiques avec des lésions purpuriques, des ecchymoses et des hémorragies digestives basses liées à une colite ischémique, peuvent être observés.

Les lésions viscérales sont inconstantes et d'une grande diversité :

- **Rénale** : réalisant un tableau d'insuffisance rénale aiguë organique modérée à sévère.
- **Neurologique** : déficit, troubles de conscience, crise d'épilepsie, coma.

- **Cardiaque** : cardiopathie ischémique pouvant être sévère.
- **Pulmonaire** : syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- **Surrénale** : nécrose surrénalienne avec insuffisance surrénalienne aiguë.
- **Digestive** : tableaux douloureux abdominaux allant jusqu'à la nécrose ischémique.
- **Rétinienne** : œdème et décollement rétinien.
- **Hépatique** : hépatites aiguës et lésions ischémiques des voies biliaires.
- **Cutanée et phanérienne** : nécrose distales et hémorragies sous-unguéales « en flammèche ».

V. Examens complémentaires

L'anémie est profonde et régénérative (réticulocytes $>120\ 000/\text{mm}^3$). Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse.

La recherche de schizocytes doit être répétée, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies.

Le test de Coombs est négatif. L'hémolyse est caractérisée par une bilirubine libre élevée, une LDH augmentée et un taux d'haptoglobine sérique effondré.

La thrombopénie est constante souvent inférieure à $20\ 000/\text{mm}^3$. Le bilan d'hémostase est normal.

Les autres examens de routine incluent un ionogramme sanguin et urinaire complet, un dosage de la protéinurie de 24 heures et une étude du sédiment urinaire.

La recherche d'un processus infectieux, ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant et pouvant entretenir le processus microangiopathique, est systématique.

Différents autoanticorps peuvent être mis en évidence, comme en particulier les anticorps antinucléaires et les anticorps anti-ADN.

La sérologie VIH est systématique chez l'adulte car une MAT peut révéler l'infection.

Une imagerie par IRM est réalisée en cas d'atteinte cérébrale.

La documentation histopathologique est rarement nécessaire.

L'étude de l'activité d'ADAMTS13 doit être systématiquement réalisée dans le syndrome de MAT chez l'enfant, afin de ne pas méconnaître un PTT héréditaire, dont la réponse à la plasmathérapie est excellente. Chez l'adulte, l'intérêt de l'étude de l'activité d'ADAMTS13 en pratique clinique est en cours d'évaluation.

Dans sa forme typique, le purpura thrombotique thrombocytopénique associe 5 signes : fièvre, manifestations neurologiques, insuffisance rénale, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie périphérique.

VI. Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel de la MAT est la CIVD. Des tests de coagulation normaux orientent vers une microangiopathie. Une HTA maligne ou un rejet de greffe rénale peuvent associer une hémolyse modérée, une thrombopénie et une insuffisance rénale.

VII. Traitement

La microangiopathie thrombotique est une **urgence diagnostique et thérapeutique** en raison de son pronostic souvent sévère en l'absence de traitement adapté.

Le traitement repose sur les échanges plasmatiques, de manière assez bien codifiée et avec une efficacité réelle dans les PTT, et de façon plus empirique dans les autres cas.

Selon les cas, des traitements doivent être associés :

- Traitement symptomatique (transfusion de culots globulaires, traitement antihypertenseur, anticoagulant).
- Traitement supplétif (épuration extrarénale, transplantation rénale).
- Traitement étiologique (corticothérapie, immunosuppresseur).

La transfusion de plaquettes est formellement contre-indiquée car elle aggrave le processus thrombotique donc le risque de décès.

Chapitre 23 : Coagulation intravasculaire disséminée

I. Définition

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), appelée aussi syndrome de consommation, coagulopathie de consommation ou syndrome de défibrination est un **syndrome anatomique, clinique et biologique** compliquant certaines affections et provoquant un état d'hypercoagulabilité, des phénomènes hémorragiques et des défaillances d'organes.

II. Physiopathologie

La CIVD sur le plan physiopathologique correspond à un embrasement du compartiment vasculaire avec :

- Une activation de l'hémostase primaire et de la coagulation, responsables de la consommation des plaquettes, du fibrinogène, et des facteurs de la coagulation.
- Un dysfonctionnement de la fibrinolyse, incapable d'assurer la dégradation de la fibrine, et aggravant les phénomènes prothrombotiques.
- Une défaillance des systèmes inhibiteurs de la coagulation qui sont dépassés et incapables de limiter l'hypercoagulabilité plasmatique.
- Une atteinte endothéliale avec un état pro-inflammatoire majorant les interactions cellulaires.

III. Etiologies

La CIVD est toujours la **conséquence à une maladie sous-jacente** ; de ce fait, le traitement étiologique sera primordial et indispensable à la restauration d'une hémostase normale. La précocité et le caractère ciblé de ce traitement conditionnent le pronostic de ce redoutable syndrome.

Les principales étiologies sont :

1. Infections

Septicémies à gram négatif (*neisseria meningitidis*, *salmonella typhi*), septicémies à gram positif (*streptococcus pneumonia*), rickettsiose, infections virales sévères (EBV, CMV, varicelle, zona, VIH, hépatites), infections parasitaires (*plasmodium falciparum*), infections fongiques (aspergillose, candidose systémique).

2. Pathologie obstétricale

Hématome rétro-placentaire, rupture utérine, embolie amniotique, toxémie gravidique, éclampsie, mort fœtale in-utéro, avortements septiques, môle hydatiforme, placenta prævia.

3. Chirurgie lourde

Chirurgie pulmonaire, chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, chirurgie prostatique.

4. Pathologie maligne

Cancers (poumon, pancréas, prostate), LAM3.

5. Lésions tissulaires massives

Traumatismes majeurs, brûlures étendues, embolie graisseuse.

6. Hémolyses

Post-transfusionnelles, médicamenteuses, hémoglobinurie paroxystique nocturne.

7. Malformations vasculaires

Collagénoses, anévrismes.

8. Morsures de serpents

IV. Signes cliniques

Le tableau clinique associe un état de choc, des manifestations hémorragiques et thrombotiques :

1. Manifestations hémorragiques

Ce sont surtout des **hémorragies cutanéomuqueuses** à type de purpura, pétéchies, bulles hémorragiques. Certains types de saignement orientent vers une CIVD : saignement en nappe du champ opératoire ou des orifices des drains, métrorragies obstétricales, saignement au point de ponction, ecchymoses en cartes géographiques, hématome extensif à la suite d'une injection intramusculaire.



Figure19 : CIVD des membres inférieurs.

2. Manifestations thrombotiques

Elles sont liées aux dépôts de fibrine, aux agrégats plaquettaires, aux microthrombi sont responsables de **signes ischémiques périphériques** atteignant tous les organes avec :

- **Des troubles neurologiques** : troubles de conscience, voire coma.
- **Des lésions cutanées** : purpura nécrotique, gangrène des extrémités des membres, du nez, des oreilles.

- Une atteinte rénale : oligurie, voire anurie et insuffisance rénale.
- Une atteinte pulmonaire : troubles respiratoires voire détresse respiratoire aiguë.
- Une atteinte digestive (ulcérations aiguës) ou hépatiques (syndrome de Budd–Chiari)

V. Signes biologiques

Il n'y a pas de test spécifique pour le diagnostic de CIVD. Le diagnostic est retenu sur des troubles de l'hémostase associés à un contexte étiologique.

- Le temps de céphaline activé (TCA), le temps de Quick (TQ) et le temps de thrombine (TT) sont allongés en raison de la diminution du taux des facteurs de coagulation.
- Le taux de fibrinogène est diminué (<1g/l). En présence d'un état inflammatoire ou d'une infection associée, il peut être normal.
- Le chiffre des plaquettes est diminué, le plus souvent inférieur à 50 000/mm³.
- Le dosage factoriel montre une diminution des facteurs en particulier le facteur V et le facteur VIII. Les facteurs II, VII et X sont peu diminués.
- Les complexes solubles : correspondent à la combinaison des monomères de fibrinogène ou de fibrine. Ces complexes sont mis en évidence par le test à l'éthanol ou au sulfate de protamine.
- L'activation de la fibrinolyse se manifeste par une élévation du taux des produits de dégradation de fibrine (PDF) et des D–dimères. Un taux de D–dimères supérieur à 500 µg/l est considéré pathologique.

En association aux troubles de l'hémostase, d'autres anomalies biologiques peuvent être décrites et qu'il faut corrélérer au contexte clinique : présence de schizocytes sur le frottis sanguin, élévation de la créatininémie, de l'azotémie en cas de nécrose corticale, syndrome de cholestase (élévation des phosphatases alcalines) et/ou cytolysse hépatique (ASAT, ALAT), hypoxie si atteinte pulmonaire majeure.

Les tests biologiques doivent impérativement être répétés pour apprécier l'évolution de la CIVD.

VI. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose avec l'insuffisance hépatocellulaire et la fibrinolyse primitive aiguë.

VII. Traitement

1. Le traitement étiologique

C'est le traitement essentiel de la CIVD. Il permet de réduire et parfois d'éliminer les sources de substances thromboplastiniques ou de freiner l'activation de la voie intrinsèque (ex : évacuation rapide utérine, antibiothérapie...). On doit lui associer le traitement du choc qui comporte le rétablissement d'une volémie efficace, de la tension artérielle, la correction d'une éventuelle anémie ou d'une éventuelle acidose, l'épuration extra rénale en cas d'insuffisance rénale aiguë conséquence de la CIVD.

2. Le traitement substitutif

Il est indiqué en cas de syndrome hémorragique grave avec transfusion de concentrés érythrocytaires en cas d'anémie, de concentrés plaquettaires en cas de thrombopénie majeure et de plasma frais congelé (10 à 20 ml/Kg/24h) en cas d'effondrement du fibrinogène et/ou des protéines de coagulation.

3. Le traitement anticoagulant

L'héparine standard ou l'héparine de bas poids moléculaire à faibles doses est préconisée chez les patients présentant une expression thrombotique.

Chapitre 24 : Thrombopathies constitutionnelles

I. Introduction

Les thrombopathies constitutionnelles sont **exceptionnelles**, elles se traduisent par des hémorragies cutané-muqueuses de gravité variable. L'élucidation de leur mécanisme a largement bénéficié des outils de la biologie moléculaire pour certaines d'entre elles.

Le diagnostic de la thrombopathie constitutionnelle est évoqué en présence **d'un syndrome hémorragique à prédominance cutané-muqueuse remontant à l'enfance** et la **notion d'antécédents familiaux similaires**. Elles correspondent à **une anomalie de structure** des plaquettes entraînant **une modification des différentes fonctions plaquettaires**: l'adhésion, l'agrégation et la libération des constituants plaquettaires.

L'exploration biologique repose essentiellement sur la numération plaquettaire, l'observation microscopique de l'architecture plaquettaire, l'étude agrégométrique des fonctions plaquettaires, l'analyse phénotypique membranaire plaquettaire par cytométrie en flux et l'étude en biologie moléculaire à la recherche de variants génétiques.

La réponse aux différents agents agrégants mesurée par les tests d'agrégométrie permet d'orienter le diagnostic. Ces thrombopathies seront ensuite caractérisées par l'analyse des glycoprotéines de membrane, l'analyse biochimique du contenu granulaire et l'étude du métabolisme des phospholipides et des prostaglandines. Ces explorations sont réservées à des laboratoires spécialisés.

II. Les anomalies des glycoprotéines de membranes

1. La maladie de Bernard-Soulier

La maladie de Bernard Soulier ou la dystrophie thrombocytaire hémorragipare associe un allongement majeur du temps de saignement (TS), une thrombopénie modérée avec plaquettes

de grande taille et une anomalie d'adhérence des plaquettes au facteur de Von Willebrand sous endothélial. Cliniquement, la maladie de Bernard Soulier est responsable d'un syndrome hémorragique apparaissant dès l'enfance, marqué par des épistaxis, un purpura cutanéomuqueux, de sévérité variable.

C'est une affection rare à transmission autosomique récessive. Elle résulte d'un déficit d'expression de la GP Ib-IX (récepteur pour le facteur von Willebrand) sur les membranes plaquettaires. Il en résulte un défaut de liaison au facteur Von Willebrand et un trouble d'adhésion plaquettaire au sous endothélium.

Le diagnostic repose sur l'étude de l'agrégation plaquettaire qui met en évidence une absence d'agglutination en présence de ristocétine alors que les autres inducteurs (adénosine, diphosphate, collagène) induisent une agrégation normale.

Cependant, ce défaut d'agrégation n'est pas, comme dans la maladie de von Willebrand, corrigé par l'adjonction de plasma normal ou de facteur vWF.

2. La thrombasthénie de Glanzmann

C'est une thrombopathie constitutionnelle très rare, transmise selon un mode autosomique récessif, liée à un défaut d'expression qualitative ou quantitative sur les membranes plaquettaires de la GPIIb/IIIa, molécule permettant au fibrinogène de relier les plaquettes entre elles lors de la phase d'agrégation.

Les manifestations hémorragiques apparaissent dès l'enfance, à type de saignements cutanéomuqueux. Le nombre et l'aspect des plaquettes sont normaux. In vitro, les plaquettes sont inagrégables quel que soit l'inducteur utilisé, ADP, collagène, adrénaline, thrombine, acide arachidonique.

3. Le syndrome plaquettaire pseudo-Willebrand

Ce syndrome est très rare, à transmission autosomique dominante. Il est caractérisé par un allongement du temps de saignement, une thrombopénie modérée avec des plaquettes de grande taille, sans anomalie morphologique et une agrégation plaquettaire subnormale

lorsqu'elle est induite avec les agents physiologiques, mais augmentée avec la ristocétine. Il existe une diminution du facteur VIIIc, du facteur von Willebrand, du cofacteur de ristocétine.

L'anomalie est plaquettaire et porte sur la GP Ib, responsable d'une liaison excessive des multimères du facteur von Willebrand qui entraîne une agglutination anormale des plaquettes et une consommation du facteur von willebrand sur la membrane plaquettaire.

Ce syndrome doit être distingué de la maladie de Willebrand dans sa forme IIb, où l'anomalie est plasmatique.

III. Les anomalies de la sécrétion plaquettaire

Elles sont plus fréquentes que les trois précédentes, elles sont responsables d'un syndrome hémorragique plus modéré et elles sont caractérisées par une tendance à la désagrégation des plaquettes dont les granules sont déficients.

On distingue : les thrombopathies par déficit en granules alpha et les thrombopathies par déficit en granules denses.

1. Les thrombopathies par déficit en granules alpha : La maladie des plaquettes grises

C'est une maladie à transmission autosomique dominante. Elle associe un allongement du temps de saignement, une thrombopénie modérée avec plaquettes de grande taille et grises après coloration des plaquettes sur la lame et elle est caractérisée par une absence de granules alpha intra plaquettaire.

Au cours du déficit en granules alpha, les manifestations hémorragiques sont très modérées.

La myélofibrose est constante dans cette thrombopathie par la sécrétion du PDGF (platelet-derived growth factor), par absence de stockage dans les granules alpha-plaquettaire.

2. Thrombopathies par déficit en granules denses

Le déficit en granules denses engendre des manifestations hémorragiques parfois prononcées et s'intègrent généralement au sein d'anomalies congénitales complexes comme la maladie de Chediak Higashi, le syndrome de Hermansky-Pudlak, de Wiskott-Aldrich ou la thrombopénie avec agénésie radiale.

2.1. La maladie du pool vide

C'est une affection autosomique dominante dont le support est l'absence de granules plaquettaires denses. Les anomalies fonctionnelles plaquettaires sont hétérogènes.

2.2. Le syndrome de Wiskott- Aldrich

Cette affection rare, à transmission récessive, liée au sexe, associe chez les garçons une thrombopénie sévère, apparaissant dès la naissance, avec microcytose plaquettaire et des anomalies lymphocytaires T d'apparition progressive plus tardive, responsables d'eczéma, de susceptibilité à des infections opportunistes et à des affections malignes.

Il existe une dysmégacaryocytopoïèse avec des mégacaryocytes quantitativement normaux mais qualitativement anormaux, responsable de production plaquettaire anormale avec durée de vie plaquettaire raccourcie.

IV. Les autres thrombopathies

- **Les anomalies de la synthèse des prostaglandines intra-plaquettaires** : Elles incluent les déficits constitutionnels en cyclo-oxygénase ou thromboxane synthétase et reproduisent la thrombopathie induite par l'aspirine.
- **Les anomalies des récepteurs** : Elles incluent les déficits constitutionnels en récepteur de l'ADP ou en récepteur au thromboxane A₂.

L'aspect morphologique des plaquettes et leur contenu granulaire est normal dans ces cas et les manifestations hémorragiques minimales sauf lorsque les patients consomment de l'acide acétylsalicylique ou un antiagrégant comme le clopidogrel.

Chapitre 25 : Maladie de Willebrand

I. Introduction

La maladie de Willebrand est une anomalie quantitative ou qualitative du facteur Willebrand (vWF). Elle touche les deux sexes. Son expression clinique et biologique est très hétérogène. Elle est de transmission autosomale dominante.

II. Rôle physiologique du vWF

Le vWF a deux fonctions principales qui sont :

- Le portage et la protection du facteur VIII de coagulation contre la dégradation.
- L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium lors de l'hémostase primaire.

L'anomalie dans la maladie de Willebrand retentira à la fois sur l'hémostase primaire et sur la coagulation.

III. Présentation clinique

Les hémorragies cutanées et muqueuses sont le mode de révélation habituel. Elles s'expriment par des ecchymoses, des épistaxis, des gingivorragies, des ménorragies et des hémorragies gastro-intestinales. **Les hémorragies amygdaliennes spontanées sont très évocatrices.**

Parfois la maladie est découverte lors d'extraction dentaire, d'hémorragies postopératoires ou d'hémorragies du post-partum.

IV. L'approche du diagnostic biologique

La confirmation du diagnostic peut être difficile d'où la nécessité de répéter les tests et d'étudier les autres membres de la famille.

1. Tests de routine

- Temps de saignement : allongé (technique d'Ivy incision).
- Taux de plaquettes : normal.
- Temps de céphaline activé : allongé (un TCA normal n'élimine pas la maladie).
- Temps de Quick : normal.
- Dosage du facteur VIII : diminué modérément.
- Temps d'occlusion (PFA100) : allongé.

2. Tests spécifiques

- Dosage immunologique du vWF (vWF Ag) : diminué.
- Dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine (vWF RCo) : diminué.

V. Classification

- Type 1 : déficit quantitatif partiel en Vwf.
- Type 2 : Déficit qualitatif partiel en vWF (variants moléculaires).
- Type 3 : Déficit quantitatif total en Vwf.

VI. Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel se pose avec l'hémophilie A où on observe un taux bas de facteur VIII.

VII. Traitement

La majorité des patients ne nécessitent un traitement que de façon épisodique, soit après un saignement post-traumatique, soit de façon préventive avant une chirurgie. Après extraction

dentaire, il faut comprimer ou mettre des colles biologiques pour arrêter le saignement. Le patient doit éviter tout traumatisme ainsi que la prise d'aspirine et d'AINS.

1. DDAVP (1-D-amino-8d-Arginine Vasopressine)

C'est un analogue de la vasopressine qui induit une libération de vWF et de facteur VIII. Il est administré en perfusion de 30 min, à la dose de 0,3 µg/Kg.

Il convient de préconiser une restriction hydrique durant le traitement. Les effets secondaires sont la tachycardie, les céphalées ou un flush. La meilleure efficacité est observée dans la maladie de Willebrand de type 1.

2. Traitement substitutif

Il est réservé aux patients ne répondant pas au traitement par DDAVP ou qui présentent une contre-indication. Les concentrés de vWF sont commercialisés. L'injection de 1 unité/Kg augmente le taux plasmatique de 2 %. Une injection par 24 heures est suffisante.

3. Autres médicaments

Les antifibrinolytiques peuvent être suffisants pour contrôler les saignements modérés naso-pharyngés, gastro-intestinaux ou génito-urinaires. L'acide tranexamique est utilisé à la dose de 20 mg/Kg trois fois par jour.

Le traitement oestro-progestatif utilisé à visée contraceptive réduit également les épisodes hémorragiques.

Chapitre 26 : Hémophilies

I. INTRODUCTION

L'hémophilie est une anomalie constitutionnelle de la coagulation qui relève d'une triple définition :

- **Clinique** : elle s'exprime par un syndrome hémorragique.
- **Génétique** : l'anomalie se situe sur le chromosome X.
- **Biologique** : elle est due à l'absence ou à une anomalie du facteur VIII (hémophilie A), ou du facteur IX (hémophilie B).

II. Génétique

L'hémophilie est une maladie récessive liée au sexe : seuls les garçons sont atteints, les femmes sont conductrices et n'expriment pas la maladie.

Le type et la gravité de la maladie sont les mêmes au sein d'une même famille.

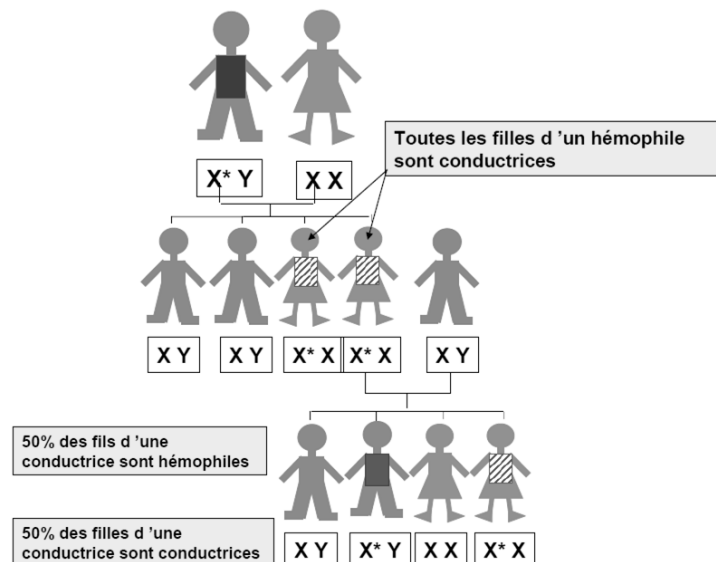


Figure 20 : Transmission de l'hémophilie.

III. Circonstances de découverte

Les hématomes et les hémarthroses sont les principales circonstances révélatrices. La circoncision, une extraction dentaire ou tout autre acte hémorragique peuvent être également un mode de révélation de la maladie. L'hémophilie peut être découverte lors d'un bilan préopératoire ou lors d'une enquête familiale.

IV. Signes cliniques

Les premières manifestations apparaissent vers l'âge d'un an dans les formes sévères.

1. Hémarthroses

Elles sont plus fréquentes lorsque la musculature est insuffisante. Elles touchent les articulations peu protégées par les masses musculaires : genoux, chevilles, coudes, et les articulations soumises à des pressions importantes : membre inférieur. Elles réalisent un gonflement douloureux : chaleur de l'articulation, flexum antalgique, augmentation rapide de volume avec impotence fonctionnelle se résorbant en quelques jours de repos.



Figure 21 : Hémarthrose du genou.

La gravité des hémarthroses tient à leur caractère récidivant entraînant une arthropathie hémophilique. L'échographie articulaire, la TDM mais surtout l'IRM peuvent détecter des lésions à un stade précoce.



Figure 22 : Arthropathie hémophilique du genou : pincement articulaire avec présence de géodes.

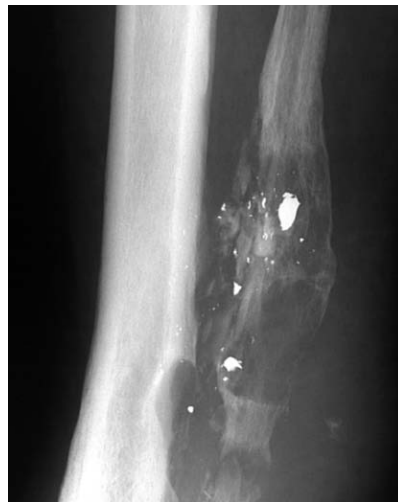


Figure 23 : Aspect radiologique d'une pseudotumeur hémophilique.

2. Hématomes

Ils entraînent des tuméfactions douloureuses et inflammatoires. Ils sont souvent post-traumatiques. Les hématomes volumineux peuvent se compliquer d'anémie, de subictère et plus rarement de surinfection ou nécrose cutanée. Ils peuvent selon leur localisation engager le pronostic vital ou fonctionnel.

Les hématomes superficiels, siégeant au niveau du thorax, de l'abdomen, de la région lombaire et du cuir chevelu s'accompagnent d'ecchymoses.

Les hématomes profonds sont graves et dangereux soit par leur volume, soit par leur localisation (hématome du psoas, hématome du plancher buccal, hématome de l'avant-bras, hématome orbitaire ou du système nerveux central, hématurie, hémorragie digestive...).



Figure 24 : Volumineux hématome pouvant être responsable d'asphyxie.



Figure 25 : Volumineux hématome du membre supérieur chez un patient hémophile.

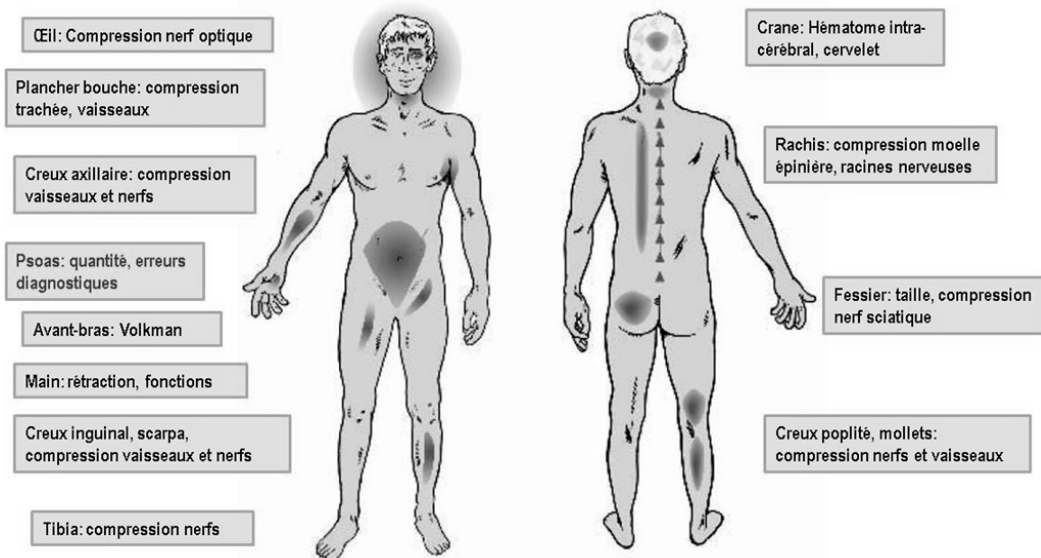


Figure 26 : Les hématomes de localisation dangereuse.

V. Diagnostic biologique

Le bilan d'hémostase permet de suspecter le diagnostic devant un allongement isolé du temps de céphaline activé (TCA) (le temps de saignement, la numération des plaquettes, le temps de Quick sont normaux).

Le diagnostic de l'hémophilie, de son type et de sa sévérité est apporté par **le dosage spécifique des facteurs VIII et IX**. On distingue :

- L'hémophilie **majeure** si le taux de facteur VIII ou IX est inférieur à 1 %.
- L'hémophilie **modérée** si le taux de facteur VIII ou IX est de 1 à 4 %.
- L'hémophilie **mineure** si le taux de facteur VIII ou IX est de 5 à 30 %.

VI. Diagnostic différentiel

- Hémophilie A : elle peut poser un problème diagnostique avec la maladie de Willebrand (TCA allongé, diminution du facteur VIII, TS allongé).
- Hémophilie B : elle pose un problème diagnostique avec la carence en vitamine K.

VII. Diagnostic de conductrice

L'enquête familiale systématique s'efforcera de dépister les éventuels autres hémophiles et surtout les conductrices. Un arbre généalogique sera établi.

VIII. Diagnostic prénatal

Il est réservé aux formes sévères de la maladie. Les prélèvements comportent un risque de perte fœtal de 1 à 3 %. L'identification du sexe du fœtus est la première étape. Seuls les garçons feront l'objet d'investigations complémentaires.

Le diagnostic de l'hémophilie chez le fœtus est réalisable par obtention d'ADN du fœtus à partir des cellules trophoblastiques à la 10^e semaine d'aménorrhée (SA), de ponction de liquide amniotique à la 15^e SA ou de ponction du sang du cordon à la 20^e SA.

IX. Traitement

1. Traitement préventif

L'hémophile devra avoir en permanence avec lui une carte d'hémophile où seront répertoriées les coordonnées du centre de traitement, les médecins responsables et les principales informations médicales (type d'hémophilie A ou B, taux du facteur déficitaire, recherche d'inhibiteur, groupe sanguin, produit transfusé). Les accidents hémorragiques et le nombre d'unités reçues doivent être notés sur un carnet.

Les injections intramusculaires, le rasage à la main, l'aspirine et les anti-inflammatoires sont interdits. Il faut une bonne hygiène dentaire, une mise à jour des vaccinations (par voie sous-cutanée), une compression digitale continue d'au moins 10 à 15 minutes plus pansement compressif pendant 24 heures, après toute ponction veineuse.

2. Traitement curatif

Toute suspicion d'un risque hémorragique chez un hémophile, imposera l'injection immédiate de facteurs antihémophiliques VIII ou IX par voie intraveineuse. Divers produits sont disponibles sur le marché. Ils sont soit purifiés à partir du plasma humain, soit fabriqués par génie génétique.

La dose à injecter est calculée en fonction de l'augmentation souhaitée et donc du syndrome hémorragique. Les posologies varient de 20 UI/Kg pour les hémorragies mineures jusqu'à 100 UI/Kg pour les hémorragies sévères.

Réflexe :

Tout traumatisme important (chute de vélo, accident de la voie publique...) doit entraîner une substitution rapide, même si aucun signe clinique n'est présent, car l'hémorragie peut se déclarer secondairement.

2.1. Pour l'hémophilie A

La perfusion d'une unité/Kg de FVIII augmente le taux de facteur circulant de 2 %. Les injections peuvent être répétées 2 à 3 fois par jour en fonction de la demi-vie du produit (8 à 12h). Divers produits sont disponibles dans le commerce :

- Produits recombinants : Recombinate[®], Bioclata[®], Refacto[®], Kogenate[®]...
- Produits plasmatiques : Hemofil M[®], facteur VIII LFB[®], Factane[®]...

2.2. Pour l'hémophilie B

La perfusion d'une unité/Kg de FIX augmente le taux de facteur de 1 %. Les injections peuvent être répétées 1 à 2 fois par jour selon la demi-vie du produit (12 à 24h). Les produits disponibles dans le commerce :

- Produits recombinants : Bénéfix[®] ...
- Produits plasmatiques : Mononine[®], Octafix[®], Facteur IX LFB[®], Betafact[®]...

3. Traitement des patients avec anticoagulant circulant

Le traitement substitutif peut entraîner l'apparition d'anticorps anti-FVIII (ou anti-FIX) et rendre les sujets résistants au traitement habituel. Ces sujets bénéficieront alors de l'utilisation de concentrés de F VIIa et/ou de protocoles d'induction de tolérance immune.

La recherche d'un anticoagulant circulant doit être systématiquement réalisée chaque 3 mois.

4. Traitement prophylactique

Ce protocole thérapeutique est proposé pour les patients ayant une forme majeure. Il consiste en l'injection régulière de fractions antihémophiliques dans le but de prévenir des phénomènes hémorragiques, plutôt que de les traiter après leur apparition. L'objectif est de maintenir en permanence un taux de facteur supérieur à 1 % ce qui permet d'éviter les complications orthopédiques. En pratique, 25 à 40 UI/Kg sont administrés 3 fois par semaine dans le cas d'hémophilie A et 2 fois par semaine pour l'hémophilie B.

5. Autres mesures thérapeutiques

La rééducation permet de réduire la raideur, les attitudes vicieuses et les amyotrophies.

Les antifibrinolytiques sont surtout indiqués dans les hémorragies buccales et ORL. On utilise habituellement l'acide tranéxamique (Exacyl®) à la dose de 15 à 20 mg/Kg trois fois par jour.

Les corticoïdes sont prescrits pendant 48 heures lors de l'installation des hématomes compressifs.

Les antalgiques sont parfois indispensables dans la prise en charge du malade hémophilique.

Le développement de l'auto-perfusion permet une intervention thérapeutique précoce et une bonne autonomie. La prise en charge psychologique est indispensable.

Le recours à la chirurgie est discuté selon les cas : synovectomie en cas d'hémarthroses fréquentes, arthrodèse en cas d'arthropathie évoluée (elle a un rôle antalgique), ostéotomie et allongement des muscles et des tendons (pour corriger une déformation), prothèse de la hanche ou du genou en cas d'atteinte osseuse majeure.

X. Complications

1. Complications musculo-articulaires

Elles sont représentées par une destruction progressive du cartilage avec amyotrophie de voisinage. Il y a une installation d'un cal vicieux responsable d'un trouble de croissance et une déformation des extrémités. Une pseudotumeur hémophilique peut se développer en cas d'hématomes musculaires insuffisamment traités.

2. Complications immunologiques

C'est le développement d'un anticoagulant circulant appelé aussi inhibiteur. Cet anticorps est l'apanage de formes majeures. Lorsque le titre de cet inhibiteur est augmenté, les facteurs antihémophiliques deviennent inefficaces.

3. Complications infectieuses

Le risque de transmission virale (hépatite A, B, C et VIH) a diminué depuis l'utilisation de nouvelles techniques de production de facteurs antihémophiliques.

Chapitre 27 : Déficits constitutionnels en facteurs de coagulation (en dehors de l'hémophilie)

I. Introduction

Les déficits constitutionnels en facteur de coagulation sont **exceptionnels**. Ils sont d'une grande hétérogénéité clinique et biologique. Une anomalie constitutionnelle de la coagulation peut être découverte à l'occasion d'un syndrome hémorragique ou d'un examen pré-opératoire, selon la gravité du déficit.

Les déficits des facteurs « contact » (F XII, prékallikréine, kininogène de haut poids moléculaire) ne s'accompagnent d'aucune manifestation hémorragique. Pour les autres facteurs de coagulation, le risque hémorragique est variable mais peut être important (exemple : afibrinogémie, déficit sévère en F XIII). Les anomalies sont soit quantitatives, soit qualitatives.

II. Déficits constitutionnels en facteurs de la phase contact

Ce sont des déficits peu fréquents (F XI, XII) voire exceptionnels (PK, KHPM). À l'exception du déficit en FXI, ils ne s'accompagnent d'aucun syndrome hémorragique, ni spontané, ni traumatique, ni en situation chirurgicale.

1. Déficit constitutionnel en facteur XI

Le déficit en facteur XI, appelé également hémophilie C, est le seul autre déficit de la voie intrinsèque qui expose à des manifestations hémorragiques. Ce déficit est transmis selon un mode héréditaire autosomique récessif, affectant ainsi à égalité les hommes et les femmes. Il est beaucoup plus rare que l'hémophilie A ou B et il est particulièrement fréquent dans la population juive ashkénaze.

La gravité des manifestations hémorragiques est variable d'un sujet à l'autre. Les manifestations hémorragiques sont rarement spontanées, mais le plus souvent post traumatiques ou post chirurgicales. Elles sont volontiers retardées, modérées mais prolongées. Il n'y a pas de corrélation entre le taux du facteur XI et le saignement. Les hématomes et les hémarthroses sont très rares, même avec des taux de facteur XI inférieur à 5 %.

L'importance des hémorragies dépend du génotype, elle est plus grande chez l'homozygote, le plus souvent asymptomatique chez l'hétérozygote.

Au cours d'un déficit en facteur XI, Le temps de céphaline activé est allongé alors que le temps de Quick et le temps de thrombine sont normaux. Le diagnostic est fait par le dosage du facteur XI.

Dans les formes sévères un traitement substitutif (PFC ou concentré de facteur XI : *Hemoleven*[®]) est nécessaire. Il est utilisé en prophylaxie opératoire de manière à atteindre un taux de 30 % à 45 % selon l'acte. Des complications thrombotiques sous traitement substitutif ont été rapportées.

Les traitements antifibrinolytiques associés sont nécessaire et parfois suffisants lors des actes stomatologiques ou ORL.

2. Déficiets constitutionnels en facteurs XII, prékallicréine (PK), kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) :

Les déficits en facteurs XII, PK, KHPM sont à transmission autosomique récessive. Ce sont des déficits rares qui n'entraînent jamais de manifestations hémorragiques, même lorsqu'ils sont sévères.

Ils sont diagnostiqués à l'occasion de la découverte d'un allongement important et isolé du TCA à un examen systématique. Cet allongement est corrigé par incubation prolongée de plasma avec la céphaline+ activateur en cas de déficit en PK. Le dosage spécifique des facteurs permet le diagnostic.

Les actes chirurgicaux peuvent être réalisés sans prophylaxie et sans risque hémorragique, même si le TCA est supérieur à 100 secondes.

III. Déficit constitutionnel en facteur VII

Le déficit constitutionnel en facteur VII est une maladie très rare, sa prévalence est estimée à 1/500 000. Il est transmis selon un mode autosomique récessif engendrant un déficit de coagulation de sévérité très variable.

Le patient homozygote ou double hétérozygote peut présenter des manifestations hémorragiques précoces et sévères (hémorragies cérébro-méningée, hémarthrose, hémorragie cutanéomuqueuses importante). Les sujets hétérozygotes sont le plus souvent asymptomatiques.

Le diagnostic de ces cas est évident par l'allongement du temps du Quick contrastant avec un temps de céphaline avec activateur normal. Le dosage spécifique du facteur VII montrera un taux bas.

En cas d'hémorragie importante ou en prévention d'un acte chirurgical, la perfusion de facteur VII recombinant (*NovoSeven*®) ou purifié d'origine plasmatique ou du plasma frais congelé (PFC) est nécessaire afin de maintenir un taux de 15 % à 20 %.

IV. Déficit constitutionnel en facteur X

Le déficit en facteur X est très rare, sa prévalence est estimée à 1 par million. Sa transmission se fait selon un mode autosomal récessif et il se caractérise par une grande hétérogénéité clinique et biologique liée à des anomalies géniques variées.

Les hétérozygotes sont généralement asymptomatiques, des hémorragies peuvent cependant compliquer des actes vulnérants, sans hémostase chirurgicale possible. Les homozygotes ou hétérozygotes composites ont un syndrome hémorragique dont la sévérité

dépend l'activité résiduelle. Dans les formes sévères, l'expression hémorragique est importante : hémarthrose, hématome musculaire, hématurie, ménorragies.

Le temps de Quick ainsi que le temps de céphaline activé sont allongés et le temps de thrombine est normal. Le dosage spécifique du facteur X trouvera un taux diminué.

Le recours au traitement substitutif par les concentrés plasmatiques riches en facteur X (PPSB) ou par le PFC est nécessaire en cas d'hémorragie sévère ou de chirurgie. Le taux de 10 à 15 % de facteur X est efficace dans les cas d'hémarthroses ou hématomes.

V. Déficit constitutionnel en facteur V

La transmission du déficit constitutionnel en facteur V se fait selon un mode autosomal récessif. C'est un déficit très rare avec une prévalence estimée à un sur un million.

Le déficit est asymptomatique chez les hétérozygotes. Il se manifeste chez les homozygotes par un syndrome hémorragique comportant un saignement facile, des épistaxis, des hématomes et parfois d'hémarthrose. On observe également des hémorragies ombilicales, des ménorragies ou des hémorragies de post-partum. Le saignement est généralement peu prononcé même dans les formes avec déficit sévère. Il faut noter qu'il a été décrit chez certains patients porteurs de déficit en FV, des manifestations thromboemboliques (déficit FV+ mutation du FV Leiden).

En cas de déficit en facteur V, le temps de Quick ainsi que le temps de céphaline activé sont allongés. Le temps de thrombine est normal. Dans les déficits majeurs, le temps de saignement est allongé par diminution du facteur V plaquettaire s'expliquant par l'interaction du facteur V et des plaquettes lors du processus de formation du thrombus plaquettaire. Le diagnostic est fait par le dosage spécifique du facteur V.

Il n'existe pas de concentré purifié en facteur V. Le traitement des hémorragies graves ou la prévention du risque hémorragique chirurgical, sont réalisés chez les homozygotes par la transfusion de plasma frais congelé (PFC).

VI. Déficit constitutionnel en facteur II

Le déficit en facteur II ou la prothrombine, est l'anomalie constitutionnelle de la coagulation la plus rare. Sa transmission est autosomique récessive. Il s'agit généralement de variants ou dysprothrombinémies résultant de mutations variées, plus rarement de déficits quantitatifs vrais ou hypoprothrombinémies.

Seuls les patients homozygotes ou double hétérozygotes ont des hémorragies spontanées, modérées, cutanéomuqueuses, ou des hémorragies post-opératoire.

Le diagnostic de déficit en F II doit être évoqué devant un allongement du TQ associé à un allongement du TCA. Le temps de thrombine est normal. Le dosage fonctionnel et antigénique permet de distinguer entre hypoprothrombinémie si le taux retrouvé est diminué avec les deux techniques et dysprothrombinémie lorsque le dosage antigénique trouve un taux normal ou légèrement diminué.

Le recours au traitement substitutif par concentrés riches en prothrombine (PPSB) n'est qu'exceptionnellement nécessaire, en période chirurgicale, lorsque le déficit est sévère.

VII. Déficit constitutionnel en facteur XIII

Le déficit en facteur XIII est transmis selon un mode autosomique récessif. C'est un déficit très rare avec une fréquence de 1/5 millions de naissances.

Les sujets hétérozygotes ne présentent pas de syndrome hémorragique mais présentent un risque accru d'avortement. Seuls les homozygotes sont symptomatiques. Les manifestations sont présentes dès la naissance sous forme d'une hémorragie lors de la chute du cordon, ou de la circoncision. Chez l'adulte, le déficit engendre un syndrome hémorragique sévère marqué par des saignements viscéraux, un retard de cicatrisation, des hémorragies post traumatique retardées mais prolongées et des hémorragies intracérébrales fréquentes.

Classiquement, les hémorragies ne sont pas immédiates, car la formation du caillot est initialement normale, mais celui-ci est fragile et insuffisante pour assurer l'hémostase définitive. Le risque de perte fœtale chez les femmes déficitaires en facteur XIII est proche de 100 %, des avortements spontanés récidivants sont souvent rapportés, suggérant le rôle crucial de ce facteur dans le maintien de l'insertion placentaire.

Les caractères du syndrome hémorragique en présence de tests globaux de coagulation normaux (TQ, TCA, TS, le temps de thrombine) doivent faire évoquer le diagnostic. Le dosage spécifique du facteur XIII permet le diagnostic (étude de la solubilité du caillot de fibrine à l'urée ou à l'acide acétique).

Le traitement substitutif transfusionnel par des concentrés purifiés de facteur XIII (*Fibrogammin*®), d'origine plasmatisque, est nécessaire en cas d'hémorragie grave et en situation chirurgicale.

Des traitements prophylactiques prolongés sont parfois proposés en prévention du risque cérébral ou lors de grossesse. En cas d'impossibilité à obtenir le produit, on peut avoir recours au plasma frais congelé.

VIII. Déficit constitutionnel en fibrinogène

Les anomalies constitutionnelles du fibrinogène sont classées en déficits quantitatifs (afibrinogénémies et hypofibrinogénémies) et anomalies qualitatives ou dysfibrinogénémies.

1. Afibrinogénémies

L'afibrinogénémie est exceptionnelle, sa transmission est autosomique récessive et elle atteint le sujet homozygote. L'afibrinogénémie expose à des hémorragies sévères, spontanées ou traumatiques. Leur survenue dans les tout premiers jours de la vie peut prêter à confusion avec une hémophilie.

Le syndrome hémorragique néonatal est évocateur avec des hématomes sous cutanés importants et une chute du cordon hémorragique. Les hémorragies sont ensuite essentiellement sous cutanées, importantes et les ménorragies sont fréquentes. La principale cause de décès est l'hémorragie intracrânienne. Des avortements spontanés sont également possibles.

Le diagnostic d'afibrinogénémie est facilement évoqué devant un allongement du TCA, TQ et du temps de thrombine. Le fibrinogène est indétectable quelle que soit la méthode (chronométrie, immunologie) et le temps de saignement est allongé par trouble de l'agrégation plaquettaire.

La transfusion de fibrinogène purifié (*Clottagen*®), vise à maintenir une concentration de 1g/l en période hémorragique, ou en situation chirurgicale.

2. Hypofibrinogénémies

L'hypofibrinogénémie est une affection héréditaire rare, transmise selon un mode autosomique récessif. Dans ce cas, le déficit en fibrinogène est également quantitatif. Il s'agit généralement d'hétérozygotes présentant un syndrome hémorragique modéré, corrélé avec la concentration plasmatique.

Dans le cas de l'hypofibrinogénémie, les saignements spontanés sont rares, mais peuvent se manifester en cas de geste invasif. D'une manière générale, le risque hémorragique devient menaçant lorsque le taux de fibrinogène sanguin est inférieur à 0.50 g/l.

Les anomalies biologiques sont également moins marquées avec un allongement de TQ et du TCA et du temps de thrombine, le taux du fibrinogène est compris entre 0.2 et 1.5 g/l.

3. Dysfibrinogénémies

Les dysfibrinogénémies sont beaucoup plus fréquentes que les précédentes. Elles sont transmises selon le mode autosomique dominant. Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections.

Elles se caractérisent par un fibrinogène de structure anormale aboutissant à une anomalie de conversion en fibrine stable.

Les manifestations cliniques des dysfibrinogénémies sont variables. Elles sont souvent asymptomatiques. L'expression clinique peut être hémorragique ou moins souvent thrombotique. La thrombose peut être artérielle ou veineuse ou les deux.

Un syndrome hémorragique est habituel dans les cas où l'on observe à la fois une réduction du taux de fibrinogène sanguin et une anomalie fonctionnelle de la fibrinoformation (hypodysfibrinogénémie) et chez les patients dysfibrinogénémiques homozygotes. La majorité des patients hétérozygotes pour ce trait n'ont pas de signe hémorragique bien que les tests de coagulation soient anormaux. Plus rarement une dysfibrinogénémie est associée à un risque d'avortement spontané ou à un défaut de cicatrisation.

Les dysfibrinogénémies sont évoquées sur un allongement variable du TQ et du TCA, un allongement important du temps thrombine et/ou du temps de reptilase. Le fibrinogène est diminué par les techniques chronométriques (Fibrinogène fonctionnel), normal par les méthodes immunologiques (Fibrinogène antigène).

Le traitement ne se justifie que lorsqu'il y a une expression clinique de la maladie. Le traitement substitutif est similaire à celui des afibrinogénémies. En cas de thrombose, un traitement hypocoagulant doit être préconisé.

IX. Déficit combiné en facteurs de coagulation

1. Déficit combiné en facteur V et en facteur VIII

Il s'agit d'une anomalie rare, à transmission autosomique récessif, dont la prévalence est estimée à 1 pour un million.

Le syndrome hémorragique des déficits combinés en FV et FVIII est habituellement modéré avec des épistaxis, des ménorragies et des saignements après extraction dentaire.

Le diagnostic est suspecté devant l'association d'un allongement du TCA et du TQ. Cette constatation conduit assez rapidement au diagnostic des déficits en FV et peut amener à

méconnaître le déficit associé en FVIII, d'où la règle de systématiquement doser au moins une fois le FVIII devant un déficit congénital en FV.

La prévention du risque chirurgical associe la DDAVP (*Minirin*[®]) et le plasma frais congelé.

2. Déficit combiné constitutionnel en facteurs vitamine K-dépendants

C'est une affection hémorragique très rare à transmission autosomale récessive, entraîne un déficit dès la naissance en facteurs à synthèse vitamine K-dépendante (FII, VII, IX, X). Les hémorragies sont assez fréquentes et parfois très sévères avec de rares cas d'hémorragie intracérébrale. Le TQ est très allongé et toutes les protéines à synthèse vitamine K-dépendante sont diminuées.

Le traitement comporte de fortes doses de vitamine K à une posologie pouvant atteindre 50 mg/j. Les transfusions de plasma frais, congelé, décongelé et sécurisé constituent le traitement classique des accidents hémorragiques.

Chapitre 28 : Afibrinogénémie congénitale

I. Introduction

L'afibrinogénémie congénitale est **une anomalie congénitale** du fibrinogène, elle fait partie des anomalies **rare**s de la coagulation. Elle expose à des hémorragies sévères, spontanées ou traumatiques. Leur survenue dans les tout premiers jours de la vie peut prêter à confusion avec une hémophilie.

II. Pathogénie et mode de transmission

L'afibrinogénémie congénitale se caractérise par un déficit quantitatif complet en fibrinogène (fibrinogène indétectable, quelle que soit la technique de dosage utilisée). C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive due à des mutations des gènes FGA, FGB ou FGG codant pour l'une des 3 sous-unités du fibrinogène sur le chromosome 4.

III. Prévalence

La prévalence de l'afibrinogénémie congénitale est estimée à un cas pour un million et comme tout autre trouble autosomique récessif, la prévalence est augmentée dans les régions avec mariages consanguins et de ce fait l'histoire familiale est importante.

IV. Diagnostic clinique

Le diagnostic est généralement évoqué en période néonatale devant des hématomes sous-cutanés importants liés au traumatisme de la naissance, ou d'une hémorragie à la chute du cordon (85 % des cas).

D'autres manifestations hémorragiques peuvent survenir lors d'afibrinogénémie : hémorragies cutanéomuqueuses, digestives, urinaires, ménométrorragies, hémorragies anté- ou post-partum, et plus rarement hémorragies intracrâniennes qui représente la principale cause de décès. Même si moins fréquemment que dans le cadre de l'hémophilie, les patients peuvent présenter des hémarthroses ou des saignements musculaires. Plus rares sont les douleurs articulaires liées à la formation de kystes osseux.

Néanmoins, des manifestations thrombotiques veineuses ou artérielles ont aussi été rapportées. Des avortements spontanés sont également possibles.

V. Diagnostic biologique

Le diagnostic d'afibrinogénémie est facilement évoqué devant un allongement du TCA, TQ et du temps de thrombine. Devant ces tableaux biologiques, le premier dosage à faire est celui du fibrinogène.

Les techniques utilisées pour doser le fibrinogène sont des techniques fonctionnelles (chromométriques) utilisant la propriété qu'a le fibrinogène à coaguler sous l'action de la thrombine. Ces méthodes ne permettent pas de différencier les afibrinogénémies et les dysfibrinogénémies. Il est donc nécessaire de faire un dosage immunologique qui permet de différencier ces pathologies.

Au cours de l'afibrinogénémie congénital, Le fibrinogène est indétectable quelle que soit la méthode (chromométrie, immunologie) puisque par définition aucune molécule de fibrinogène n'est circulante.

Le temps de saignement est aussi allongé par trouble de l'agrégation plaquettaire (le fibrinogène permet aux plaquettes d'agréger entre elles).

VI. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose avec les anomalies acquises du fibrinogène.

Au cours de ces anomalies acquises (insuffisance hépatocellulaire, fibrinolyse, CIVD), la baisse du fibrinogène survient dans un contexte pathologique particulier et elle est associée à la baisse des autres facteurs de la coagulation, à différencier de l'afibrinogénémie congénitale qui se caractérise par une baisse isolé du fibrinogène.

La difficulté de diagnostic se pose en cas de découverte fortuite d'un déficit congénital en fibrinogène jusqu'alors ignoré, dans des conditions pathologiques divers : hémorragie post-traumatique, septicémie, syndrome hémorragique chirurgical. Le taux bas de fibrinogène risque d'être interprété comme anomalie acquise, orientant vers de faux diagnostics.

VII. Traitement

Les trois produits disponibles pour traiter l'afibrinogénémie congénitale sont tous fabriqués à partir de plasma humain :

- Concentré de fibrinogène (Clottagen®) ;
- Cryoprécipité ;
- Plasma frais congelé (PFC).

La substitution en fibrinogène est efficace dans la prise en charge des complications hémorragiques. Le concentré en fibrinogène, par rapport aux autres sources de fibrinogène disponibles (plasma frais congelé, cryoprécipité) est le traitement de choix puisqu'il permet une meilleure adaptation de la posologie et diminue les risques de complications transfusionnelles (infections, surcharge volumique, réactions allergiques).

La transfusion de fibrinogène purifié (Clottagen®), vise à maintenir une concentration de 1g/l en période hémorragique, ou en situation chirurgicale. En pratique, 0,5 à 0,8 g/kg toutes les 48 h suffisent pour maintenir le fibrinogène au-dessus de 1 g/kg. En cas de non disponibilité du concentré de fibrinogène, on peut avoir recours au PFC à raison de 15 à 20 ml/kg de poids. Pour les cryoprécipité, 12 unités permettent d'élever le taux de plus de 1 g/l chez l'adulte.

Chapitre 29 : Hémophilie acquise

I. Introduction

L'hémophilie acquise est une affection **rare** mais **sévère**, liée au **développement d'un autoanticorps dirigé contre le facteur VIII**. Son histoire naturelle tout comme sa cause restent pour une part méconnues.

Elle est souvent associée à diverses affections, notamment auto-immunes, à certaines hémopathies lymphoprolifératives ou encore au post-partum ou à certains médicaments. Le traitement comporte deux volets : d'une part traiter les complications hémorragiques avec leur risque de morbidité et de mortalité et, d'autre part, éliminer l'autoanticorps.

II. Epidémiologie

L'hémophilie acquise est une maladie rare avec une incidence annuelle de 1 à 2 cas par million d'habitants, et qui contrairement à l'hémophilie A constitutionnelle, peut survenir chez les femmes comme chez les hommes. Son incidence augmente très nettement avec l'âge et même si elle peut survenir à tout âge, l'âge moyen de survenue est de 60 à 67 ans. L'incidence annuelle chez l'enfant est extrêmement faible.

Chez l'adulte, il existe deux pics de fréquence : un chez la femme jeune où l'hémophilie acquise survient dans le post-partum et l'autre chez le sujet après 50 ans, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Dans environ la moitié des cas, la survenue de cette pathologie est idiopathique. Dans l'autre moitié, on retrouve soit une situation clinique particulière, comme le post-partum, soit une pathologie associée. Parmi ces pathologies, sont décrites des maladies auto-immunes mais aussi des cancers et parfois des hémopathies.

La mortalité de l'hémophilie acquise est estimée entre 15 et 20 % selon les études.

III. Présentation clinique

Il s'agit le plus souvent d'un tableau hémorragique bruyant et brutal chez un patient n'ayant aucun antécédent personnel ni familial de maladie hémorragique. Les manifestations hémorragiques faite **essentiellement d'hémorragies cutanéomuqueuses étendues** qui sont parfois sévères mais très différentes des manifestations hémorragiques retrouvées dans l'hémophilie constitutionnelle où le syndrome hémorragique se traduit surtout par des hémorragies musculaires et des hémarthroses.

La manifestation **la plus fréquente** est l'apparition **des ecchymoses volontiers étendues** sur l'ensemble du corps.

À côté de ces hématomes extensifs, il peut aussi exister des complications hémorragiques avec notamment des saignements muqueux à type d'épistaxis parfois très abondantes, des saignements à type d'hématomes profonds voire des hémorragies internes (digestives, cérébrales ou urinaires) et parfois des hémarthroses. Ces saignements peuvent rapidement engager le pronostic vital d'où l'importance d'un diagnostic rapide.

Parfois, le tableau est peu sévère avec des ecchymoses spontanées plus ou moins importantes qui sont souvent la première manifestation.

La méconnaissance et la rareté de cette maladie peuvent être à l'origine d'un délai diagnostique excessif, au cours duquel le patient peut être soumis à des investigations ou à des actes chirurgicaux pouvant se compliquer d'hémorragies incontrôlables.

IV. Affections associées

L'hémophilie acquise apparaît comme idiopathique dans plus de 50 % des cas. Dans les autres cas, elle peut être associée au :

- **Post-partum.**
- **Maladies auto-immunes** : lupus érythémateux disséminé (LED), syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, autres : pemphigoïde bulleuse.

- **Hémopathies malignes** : hémopathies lymphoïdes, lymphome Hodgkinien ou non, myélome, gammopathies monoclonales de signification indéterminée.
- **Néoplasies solides** : adénocarcinome surtout.
- **Médicaments** : en particulier la pénicilline, le méthyldopa et la phénytoïne.

V. Diagnostic biologique

Le diagnostic est suspecté devant un allongement isolé du temps de céphaline activé (TCA) associé ou non à un saignement.

La confirmation du diagnostic de l'hémophilie acquise repose sur :

1. La mise en évidence d'un inhibiteur ou anticoagulant circulant (ACC) sur un test de mélange sur un TCA :

Un allongement isolé du TCA est lié à la présence d'un ACC en cas d'absence de correction du TCA par le mélange du plasma du malade à parties égales avec un plasma de référence normal.

2. La spécificité de cet inhibiteur vis-à-vis de l'activité coagulante du FVIII :

La cible de l'anticoagulant circulant est ensuite précisée par le dosage spécifique des facteurs VIII, IX, XI, XII et des facteurs du système contact.

L'activité coagulante du FVIII est franchement diminuée, le plus souvent < 10 %, toujours < 30 % chez un malade sans histoire personnelle ou familiale d'hémorragies. Le taux et l'activité des autres facteurs de la voie intrinsèque et du VWF sont normaux.

3. Le titrage de cet inhibiteur :

Le test Bethesda permet de quantifier le titre de l'ACC anti-FVIII. Il est exprimé en unités Bethesda. La présence d'un anticorps anti-FVIII est détectable à un taux ≥ 1 unité selon la méthode Bethesda.

Au total, le diagnostic biologique de l'hémophilie acquise repose sur l'association des deux critères suivants : d'une part un taux de FVIII $< 30 \%$, d'autre part la présence d'un anticorps anti-FVIII détectable à un taux ≥ 1 unité selon la méthode Bethesda.

La survenue de cette pathologie nécessite par ailleurs la recherche d'une pathologie associée.

VI. Traitement

L'hémophilie acquise est une véritable **urgence diagnostique et thérapeutique**, sa découverte impose une prise en charge en milieu spécialisé.

Le traitement comporte deux volets : traitement antihémorragique et traitement immunosuppresseurs. En réalité, aucun consensus n'existe pour chacune des deux parties du traitement du fait de la rareté de l'anomalie et de l'absence d'un nombre suffisant d'études prospectives.

1. Traitement antihémorragique

Il permet de traiter les complications hémorragiques, Deux stratégies peuvent être utilisées pour restaurer l'hémostase :

- **Elever le taux de FVIII à des valeurs au moins $> 30 \%$** : en utilisant des concentrés de FVIII porcin, voire humain.

Le facteur VIII hautement purifié d'origine porcine semble meilleur que celui d'origine humaine. Le facteur porcin n'est en effet que peu ou pas reconnu par les anticorps anti-facteur VIII humains. Des réponses cliniques sont obtenues dans près de 80 % des cas, alors que le taux de réponse avec le facteur VIII humain est bien moindre du fait d'une inhibition souvent rapide et importante du FVIII humain par l'inhibiteur.

- **Court-circuiter le FVIII** : en apportant soit des complexes prothrombiniques activés ou CCPA (*Feiba*®), soit du FVII activé recombinant (rFVIIa : *NovoSeven*®), qui activeraient directement le FX.

2. Traitement immunosuppresseur

Il doit être débuté le plus tôt possible, il a pour objectif de:

- **Neutraliser l'anticorps** : par des immunoglobulines IV à hautes doses ou des plasmaphérèses.
- **Supprimer la synthèse de l'anticorps** : par des stéroïdes seuls ou en association aux immunosuppresseurs (cyclophosphamide, ciclosporine, autres anti-mitotiques...).

Chapitre 30 : Inhibiteurs acquis de la coagulation

I. Introduction

Les inhibiteurs acquis de la coagulation ou les anticoagulants circulants (ACC) sont des anticorps très hétérogènes par leur origine auto ou allo-immune et la nature de leur cible antigénique.

Il existe deux types d'anticoagulants circulants s'opposent fondamentalement : les anticoagulants circulants antiphospholipides (lupus anticoagulants LA) et les inhibiteurs spécifiques d'un facteur de la coagulation.

II. Les inhibiteurs antiphospholipides (aPL)

Les anticoagulants circulants (ACC) de type **antiphospholipides** ont été décrits pour la première fois dans le lupus et sont encore souvent appelés « **ACC de type lupique** » ou « **lupus anticoagulants (LA)** », bien qu'ils soient observés dans des circonstances cliniques beaucoup plus larges.

Les LA sont des antiphospholipides au même titre que les Ac anticardiolipine (aCL), mis en évidence par les techniques immunologique de type ELISA.

Ce sont des anticorps hétérogènes, dirigés contre les phospholipides (PL) chargés négativement ou plus probablement contre des complexes PL-protéines, les protéines impliquées dans de tels complexe peuvent être le bêta 2 glycoprotéine 1 (b2GP1), facteur II, protéine C, S,....

1. Les circonstances de survenue

Les lupus anticoagulants (LA) sont décrits pour la première fois au cours du lupus érythémateux disséminé, les LA ne sont pas spécifiques de cette pathologie.

Ils peuvent se rencontrer au cours de la plupart des maladies auto-immune, de néoplasies (tumeurs solides, syndromes lymphoprolifératifs...), mais aussi au cours de maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires), notamment chez l'enfant ou lors de l'administration de certains médicaments (phénothiazines, antibiotiques, quinine et dérivés, procaïnamide, interféron bêta). Ils peuvent être détectés chez les individus en dehors de tout contexte pathologique.

Les LA rencontrés dans des contextes infectieux ou d'origine iatrogène sont généralement transitoires, disparaissant avec le facteur causale, et sont habituellement sans conséquence clinique.

2. Les manifestations cliniques

Les LA ne sont jamais, à eux seuls, responsables de manifestations hémorragiques, même en situation chirurgicale. Les LA ne s'accompagnent de troubles hémorragiques que dans le cas, assez rare, où ils sont associés à une hypoprothrombinémie acquise, le plus souvent dans un contexte infectieux, ou à une thrombopénie sévère.

Au contraire, ils sont paradoxalement associés à des manifestations cliniques de type thrombotiques, veineuses et/ou artérielle, et à des pertes fœtales récidivantes (liées à des thromboses de la circulation placentaire). L'existence de l'une au moins de ces manifestations cliniques associée à la présence persistante (sur plusieurs mois) d'un Ac antiphospholipides (LA et/ou aCL) définit le « **syndrome des antiphospholipides (SAPL)** »

Le SAPL est dit secondaire s'il apparaît dans le cadre d'une maladie auto-immune et il est dit primaire s'il se développe en dehors de tout contexte pathologique identifié.

Outre les signes cliniques permettant sa définition, le SAPL peut s'accompagner de manifestations pathologiques très diverses : des thrombopénies, des atteintes coronaires ou valvulaires, la livedo reticularis, des troubles neurologiques (accidents ischémiques transitoires, amaurose fugace...), des anémies hémolytiques auto-immunes. Dans un contexte obstétrical, le SAPL peut, en dehors des pertes fœtales, se manifester par un retard de croissance fœtale ou une prééclampsie.

3. Diagnostic biologique

Le spectre clinique très large du SAPL fait que les indications de la recherche d'AC antiphospholipides sont nombreuses :

- La survenue de thromboses veineuses ou artérielles, en particulier « insolites » (touchant un sujet jeune, d'apparition spontanée, à caractère récidivant, de localisation inhabituelle...);
- Des pertes fœtales répétées sans cause évidente ;
- Le bilan initial et le suivi de pathologies auto-immunes ;
- Les manifestations cliniques évocatrices (cardiaques, neurologiques, dermatologiques ...);
- Les thrombopénies inexpliquées.

Cette recherche est aussi souvent initiée par le biologiste, devant la découverte fortuite de l'allongement d'un test de coagulation faisant intervenir des phospholipides (TCA généralement).

Le diagnostic biologique du SAPL associe la recherche d'Ac antiphospholipides (le plus souvent d'aCL) par des méthodes immunologiques de type ELISA et celle de LA par les techniques de coagulation appropriées. La recherche d'anticorps anticardiolipine devrait être faite systématiquement parallèlement à la recherche de LA, compte tenu de la fréquente association de ces deux marqueurs du syndrome des antiphospholipides, l'association de ces deux recherches est recommandée pour augmenter la sensibilité de la détection des antiphospholipides.

Une procédure de diagnostic comportant quatre étapes est recommandée pour affirmer la présence d'un LA :

- Le dépistage du LA, le plus souvent sur un allongement du TCA, parfois associé à un allongement du temps de Quick.

- La présence d'un effet inhibiteur défini par la non-corrrection de l'allongement du test de dépistage après mélange de plasma du patient avec plasma normal. Cette étape permet le diagnostic différentiel entre un déficit en facteur(s), dans lequel l'apport de plasma normal corrigera l'allongement du test de dépistage, et la présence d'un inhibiteur (ACC), qui empêche la correction.
- La confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur, permettant un diagnostic différentiel avec les inhibiteurs spécifiques d'un facteur de la coagulation. Cette étape consiste à mettre en évidence, si l'inhibiteur est bien de type LA, une correction relative du test de coagulation initialement perturbé après ajout de phospholipides concentrés. Elle se traduit par un raccourcissement du TCA après addition de phospholipides.
- L'exclusion d'une anomalie de la coagulation associée au LA : par exemple, l'élimination, devant l'allongement marqué du TCA, de l'existence d'un déficit associé en facteur(s) de la voie endogène de la coagulation : VIII, IX, XI, XIII) et/ou des inhibiteurs spécifiques des facteurs de coagulation dont le dosage est normal.

4. Traitement

Le traitement des thromboses fait classiquement appel à l'héparine à la phase aiguë, avec relais par une antivitamine K. la durée et l'intensité du traitement AVK ne font pas encore l'objet d'un consensus.

Le traitement des pertes fœtales met en œuvre l'aspirine à faible dose (associée dans certains cas à une corticothérapie) ou l'héparine sous cutanée, voir association de faibles doses d'aspirine et d'héparine.

III. Les inhibiteurs spécifiques des facteurs de la coagulation

Les inhibiteurs spécifiques des facteurs de la coagulation sont beaucoup plus rares que les LA. Ces inhibiteurs peuvent être dirigés contre n'importe lequel des facteurs plasmatiques de

l'hémostase. Ils induisent une diminution acquise isolée du facteur cible ou perturbent sa fonction. Les ACC spécifiques des facteurs de la coagulation sont potentiellement responsables d'une tendance hémorragique.

Ces inhibiteurs peuvent être des allo-Ac, apparaissant chez des sujets constitutionnellement déficitaires en un facteur après transfusion de ce facteur. L'exemple type de ces inhibiteurs est celui des anti-VIII ou anti-IX compliquant le traitement des hémophiles polytransfusés.

Il peut aussi s'agir d'auto-Ac, se manifestant au décours de pathologies dysimmunitaires, infectieuses, néoplasiques, de l'administration de certains médicaments ou, parfois, de façon idiopathique.

Les inhibiteurs spécifiques des facteurs de la coagulation sont découverts à l'occasion de manifestations hémorragiques graves. **Le diagnostic biologique** repose sur l'association d'un allongement du TCA, non corrigé par le témoin, et d'un déficit isolé en un seul facteur de coagulation. La présence d'un anticorps dirigé spécifiquement contre un facteur de coagulation est confirmée par l'inhibition de cette protéine dans le plasma témoin par le plasma malade.

Les plus fréquents sont les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. On les trouve chez les hémophiles polytransfusés (allo-anticorps), ils augmentent le risque hémorragique et rendent les hémophiles résistants au traitement substitutif habituel.

En dehors de l'hémophilie A, les anti-VIII ont été décrits dans diverses maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde), dermatologiques (psoriasis, pemphigus), hématologiques (lymphomes, myélome), en association avec la prise de médicaments (antibiotiques, sulfamides...), au cours du post-partum ou sans pathologies sous-jacent, en particuliers chez le sujet âgé. Leur expression clinique est proche de celle de l'hémophilie.

Les inhibiteurs dirigés contre le facteur IX sont observés chez l'hémophilie B ou dans un contexte de maladie auto-immune.

Les inhibiteurs dirigés contre les facteurs VII, X et V ont exceptionnellement été trouvés dans le cadre de pathologies dysimmunitaire, de néoplasies ou d'antibiothérapies. D'exceptionnels **Ac anti-facteur XIII** ont pu être mis en évidence au décours de traitements par l'isoniazide, le syndrome hémorragique occasionné par ces inhibiteurs est extrêmement sévère.

Chapitre 31 : Fibrinogénolyse primitive

I. Introduction

La fibrinogénolyse primitive est une situation véritablement **exceptionnelle**, caractérisée par un processus de protéolyse du fibrinogène le plus souvent par libération massive d'activateurs du plasminogène et/ou diminution de leur clairance, sans activation préalable de la coagulation. Elle provoque un syndrome hémorragique gravissime par défibrination.

II. Les manifestations cliniques

Les signes cliniques sont essentiellement hémorragiques. La fibrinogénolyse primitive peut être associée à une hémorragie grave.

En situations chirurgicales, un saignement en nappe du champ opératoire est très caractéristique.

III. Diagnostic biologique

Le tableau biologique est proche de celui des CIVD avec quelques nuances, il est caractérisé par :

- Des plaquettes normales ou peu abaissées.
- Une hypofibrinogénémie majeure (< 1g/l).
- Un allongement majeur des temps de coagulation avec diminution importante des facteurs V et VIII.
- Des PDF très élevés alors que les D-Dimères sont presque normaux.
- L'absence de complexes solubles.
- Un raccourcissement important du temps de lyse des euglobulines (souvent <15 minutes).

IV. Les principales étiologies

Ce processus exceptionnel peut être rencontré en cas :

- **De chirurgie prostatique ou pulmonaire** : la libération massive d'activateurs du plasminogène.
- **De chirurgie hépatique (transplantation en particulier).**
- **De cirrhose hépatique** : la diminution de la clairance des activateurs.
- **De certaines affections tumorales malignes** : cancers du foie, leucémie aigue.
- **Des grandes anoxies.**
- **D'embolie amniotique** : La fibrinogénolyse est expliquée directement par la présence d'activateurs du plasminogène dans le liquide amniotique et indirectement par le relargage endothélial du t-PA, secondaire à l'agression endothéliale.
- **Des chocs anaphylactiques graves** : L'activation du plasminogène par la voie des kinines explique la fibrinogénolyse des chocs anaphylactiques, en particulier après piqûres d'insectes.
- **Des morsures de serpents** : La fibrinogénolyse est expliquée directement par la présence d'activateurs du plasminogène dans le venin et indirectement par le relargage endothélial du t-PA, secondaire à l'agression endothéliale. Ce processus est discuté, car la plupart des venins contiennent à la fois des activateurs de la thrombinoformation et des fibrinolytines.

V. Traitement

La perfusion de plasma ne corrige ni ces anomalies biologiques, ni le syndrome hémorragique.

Le traitement repose sur la prescription d'antifibrinolytiques : les inhibiteurs de la plasmine (aprotinine) ou les inhibiteurs de l'activation du plasminogène (acide tranéxamique), associée à l'apport de concentrés de fibrinogène.

Il existe un risque thrombotique secondaire important, car ces situations et le traitement activent les processus de coagulation.

Chapitre 32: Physiopathologie des thromboses veineuses

I. Introduction

La thrombose veineuse correspond à la survenue d'un thrombus (caillot) dans une des veines du réseau vasculaire. Elle représente la manifestation la plus fréquente de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), l'embolie pulmonaire (EP) étant plus rare mais plus grave.

La thrombose veineuse est une pathologie multifactorielle résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Les mécanismes de survenue d'une thrombose veineuse sont variables mais associent à des degrés variés les facteurs faisant partie de la classique **triade de Virchow**.

II. Physiopathologie de la thrombose veineuse

1. Triade de Virchow

La physiopathologie de la thrombose veineuse est complexe et multifactorielle. Néanmoins, la triade de Virchow, décrite il y a presque un siècle et demi reste d'actualité.

Cette triade est constituée de trois éléments : lésion pariétale, stase veineuse et hypercoagulabilité. Les trois mécanismes, plus ou moins associés entre eux, menant à la formation et à la propagation des thromboses veineuses.

1.1. La lésion pariétale

La lésion pariétale endommage la barrière endothéliale et permet le contact entre le sang et la matrice extracellulaire sous-endothéliale activant directement le système de coagulation.

Ce phénomène intervient par exemple lors des traumatismes (contusion ou compression vasculaire), en cas de turbulences circulatoires au niveau des valves ou de l'abouchement d'une collatérale, en cas d'inflammation (artérite, phlébite, phénomènes septiques), de ponctions veineuses, d'interventions chirurgicales ou encore d'invasion vasculaire par un processus néoplasique.

1.2. La stase veineuse

La stase veineuse est le facteur prédominant de la **formation** des thromboses veineuses. Elle favorise essentiellement l'**extension** d'un microthrombus déjà formé. Le réseau veineux étant déjà à l'état basal, contrairement au système artériel, un réseau à flux lent et donc plus facilement sujet à la stase pouvant potentiellement mener à l'extension d'un microthrombus qui se formerait dans la lumière vasculaire.

Le système veineux est en effet un **système « passif »** à basse pression sans pompe directe. Chez l'humain, le retour du sang depuis les membres inférieurs jusqu'au cœur droit, et cela particulièrement lors de la station debout, nécessite une compression extrinsèque des veines pour propulser le sang vers le haut. Ce travail est effectué par la compression des veines de la plante du pied lors de l'appui plantaire sur le sol et par la contraction-relaxation intermittente du mollet à la marche jouant un rôle de « pompe » extrinsèque parfois appelée pompe musculoaponévrotique du mollet.

Cette pompe devient en quelque sorte défaillante lors de situations, ce qui favorise la stase veineuse. Les circonstances favorisant ce mécanisme sont l'alitement, l'immobilisation plâtrée, la compression extrinsèque (adénopathies, cancers digestifs ou pelviens), les varices et la réduction de la marche liée à un état grabataire ou à une impotence fonctionnelle.

1.3. Hypercoagulabilité

Le troisième mécanisme physiopathologique est la présence d'un état hypercoagulable. Celui-ci peut être lié à une **thrombophilie héréditaire** (déficits en inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C, protéine S, mutations Leiden du facteur V ou G20210A du facteur II) **ou acquise** (présence des anticorps antiphospholipides, traitement hormonal ou chimiothérapie).

De plus, de nombreuses situations ou maladies sont associées à une activation de la coagulation et donc un état hypercoagulable transitoire ou prolongé (périodes d'hospitalisation pour pathologie médicale aiguë, périodes postopératoires, accidents, maladies infectieuses et inflammatoires, cancers, grossesse, post-partum...)

2. Siège de développement du thrombus et son extension

Les valvules anti-retours des veines **en particulier du mollet** sont le siège de prédilection de constitution du thrombus du fait de la stase et de la concentration des facteurs de coagulation au niveau de leurs faces supérieures.

On distingue la **phase de phlébothrombose** au cours de laquelle le thrombus frais est mobile dans la lumière vasculaire. Durant cette phase **le risque de migration** du thrombus est **élevé**. La migration du thrombus peut être à l'origine de thrombose de veines proximales et d'embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital.

Une fois constitué, le caillot s'étend, adhère à la paroi et finit par obstruer la lumière vasculaire. Cette **phase dite de thrombophlébite** s'accompagne de phénomènes locaux. Localement des réseaux de suppléances se mettent en place. La fibrinolyse recanalise habituellement la veine. Selon la durée et l'étendue de la thrombose des lésions séquellaires sous forme d'épaississement de la paroi et incontinence valvulaire peuvent persister et être à l'origine du **syndrome post-phlébitique**.

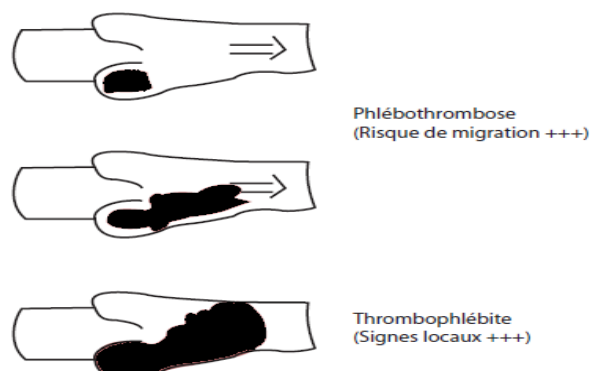


Figure 27 : Constitution d'un thrombus veineux.

III. Les facteurs de risque de MTEV

Certaines situations sont associées à un risque élevé d'événements thromboemboliques veineux. Une thrombose veineuse survenant dans ces situations est donc considérée comme étant clairement en lien avec ce facteur de risque majeur sans questionnement par rapport à un éventuel état hypercoagulable sous-jacent.

D'autres situations sont également associées à une augmentation du risque relatif de thrombose mais avec un risque absolu attribuable restant **faible**, comme c'est le cas par exemple pour la contraception orale estroprogestative.

On peut déduire de la triade de Virchow les différents facteurs de risque de MTEV. Ces éléments sont fréquemment associés entre eux, avec des effets supra-additifs. Parmi les facteurs de risque, on peut citer :

- Chirurgie ;
- Immobilisation et alitement ;
- Cancers et leucémies ;
- Grossesse et post-partum ;
- Contraception et substitution hormonale post ménopausique ;
- Âge avec un risque progressivement croissant ;
- Voyage ;
- Maladies inflammatoires et infections chroniques ;
- Maladies cardio-vasculaires : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, Artériopathie décompensée, Insuffisance veineuse chronique ;
- Thrombophilie constitutionnelle ou acquise ;
- Antécédents personnels de maladies thromboemboliques veineuses ;

IV. Diagnostic de la thrombose veineuse

Les stratégies diagnostiques de la thrombose veineuse se basent sur l'**évaluation clinique** (scores de probabilité clinique), le **dosage des D-dimères** et l'**échographie de compression veineuse (ECV)**.

1. Diagnostic clinique

1.1. Les signes cliniques

Les signes cliniques sont inconstants, peu sensibles et aspécifiques. Le diagnostic de la thrombose veineuse doit donc être évoqué sur une symptomatologie compatible en l'absence d'autre diagnostic probant.

Les signes évocateurs associent :

- Une douleur du mollet, d'intensité variable, majorée par la marche ou à la pression profonde des loges musculaires ou, parfois, à la mise en tension du triceps sural par dorsiflexion forcée du pied (signe de Homans) ;
- Un œdème, souvent tardif, typiquement ferme, prenant mal le godet, pouvant diminuer le ballant du mollet du côté atteint ;
- Une augmentation de la chaleur locale et un léger érythème en lien avec une dilatation des veines superficielles.
- Des signes d'EP doivent être recherchés : dyspnée, douleur thoracique, malaise, palpitations, tachycardie, hémoptysie....

Au vu du diagnostic différentiel très large d'une telle symptomatologie (déchirure musculaire, hématome, rupture d'un kyste poplité, érysipèle ou cellulite, lymphoedème...), l'**interrogatoire** est principalement consacré à la **recherche de facteurs de risque de MTEV** liés au patient ou aux **circonstances de survenue**.



Figure 28



Figure 29

Figure 28 et 29 : Les signes cliniques de la thrombose veineuse des membres inférieurs.

1.2. La probabilité clinique

Les seuls signes cliniques ne permettent pas de rejeter l'hypothèse d'une thrombose veineuse, ni de la confirmer. Ils permettent cependant, en tenant compte des éléments du terrain, d'établir **un niveau de suspicion ou une probabilité clinique**.

Toutefois, l'association de signes cliniques évocateurs et des facteurs de risque ont été regroupés dans des règles de prédiction clinique ou scores qui permettent d'identifier des patients avec une prévalence croissante de la maladie. De multiples scores sont disponibles pour l'évaluation de la probabilité clinique prétest devant la suspicion d'une thrombose veineuse. **Le score de Wells** est le plus validé et le plus utilisé pour l'évaluation de la probabilité clinique de la thrombose veineuse.

Ce niveau de probabilité permet de choisir les examens complémentaires et de guider la démarche thérapeutique. De plus, la probabilité clinique permet de décider l'instauration d'un traitement anticoagulant en attendant les résultats des examens.

Tableau VII : Score de Wells et score de Wells modifié ^a

Items	Score
Cancer actif (traitement en cours ou pendant les 6 derniers mois ou palliatif)	+1
Paralyse ou immobilisation plâtrée récente	+1
Alitement > 3j ou chirurgie < 4 semaines	+1
Tuméfaction de la cuisse ou du mollet	+1
Tuméfaction du mollet (> 3cm de différence entre les deux cotés)	+1
Œdème prenant le godet	+1
Veines superficielles dilatées	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable	-2
Antécédent de thrombose veineuse profonde documentée ^b	+1

- ^aCatégories de risque : risque bas ≤ 0 point ; risque intermédiaire = 1 ou 2 points ; haut risque ≥ 3 points.
- ^bCaractéristiques additionnelles dans le score de Wells modifié.

2. Examens paracliniques

Les principaux examens de la démarche diagnostique de la thrombose veineuse sont le **dosage des D-dimères** et **l'échographie-doppler veineuse**.

La phlébographie invasive, anciennement l'examen de référence, n'est plus utilisée en pratique courante.

2.1. D-dimères

Les D-dimères témoignent d'une activation du processus thrombose et de fibrinolyse. En cas de thrombose, leurs taux vont rapidement augmenter, offrant un bon moyen de dépistage (test sensible). Ils sont cependant augmentés dans de nombreuses circonstances physiologiques (âge, grossesse, postpartum) ou pathologiques (infection, traumatisme, cancer...), leurs conférant **une spécificité médiocre**.

La décision de dosage et l'interprétation des résultats sont **indissociables** de la probabilité clinique.

L'excellente sensibilité des D-dimères (très peu de faux négatifs) en fait un test d'une grande utilité **pour écarter le diagnostic de la thrombose veineuse**. Ainsi, **un test de D-dimères négatif** (< 500 ng/l étant le seuil le plus validé et le plus utilisé) permet **d'exclure le diagnostic de**

la thrombose veineuse sans nécessité d'imagerie complémentaire, avec **une excellente valeur prédictive négative** chez les patients avec **probabilité clinique faible ou intermédiaire**.

Un dosage des D-dimères **n'est pas recommandé** lorsque la **probabilité clinique est forte**, les D-dimères ne sont en général pas effectués car leur valeur prédictive négative est jugée insuffisante, et on procède directement à une ECV.

Enfin, quelle que soit la probabilité clinique, des D-dimères supérieurs à 500 g/l n'ont aucune utilité diagnostique et une échographie est nécessaire.

2.2. Échographie de compression veineuse

L'échographie des membres inférieurs est l'examen non invasif le plus utilisé dans le diagnostic de la thrombose veineuse. Le diagnostic repose sur **l'incompressibilité échographique d'un segment veineux**.

L'échographie en mode B est la principale méthode échographique utilisée pour le diagnostic de la thrombose veineuse. Une veine normale se comprime complètement sous la pression de la sonde d'échographie. En présence d'un thrombus, la compression de la veine est impossible : **c'est le critère principal du diagnostic de la thrombose veineuse**.

L'ECV a une sensibilité et une spécificité élevées (> 95 %) pour le diagnostic de la thrombose veineuse proximale chez les patients symptomatiques.

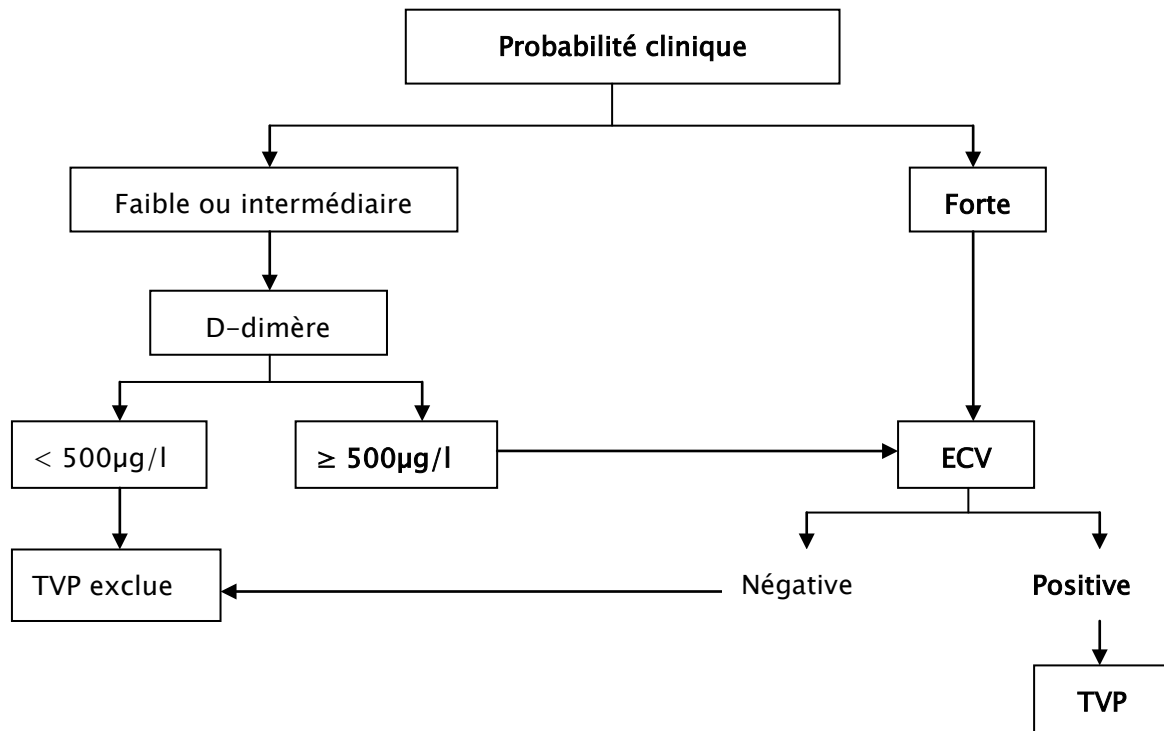


Figure 30 : Arbre décisionnel : Diagnostic devant une suspicion de thrombose veineuse profonde. TVP: thrombose veineuse profonde ; ECV : échographie de compression veineuse.

V. Évolution et pronostic

L'évolution peut se faire vers **une lyse naturelle du thrombus**, vers **une extension du thrombus** et/ou **sa migration totale ou partielle**, ou vers **une organisation fibreuse du thrombus**.

Le pronostic vital est lié à la survenue éventuelle **d'une EP**. Ce risque est d'autant plus important que la thrombose est proximale. Elle doit être suspectée devant toute symptomatologie évocatrice : dyspnée, douleur thoracique, malaise, palpitations....

La présence de signes d'ischémie aiguë associée à la thrombose veineuse (jambe froide, cyanosée sans palpation de pouls) constitue **une phlébite bleue** ou **phlegmatia cerulea dolens**. Elle constitue **une urgence immédiate** car cela engage **le pronostic fonctionnel** du membre.

Le pronostic locorégional fonctionnel est lié à la survenue **d'un syndrome post-thrombotique** à la suite de lésions irréversibles des valvules veineuses.

Chapitre 33 : Anomalies de l'hémostase favorisant la thrombose

I. Introduction

La survenue d'une maladie veineuse thromboembolique (MVTE) peut être favorisée par des **anomalies constitutionnelles** ou **acquises de l'hémostase**, encore appelées « **thrombophilies biologiques** ». Ces anomalies modifient l'équilibre subtil qui existe dans l'organisme entre coagulation et anticoagulation physiologiques.

II. Les thrombophilies acquises

L'apport des tests biologiques dans les pathologies acquises favorisant la thrombose est particulièrement important pour **le syndrome des antiphospholipides (SAPL)** pour lequel les thromboses peuvent survenir à tout niveau de l'arbre vasculaire. **La mutation V617F de JAK2** et **l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)** sont à rechercher dans des contextes cliniques particuliers.

1. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Le SAPL est une entité clinicobiologique définie par des manifestations thrombotiques artérielles et/ou veineuses, et/ou des complications obstétricales (fausse couche, éclampsie) avec présence persistante d'auto-AC dits « antiphospholipides » (aPL).

Ce syndrome peut être primitif ou secondaire le plus souvent à un lupus érythémateux disséminé, mais aussi plus rarement à une sclérodermie, une polyarthrite rhumatoïde ou une maladie de Behçet.

La présence d'anticorps antiphospholipides peut se voir en dehors d'un SAPL. Elle peut alors être un stigmate d'auto-immunité dans le cadre des pathologies systémiques citées précédemment ou être secondaire à une infection (VIH- 1, virus varicelle zona, hépatite C, syphilis, paludisme), une lymphoprolifération ou certains médicaments (phénotiazine, quinidine, phénitoïne, hydralazine, procainamide).

2. Les autres thrombophilies acquises

Il existe des différentes situations cliniques qui peuvent favoriser la survenue d'événement thromboembolique.

Les mécanismes impliqués sont multiples :

- Anomalie endothéliale (maladie de Behçet) ;
- Augmentation de la viscosité sanguine (polyglobulie et thrombocytémie, syndrome myéloprolifératif et mutation V617F de JAK2) ;
- Augmentation de la synthèse de facteurs de coagulation et de facteurs procoagulants (néoplasie, leucémie aiguë) ;
- Relargage de facteurs prothrombotiques lié à une destruction cellulaire (hémoglobinurie nocturne paroxystique, thrombopénie induite par l'héparine) ;
- Diminution de la concentration en inhibiteurs de la coagulation par perte protéique (syndrome néphrotique, maladies inflammatoires intestinales).

Si ces pathologies ne sont pas toujours classées dans la catégorie des thrombophilies, il n'en reste pas moins qu'elles augmentent le risque de MTEV en modifiant l'état d'équilibre coagulation/ fibrinolyse et que leur recherche au décours d'un épisode thromboembolique est indispensable à l'enquête étiologique.

III. Thrombophilies héréditaires

Une prédisposition héréditaire aux thromboses appelée également **thrombophilie héréditaire** est évoquée lorsque la thrombose survient chez un sujet jeune (moins de 50 ans), si elle est de localisation inhabituelle (mésentérique, veines cérébrales...), en cas d'antécédents familiaux de thrombose, en cas de récurrence thrombotique avec ou sans facteurs favorisant ou sous traitement anticoagulant ou enfin, en cas de nécrose cutanée survenant sous traitement antivitamine K.

Les anomalies constitutionnelles de l'hémostase classiquement reconnues et recherchées au cours du bilan de thrombophilie sont :

- **Mutation Leiden du gène du facteur V ;**
- **Mutation du gène de la prothrombine (ou facteur II) G20210A ;**
- **Déficit en antithrombine III ;**
- **Déficit en protéine C ;**
- **Déficit en protéine S ;**
- **Autres : dysfibrinogénémie, anomalie de fibrinolyse (dysplasminogénémie ou hypoplasminogénémie, le déficit de synthèse ou de libération du tPA...), concentration élevée du facteur VIII, Hyperhomocystéinémie.**

Les anomalies **les plus fréquemment** identifiées sont **la mutation Leiden du gène du facteur V** et **la mutation de la prothrombine (ou facteur II) G20210A**. Les déficits en protéine C et en antithrombine (AT), sont moins fréquents, mais augmentent le risque de MTEV de manière plus importante.

Les thrombophilies héréditaires peuvent être classées en sévères et modérées par rapport au risque thrombotique veineux. Les thrombophilies considérées sévères sont le déficit en antithrombine, en protéine C et S, les anomalies combinées et les homozygoties pour les mutations Leiden du facteur V et de la prothrombine. La mutation Leiden du facteur V et la mutation G29210A de la prothrombine à l'état hétérozygote sont considérées comme des thrombophilies modérées.

Chapitre 34 : Thrombocytoses

I. Introduction

La thrombocytose correspond par définition à une numération plaquettaire **supérieur à 450 000/mm³** alors que les valeurs normales du taux de plaquettes sont comprises entre 150 000 et 450 000 /mm³.

Elle relève de plusieurs mécanismes, on distingue **les thrombocytoses secondaires** (carence martiale, syndrome inflammatoire ou hyposplénisme) **des thrombocytoses « primitives »** associées à un syndrome myéloprolifératif.

À côté du bilan étiologique, l'un des enjeux consiste à évaluer et prendre en charge un éventuel risque thrombotique ou hémorragique.

II. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte d'une thrombocytose sont diverses et doivent être prises en compte car elles constituent en elles-mêmes **un élément d'orientation étiologique**.

Les thrombocytoses sont le plus souvent de découverte fortuite à l'occasion d'un hémogramme réalisé soit de façon systématique (situations préopératoires) ou devant un tableau clinique à priori sans relation avec une anomalie du chiffre de plaquettes. Devant cette découverte fortuite, l'exploration étiologique prend alors tout son sens afin de pouvoir **exclure une véritable thrombocytémie essentielle (TE) ou une autre hémopathie myéloïde**. Le caractère isolé ou non des anomalies de l'hémogramme doit alors également être pris en compte dans la démarche diagnostique.

La vitesse d'apparition de la thrombocytose oriente le plus souvent vers une étiologie transitoire en cas d'installation rapide, tandis que l'on évoque plutôt une pathologie chronique dans le cas contraire.

Parfois, la thrombocytose s'inscrit dans un contexte où **la pathologie causale est au premier plan** : syndrome inflammatoire infectieux ou non, tumeur, carence martiale.... Il est dans ce cas peu utile de poursuivre les investigations étiologiques. Un hémogramme doit être réalisé à distance de l'épisode causal afin de vérifier la normalisation de la numération plaquettaire.

Enfin, une thrombocytose passée jusqu'alors inaperçue peut être révélée à l'occasion d'un bilan d'exploration des manifestations hémorragiques ou thrombotiques (artérielles ou veineuses).

III. Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur l'hémogramme: le taux de plaquettes est **supérieur à 450 000/mm³, quel que soit l'âge.**

Le biologiste doit tout d'abord s'assurer de l'exactitude de ses résultats en **éliminant une fausse thrombocytose.**

L'utilisation des automates en biologie permet l'obtention d'un taux de plaquettes rapide et fiable. Néanmoins, le biologiste doit s'assurer lors d'une microcytose importante (VGM < 60 fl) ou d'une schizocytose que les petites hématies ne soient pas décomptées par l'automate de cytologie en plaquettes, cette erreur surestimant le chiffre de plaquettes et pouvant conduire à une fausse thrombocytose.

De même, la difficulté à discriminer les plaquettes avec d'autres particules de taille, de densité ou de diffraction comparables, comme les fragments cytoplasmiques de certains leucocytes ou de certaines cellules cancéreuses, les cryoglobulines, les filaments de fibrine, les lipides ou les bactéries, peut aboutir à une fausse thrombocytose.

Dans ces situations, l'analyse du frottis sanguin rectifie l'information donnée par l'automate.

IV. Diagnostic étiologique

Dans la grande majorité des cas (près de 90 %), les thrombocytoses sont **réactionnelles**, consécutives à une pathologie sous-jacente (carence martiale, cause inflammatoire, néoplasie...).

Les thrombocytoses non secondaires, beaucoup **plus rares**, correspondent à un **syndrome myéloprolifératif chronique** (thrombocytémie essentielle, polyglobulie primitive, myélofibrose primitive, leucémie myéloïde chronique).

La découverte d'une thrombocytose nécessite la réalisation **d'un bilan étiologique** à la recherche d'un mécanisme secondaire réactionnel. Si cette recherche s'avère négative, et donc seulement dans un deuxième temps, il faut envisager un syndrome myéloprolifératif (SMP). Ainsi, l'exploration des patients avec excès de plaquettes implique une démarche diagnostique en deux temps:

- Eliminer les thrombocytoses secondaires et les thrombocytoses primitives non liées à un syndrome myéloprolifératif (SMP) ainsi que les fausses thrombocytoses;
- Distinguer les patients dont la thrombocytose s'intègre dans un phénotype de leucémie myéloïde chronique, de polyglobulie primitive ou de myélofibrose primitive, pour ne retenir que la thrombocytémie essentielle.

1. Thrombocytoses réactionnelles ou secondaires

Une fois la thrombocytose confirmée, il faut en premier lieu rechercher une thrombocytose réactionnelle qui représente environ 90 % des causes de thrombocytose. Les étiologies sont multiples et peuvent parfois s'associer. Dans ce cas, la valeur de la numération plaquettaire est souvent majorée.

Les thrombocytoses secondaires se présentent souvent dans un **contexte clinique évocateur de la pathologie causale**. L'examen du frottis sanguin ne révèle pas d'anomalies de la morphologie plaquettaire et les fonctions plaquettaires, lorsqu'elles sont étudiées, s'avèrent normales. Le plus souvent, l'examen clinique ne met pas en évidence d'organomégalie.

La valeur de la numération plaquettaire n'est pas obligatoirement un critère discriminant d'orientation entre une étiologie réactionnelle ou primitive puisque des valeurs atteignant 1 000 000/mm³ et au-delà sont possibles dans les pathologies réactionnelles secondaires.

Selon l'étiologie, la thrombocytose peut être **transitoire** (suites chirurgicales par exemple) ou **persistante** (cancer, pathologie inflammatoire chronique...).

1.1. Thrombocytoses d'entraînement ou transitoire

Ces thrombocytoses sont le plus souvent asymptomatiques et la numération plaquettaire ne dépasse pas en général **600 000 à 800 000/mm³**.

Les thrombocytoses d'entraînement sont observées au décours d'actes chirurgicaux importants, d'un accouchement prolongé, ainsi que lors des grands traumatismes.

Une thrombocytose transitoire de rebond peut également accompagner la régénération médullaire faisant suite à une hémorragie abondante ou une hémolyse aiguë ou chronique, un sevrage alcoolique ou encore au cours du traitement d'une thrombopénie périphérique.

Certains médicaments peuvent également être incriminés (l'adrénaline, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, le miconazole, HBPM, corticoïdes,...).

1.2. Thrombocytoses persistantes

L'augmentation de la numération plaquettaire persiste ou s'accroît dans différents contextes :

a. Thrombocytoses liées à une carence martiale

Les thrombocytoses sont modérées rarement supérieures à 800 000/mm³ au cours des anémies par carence martiale, mais on peut observer lors d'une anémie ferriprive sévère des chiffres de plaquettes supérieurs à 1 000 000/mm³. Ces anémies sont elles-mêmes le plus souvent consécutives à des saignements chroniques (digestifs, gynécologiques...), et plus rarement liées à une carence alimentaire.

Il y a en principe sur l'hémogramme une anémie microcytaire et hypochrome. Le diagnostic de certitude de la carence martiale est apporté par la diminution de la ferritinémie et une sidéropénie. La numération plaquettaire se normalise après restauration des réserves de fer, en parallèle de la correction de l'anémie.

Cependant, au cours des carences martiales très profondes, la numération plaquettaire peut être normale voire abaissée.

b. Les thrombocytoses liées aux pathologies inflammatoires chroniques et aux infections

Une hyperplaquettose s'observe fréquemment au cours **des pathologies inflammatoires chroniques** telles que les polyarthrites chroniques, la rectocolite hémorragique, la colite ulcéreuse ou les connectivites. De même, elle peut être associée aux **infections sévères profondes prolongées**. L'augmentation du taux de plaquettes est liée en partie à la sécrétion d'IL-6 qui stimule la mégacaryopoïèse.

La thrombocytose peut atteindre des valeurs de 1 000 000/mm³. Le plus souvent, on observe une corrélation entre le degré de l'atteinte inflammatoire et la numération plaquettaire sanguine.

Sur le plan des paramètres érythrocytaires, une anémie hypochrome microcytaire apparaît secondairement au cours de l'évolution de la pathologie inflammatoire. Cette anémie s'accompagne classiquement d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles associée parfois à une discrète myélémie.

Les paramètres classiques de l'inflammation (vitesse de sédimentation, C reactive protein [CRP], fibrinogène) sont augmentés avec une sidéropénie et une ferritinémie normale ou augmentée. Le caractère transitoire ou fluctuant permet également d'orienter le clinicien. La numération plaquettaire se normalise lors du traitement étiologique de l'inflammation.

c. Thrombocytoses post-splénectomie

La splénectomie augmente régulièrement la numération plaquettaire. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé : circulation sanguine du pool de plaquettes auparavant stocké dans la rate mais aussi et surtout diminution de la destruction plaquettaire qui ne se fait plus dans la rate.

L'élévation de la concentration plaquettaire débute 24 à 48 heures après la splénectomie pour atteindre sa valeur maximale vers le quatorzième jour (jusqu'à plus de 1 000 000/mm³). Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles accompagne souvent cette augmentation plaquettaire.

Les plaquettes se normalisent ensuite en quelques semaines, mais une thrombocytose peut persister indéfiniment et se majorer dans les situations classiques de thrombocytose réactionnelle. Il est nécessaire alors de rechercher une cause associée telle qu'une carence martiale ou une hémolyse responsable d'une stimulation médullaire chronique.

En dehors de la splénectomie chirurgicale, aisée à identifier, une thrombocytose de même mécanisme peut être observée au cours des asplénies. Une échographie abdominale permet de repérer une éventuelle asplénie congénitale, parfois méconnue par le patient lui-même.

On observe aussi une thrombocytose dans les asplénies acquises secondaires à des infarctus spléniques répétés, comme c'est le cas chez les patients drépanocytaires homozygotes.

L'absence de rate, quel qu'en soit le mécanisme, se traduit toujours sur le frottis sanguin par la présence de corps de Howell-Jolly dans les hématies.

d. Thrombocytoses des cancers

Les cancers représentent une cause non négligeable de thrombocytose secondaire. Les plaquettes peuvent dépasser la valeur de 1 000 000/mm³. Dans ce cas, la thrombocytose dépend de plusieurs types de mécanismes : syndrome inflammatoire, le plus souvent ; carence martiale en cas de cancer du tube digestif ; parfois sécrétion paranéoplasique stimulant la thrombopoïèse et la granulopoïèse.

Une hyperleucocytose parfois majeure peut être associée ainsi qu'une discrète myélémie.

Tout cancer est susceptible d'entraîner une thrombocytose, mais ceux le plus fréquemment concernés sont les cancers du poumon, du foie, du pancréas, des ovaires et du sein.

Une hyperplaquettose isolée accompagnée d'un syndrome inflammatoire biologique peut également être observée dans la maladie de Hodgkin et certains lymphomes non hodgkiniens. L'examen clinique et l'imagerie orientent vers ce type d'étiologies.

Cette thrombocytose peut être un indicateur paranéoplasique de l'évolutivité tumorale.

2. Thrombocytoses primitives

2.1. Les thrombocytoses primitives héréditaires

Ce sont des maladies rares qui concernent l'enfant ou l'adulte jeune avec une histoire familiale de thrombocytose. L'évolution est bénigne, sans transformation en pathologie maligne, mais avec un risque accru de complications thrombotiques.

2.2. Les thrombocytoses primitives acquises

Après avoir exclu les causes de thrombocytoses réactionnelles, le clinicien doit envisager dans un deuxième temps le diagnostic d'hémopathie myéloïde.

Les thrombocytoses primitives acquises peuvent dépasser $1\ 000\ 000/\text{mm}^3$ et elles peuvent être retrouvées dans deux groupes d'hémopathies myéloïdes :

- **Syndromes myéloprolifératifs (SMP)** et en particulier la thrombocytémie essentielle (TE).
- Certains **syndromes myélodysplasiques (SMD)** qui peuvent également être associés à une thrombocytose sanguine.

a. Syndromes myéloprolifératifs (SMP)

Ils regroupent : thrombocytémie essentielle (TE) ; polyglobulie de Vaquez (PV) ; leucémie myéloïde chronique (LMC) ; myélofibrose primitive (MFP).

Le SMP le plus probable devant une thrombocytose isolée est celui de TE. Cependant, tous les SMP, y compris la LMC peuvent se révéler par une thrombocytose isolée.

L'enquête hématologique sera soigneuse et visera à déterminer le type de syndrome myéloprolifératif. L'examen du sang, voire du myélogramme avec biopsie ostéomédullaire et la culture des progéniteurs médullaires en laboratoire spécialisé sont nécessaires pour affirmer le diagnostic dans les formes où l'hémogramme n'est pas caractéristique d'un syndrome myéloprolifératif.

a.1. Thrombocyémie essentielle (TE):

La TE est classée parmi les SMP philadelphie-négatifs (SMP Ph-), nommés ainsi car ils ne possèdent pas le réarrangement BCR-ABL caractéristique de la LMC, qui touche surtout les adultes de plus de 50 ans sans distinction liée au sexe.

La TE peut rester asymptomatique, elle est généralement de découverte fortuite, mais elle peut également se manifester par des complications thrombotiques ou hémorragiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les manifestations thrombotiques constituent une des caractéristiques de la TE. Plus souvent artérielles que veineuses, elles font toute la gravité de la maladie.

Le diagnostic de la TE est encore assez difficile car il repose essentiellement sur des critères d'exclusion puisqu'il existe peu d'arguments biologiques de diagnostic positif.

Devant la découverte d'une thrombocytose isolée, le plus souvent fortuite et en cas de suspicion de TE, la démarche diagnostique actuelle consiste principalement à :

- Eliminer une thrombocytose réactionnelle : hémogramme, frottis sanguin (recherche de corps de Jolly), bilan inflammatoire et bilan martial sont nécessaires.
- Affirmer le diagnostic et pour cela éliminer les diagnostics différentiels (autres SMP, SMD associés à une thrombocytose). Son diagnostic repose sur des critères détaillés dans le tableau 8.
- Evaluer le risque de complications thrombotique.

Tableau VIII : Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle.

Augmentation persistante du nombre de plaquettes \geq 450 000/mm ³	A plusieurs reprises.
Histologie médullaire (biopsie ostéoméduillaire)	Prolifération prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et faite d'une majorité d'éléments mûrs et de grande taille. Pas d'augmentation significative de la granulopoïèse neutrophile ni de l'érythropoïèse, et pas d'excès d'éléments immatures dans ces deux lignées.
Absence des critères en faveur du diagnostic de : Polyglobulie de Vaquez Myélofibrose primitive Leucémie myéloïde chronique Syndrome myélodysplasique ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde	Hémoglobine < 18,5 g/dl chez les hommes, < 16,5 g/dl chez les femmes et hématocrite normal. Absence d'argument histologique pour une myélofibrose primitive. Pas de leucoérythroblastes circulants. BCR-ABL négatif. Absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse.
Démonstration de la mutation JAK2 V617F ou d'un autre marqueur de clonalité	Si pas de marqueur clonal, absence de critère pour une thrombocytose réactionnelle.

a.2. Polyglobulie de Vaquez (PV) ou polyglobulie primitive:

L'hyperplaquettose s'associe dans ce contexte à une polyglobulie. La mise en évidence d'une augmentation de la masse globulaire permet de retenir le diagnostic.

Tableau IX : Critères de diagnostic de polyglobulie de Vaquez.

Le diagnostic exige la présence de deux critères majeurs et d'un critère mineur ou la présence du premier critère majeur associé à deux critères mineurs	
Critères majeurs	Critères mineurs
<p>1 – Hémoglobine > 18,5 g/dl chez l'homme et >16,5 g/dl chez la femme ou toute autre preuve de l'augmentation de la masse globulaire érythrocytaire.</p> <p>2 – Présence de Jak2 V617F ou d'autres mutations fonctionnellement similaires (par exemple mutation de Jak2 exon 12).</p>	<p>1 –Biopsie médullaire montrant, en fonction de l'âge, une hyperplasie cellulaire portant sur les lignées érythrocytaire, granulocytaire, mégacaryocytaire (panmyélose).</p> <p>2 –Taux d'érythropoïétine sérique au-dessous des valeurs normales de référence.</p> <p>3 –Pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires in vitro.</p>

a.3. Leucémie myéloïde chronique (LMC):

L'hyperplaquettose dans ce contexte s'associe à une hyperleucocytose avec myélémie et une basophilie. La mise en évidence du chromosome Philadelphie ou du transcrit BCR/ABL permet le diagnostic.

a.4. Myélofibrose primitive (MFP) ou splénomégalie myéloïde chronique:

Dans ce cas l'hyperplaquettose est plus rarement identifiée, elle s'accompagne d'une splénomégalie et une érythromyélie. La mise en évidence d'une myélofibrose à la biopsie médullaire permet de faire le diagnostic.

b. Syndromes myélodysplasiques (SMD)

Les thrombocytoses peuvent être observées au cours des SMD. Elles peuvent accompagner les cas d'anémies réfractaires avec érythroblastes en couronne et les syndromes myélodysplasiques avec délétion du bras long du chromosome 5(5q-).

V. Évaluation du risque thrombotique et hémorragique

1. Au cours des thrombocytoses réactionnelles

Les thrombocytoses secondaires se compliquent **exceptionnellement** d'accidents thrombotiques et/ou hémorragiques. En règle générale, les thrombocytoses réactionnelles ne s'accompagnent pas de complications thrombotiques lorsque le taux de plaquettes reste inférieur à 1 000 000/mm³.

Les thromboses sont rares, plus souvent veineuses que artérielles et essentiellement secondaires à une cause surajoutée. Cependant, l'association de plusieurs étiologies secondaires peut majorer la valeur de la thrombocytose, de même que le risque thrombotique.

2. Au cours des syndromes myéloprolifératifs

Les manifestations cliniques des thrombocytoses sont presque exclusivement le fait des formes liées à un syndrome myéloprolifératif. Elles sont dominées par une prédisposition aux accidents thrombotiques, plus typiquement artériels que veineux, ou hémorragiques.

2.1. Les complications thrombotiques

Les accidents thrombotiques constituent la principale cause de morbidité et de mortalité des SMP.

Il peut s'agir d'une atteinte **des gros vaisseaux** (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, mais aussi des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses profondes, notamment périphériques ou du système porte), ou **d'une atteinte microcirculatoire** (ischémie digitale ; livedo ; érythromélgie, définie par des sensations de brûlures palmaires ou plantaires avec augmentation de la chaleur locale et teinte violacée des orteils, améliorées par l'aspirine).

Il est important de souligner que le taux de plaquettes n'est pas corrélé au risque thrombotique. Deux principaux facteurs de risque de thrombose ont été identifiés dans la

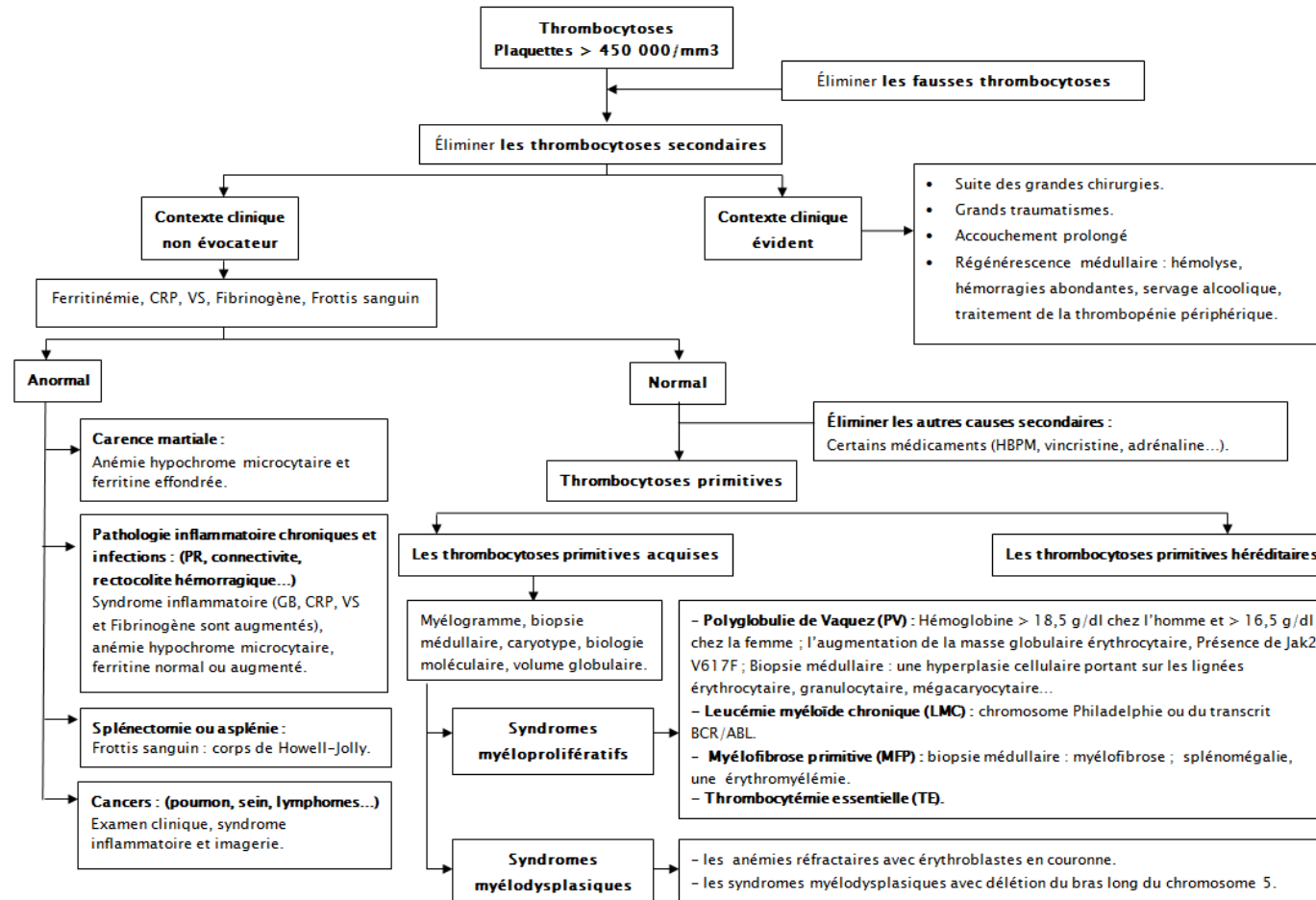
thrombocytémie essentielle : un antécédent de thrombose et l'âge supérieur à 60 ans. D'autres facteurs de risque généraux cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabac, thrombophilie) sont plus controversés.

L'évaluation du risque de complications thrombotiques conditionne le traitement de la TE.

2.2. Les complications hémorragiques

Les manifestations hémorragiques sont plus rares, principalement muqueuses (épistaxis, hémorragies digestives). Elles sont liées à une atteinte de l'hémostase primaire, et sont là encore le fait des thrombocytoses « primitives ». Il existe une corrélation entre la valeur de la numération plaquettaire et le risque hémorragique, notamment en cas de numération plaquettaire supérieure à 1 500 000/mm³. La réduction de la numération plaquettaire corrige le risque hémorragique.

Orientation diagnostique devant une thrombocytose



Chapitre 35 : Syndrome des antiphospholipides

I. Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par l'association de manifestations cliniques thrombotiques et la présence d'autoanticorps spécifiques, les anticorps antiphospholipides (aPL). Il a été décrit initialement chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé d'où la dénomination de lupus anticoagulant.

II. Définition et critères de diagnostic du syndrome des antiphospholipides

Le diagnostic du syndrome des anticorps antiphospholipides nécessite la **présence** d'une ou plusieurs des manifestations cliniques suivantes : **des thromboses veineuses et/ou artérielles récidivantes, des pertes fœtales répétées, associée à la présence persistante à 12 semaines des anticorps dirigés contre les phospholipides** (aPL), anticoagulant circulant de type lupique (lupus anticoagulant - LA) et/ou anticorps anticardiolipine (aCL), ou **leurs cofacteurs protéiques**, principalement anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine (anti-b2-GPI).

Le SAPL peut être séparé en deux catégories :

- **SAPL primaire (SAPL I)** : survenant chez des patients sans marqueur clinique ou biologique d'autres pathologies auto-immunes.
- **SAPL secondaire (SAPL II)** : associé au lupus érythémateux systémique (LES) dans la plupart des cas, ou plus rarement à d'autres pathologies dysimmunitaires (connectivites, vascularite systémique, sclérodermie...).

Dans un processus de classification en constante évolution, des critères internationaux de définition du SAPL ont été proposés (Tableau 10).

Lorsque les anticorps antiphospholipides (aPL) sont isolés, découverts de manière fortuite lors d'un bilan, on **ne parle pas de SAPL**. Il est en effet très fréquent de trouver des aPL, aCL surtout, mais parfois aussi LA, au cours de situations cliniques variées, mais, en l'absence de toute symptomatologie clinique évocatrice, on **ne parle pas de SAPL II, mais d'association avec des aPL**.

Les anticorps antiphospholipides peuvent se rencontrer au cours de la plupart des maladies auto-immune (connectivites, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie,...) ; de néoplasies (tumeurs solides, syndromes lymphoprolifératifs...), mais aussi au cours de maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires), notamment chez l'enfant ou lors de l'administration de certains médicaments (phénothiazines, antibiotiques, quinine et dérivés, procainamide, interféron bêta). Ils peuvent être détectés chez les individus **en dehors de tout contexte pathologique (1-5 %)**.

Tableau X : Critères actuels de classification du syndrome des antiphospholipides (SAPL).

Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose vasculaire <ul style="list-style-type: none"> - 1 (ou plusieurs) épisode de thrombose artérielle, veineuse, de petits vaisseaux, de n'importe quel organe. Confirmation par imagerie, doppler ou anatomopathologie. • Morbidité obstétricale <ul style="list-style-type: none"> - 1 (ou plusieurs) mort foetale (>10 semaines de grossesse) sans aucune anomalie morphologique documentée par échographie ou étude foetopathologique. - 1 (ou plusieurs) accouchement prématuré (< 34 semaines de grossesse) d'un enfant morphologiquement normal, associé à une éclampsie ou à une prééclampsie ou à une insuffisance placentaire sévère. - 3 (ou plus) fausses couches (< 10 semaines de grossesse) spontanées inexplicables sans cause anatomique, génétique ou hormonale retrouvée.
Critères biologiques	<p>Positivité sur deux prélèvements, confirmée à 12 semaines d'intervalle, d'au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulant circulant de type lupique <ul style="list-style-type: none"> - Allongement des tests de coagulation plasmatique, selon les recommandations de l'international society of thrombosis and haemostasis. • Anticorps anticardioline <ul style="list-style-type: none"> - IgG et/ou IgM, présents à titre moyen ou élevé (titre > 40 UGPL ou MPL, ou > 99^e percentile). - Mesurés par un test ELISA standardisé. • Anticorps anti-b2glycoprotéine I <ul style="list-style-type: none"> - IgG et/ou IgM, présents à titre moyen ou élevé (titre > 99^e percentile). - Mesurés par un test ELISA standardisé.

IgG : immunoglobuline G ; IgM : immunoglobuline M ; UGPL : isotype IgG ; MPL : isotype IgM ; Elisa : enzyme linked immunosorbent assay.

Le diagnostic de SAPL ne s'envisage donc qu'en présence, à la fois, d'une thrombose clinique et/ou morbidité obstétricale et d'au moins un aPL à taux significatif et persistant au minimum trois mois.

III. Les manifestations cliniques du syndrome des antiphospholipides

La symptomatologie clinique du SAPL est très diverse, allant de la phlébite surale jusqu'à l'accident vasculaire cérébral ischémique. Certaines manifestations méritent d'être signalées.

1. Les thromboses artérielles et veineuses

Les thromboses artérielles et veineuses sont les manifestations cliniques les plus fréquentes du SAPL. Elles peuvent toucher l'ensemble des territoires vasculaires, viscères, membres et peau.

1.1. Thromboses veineuses

Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes. L'atteinte des veines profondes des membres inférieurs est, certes, dominante, mais toutes les localisations sont possibles. L'attention doit être attirée vers un SAPL d'autant plus que la thrombose veineuse survient dans un territoire inhabituel : membres supérieurs, veine cave supérieure ou inférieure, veines rénales, veines surrenales, veines mésentériques, veine porte ou veines sus-hépatiques, veines rétiniennes ou veines des sinus veineux cérébraux ou veines superficielles. Ces thromboses veineuses sont volontiers à l'origine d'embolies pulmonaires.

La thrombose veineuse étant très souvent multifactorielle, il ne faut pas négliger la recherche d'aPL si le phénomène thrombotique survient avant l'âge de 50 ans et, bien sûr, si un lupus systémique est associé.

1.2. Thromboses artérielles

La thrombose peut concerner tous les territoires artériels quel que soit le calibre vasculaire, des gros vaisseaux à la microcirculation.

Le système nerveux central est plus fréquemment concerné avec risque de récurrence. Il peut s'agir d'accidents vasculaires ischémiques constitués (AVC) ou transitoires (AIT). Le territoire carotidien est plus souvent touché, mais l'ensemble des territoires artériels peut être atteint. On parle de syndrome de Sneddon en cas d'association AVC/AIT avec un livedo racemoso, c'est-à-dire un livedo à grosses mailles ouvertes. Ce syndrome est associé aux aPL dans 41 % des cas.

2. Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques rapportées au cours du syndrome des antiphospholipides sont variées, il peut s'agir de : atteinte vasculaire cérébrale (accident ischémique transitoire, infarctus cérébral, thrombose veineuse cérébrale...), épilepsie, céphalées, migraines, chorée, myélite transverse, dysfonction cognitive, démence, tableaux de pseudosclérose en plaques ou encore troubles psychiatriques et ictus amnésique.

3. Manifestations cardiaques

Elles sont dominées par des valvulopathies avec épaissement valvulaire ou, plus rarement, présence de végétations. Il s'agit le plus souvent d'insuffisance mitrale (classique endocardite de Libman-Sacks) ou aortique. Elles exposent à des complications comme la greffe oslérienne ou la dégradation hémodynamique.

D'autres atteintes sont beaucoup plus rares, comme l'infarctus du myocarde du sujet jeune lié à des microthromboses distales, ou une hypertension artérielle secondaire des embolies pulmonaires, ou primitive.

4. Manifestations dermatologiques

Très diverses, elles sont parfois révélatrices comme le livedo, le purpura nécrotique, les nécroses distales, les phlébites superficielles, les ulcérations ou des hémorragies sous-unguéales en flammèches.

5. Manifestations obstétricales

Elles sont dominées par les pertes fœtales répétées qui sont en partie liées à des thromboses de la circulation placentaire. Le risque de retard de croissance foetale, de prééclampsie, prématurité et d'hématome rétroplacentaire est accru. Certains cas de HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelets) sont liés aux aPL.

Le risque de thrombose est augmenté lors de la grossesse mais également dans le post-partum.

6. Manifestations hématologiques

Une thrombopénie périphérique est fréquente au cours du SAPL primaire. L'anémie hémolytique auto-immune est exceptionnelle.

7. syndrome catastrophique des antiphospholipides

C'est un syndrome rare caractérisé par une microangiopathie thrombotique entraînant une défaillance multiviscérale s'installant en quelques jours ou quelques mois. L'évolution est fatale dans 50 % des cas. Sa survenue est parfois précipitée par une infection, une intervention chirurgicale, la prise de contraceptifs oraux ou l'arrêt d'un traitement anticoagulant.

8. Autres manifestations rares

D'autres manifestations sont rares mais évocatrices et méritent d'être signalées : ostéonécrose aseptique, hémorragie bilatérale des surrénales par thromboses des veines surrénaliennes, perforation de la cloison nasale, occlusions vasculaires rétinienne artérielles ou veineuses....

IV. Quand rechercher un syndrome des antiphospholipides?

Le spectre clinique très large du SAPL fait que les indications de la recherche d'AC antiphospholipides sont nombreuses :

- La survenue de thromboses veineuses ou artérielles, en particulier « insolites » (touchant un sujet jeune <45 ans, d'apparition spontanée, à caractère récidivant, de localisation inhabituelle...).
- Antécédents de thromboses artérielles et veineuses.
- Des pertes fœtales répétées sans cause évidente (au moins une mort foetale après dix semaines de gestation) ou des avortements spontanés précoces récidivants (au moins trois).
- Les manifestations cliniques évocatrices (cardiaques, neurologiques, dermatologiques, obstétriques ...).
- Le bilan initial et le suivi de pathologies auto-immunes (lupus érythémateux systémique).
- Les thrombopénies durables inexplicées.

Cette recherche est aussi souvent initiée par le biologiste, devant la découverte fortuite de l'allongement d'un test de coagulation faisant intervenir des phospholipides (généralement l'allongement du TCA, non corrigé par l'adjonction de plasma témoin).

V. Traitement

Le risque élevé de récurrence après un premier événement thrombotique du SAPL justifie la prescription d'un traitement de fond. Cependant, à l'heure actuelle, ce traitement n'est que symptomatique et partiellement codifié.

En l'absence de traitement capable de faire disparaître durablement les aPL, la discussion repose sur les modalités du traitement antithrombotique et des mesures préventives.

1. Prise en charge des porteurs d'antiphospholipides asymptomatiques

1.1. Chez les sujets ayant des aPL, asymptomatiques au plan vasculaire

Aucun intérêt d'un traitement en prophylaxie primaire des thromboses n'a été montré en présence d'aPL retrouvés de manière isolée.

Les recommandations actuelles proposent un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires et une prophylaxie thrombotique (aspirine à dose antiagrégante) dans les situations à risque (chirurgie, immobilisation, grossesse).

1.2. Chez les patients lupiques ayant des aPL

La découverte fortuite d'aPL asymptomatiques dans l'évaluation d'un patient atteinte de lupus érythémateux systémique (LES) fait généralement proposer une thromboprophylaxie par hydroxychloroquine (Plaquenil®) et aspirine à dose antiagrégante.

2. Prise en charge du syndrome des antiphospholipides thrombotique

Le traitement des thromboses artérielles et veineuses repose sur l'anticoagulation efficace, qui fait classiquement appel à l'héparine (HNF ou HBPM) à la phase aiguë, avec relais par une antivitamine K qui se fait dans les délais usuels.

Après un premier épisode thrombotique artériel ou veineux, la correction de tous les facteurs de risques vasculaires modifiables est nécessaire : arrêt du tabac, traitement de l'hypertension artérielle, des hyperlipidémies, contention en cas d'insuffisance veineuse.... Les estroprogestatifs sont contre-indiqués du fait de leur risque thrombogène.

La prévention secondaire des manifestations thromboemboliques du SAPL, primaire ou associé à un LES, est classiquement assurée par le traitement AVK au très long cours, beaucoup plus efficace que l'aspirine, et dont l'arrêt comporte un risque majeur de récurrence à court terme.

Selon les recommandations les plus récentes :

- En cas de première thrombose veineuse : débiter un traitement anticoagulant par AVK avec un INR cible compris entre 2 et 3, en cas de récurrence malgré l'anticoagulation correctement suivie l'INR cible est supérieure à 3.
- En cas de première thrombose artérielle : débiter un traitement anticoagulant par AVK avec un INR cible entre 3 et 4 ou d'utiliser une association d'antiagrégant et d'AVK (INR cible : 2 et 3).

Ce traitement doit être poursuivi indéfiniment.

3. Prise en charge du syndrome des antiphospholipides obstétrical

En dehors de la grossesse, chez les patientes ayant un antécédent de morbidité obstétricale sans thrombose, la prescription d'aspirine est recommandée du fait d'un risque annuel de thrombose augmenté par rapport à la population générale.

Pendant la grossesse, La prévention des complications obstétricales du SAPL repose sur la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant et antiagrégant adapté, l'association héparine et aspirine améliore considérablement le pronostic fœtal.

3.1. En cas de forme obstétricale pure

- Dans un contexte de fausses couches récidivantes, l'héparine est utilisée à une dose préventive.
- Devant des morts fœtales in utero, l'héparine est utilisée à une dose préventive ou intermédiaire.

3.2. En cas de forme thrombotique

Le relais d'AVK est effectué dès le diagnostic de grossesse pour une héparine à dose curative, puisque les AVK sont tératogènes.

4. Prise en charge du syndrome catastrophique des antiphospholipides

La prise en charge de ces patients doit se faire dans un service de réanimation. La survie n'étant que de l'ordre de 50 %.

La prise en charge thérapeutique doit être agressive associant une héparinothérapie, une corticothérapie à forte dose, des immunoglobulines polyvalentes ou des échanges plasmatiques.

Tableau XI : Recommandations thérapeutiques au cours du SAPL.

Situation clinique	Traitement proposé
Prophylaxie primaire	
Porteur d'un aPL asymptomatique	Pas de traitement (ou aspirine à dose antiagrégante)
Patient lupique avec aPL	Aspirine à dose antiagrégante
Prophylaxie secondaire	
SAPL avec première thrombose veineuse	AVK (INR cible : 2 à 3) / Traitement prolongé
SAPL avec première thrombose artérielle	AVK (INR cible : 3 à 4) ou aspirine et AVK (INR cible : 2 à 3) / Traitement prolongé
Récidive thrombotique en dépit d'un traitement correctement conduit	AVK (INR cible : 3 à 4) ou AVK et aspirine (INR cible : 2 à 3) / Traitement prolongé
SAPL obstétrical avec fausses couches précoces récidivantes	Héparine* (à dose prophylactique) et aspirine
SAPL obstétrical avec morts fœtales in utero récidivantes	Héparine* (à dose prophylactique ou intermédiaire) et aspirine
Grossesse au cours du SAPL avec antécédent thrombotique	Héparine* (à dose curative) et aspirine

aPL : anticorps antiphospholipides ; AVK : antivitamine K ; INR : rapport normalisé international ; Héparine* : Héparine non fractionnée (HNF), Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ; SAPL : syndrome des anticorps antiphospholipides.

Chapitre 36 : Hémostase et grossesse

I. Introduction

La grossesse est associée à des changements notables de la plupart des aspects de l'hémostase, notamment une augmentation du taux circulant de certains facteurs procoagulants, et une diminution du taux de certains facteurs anticoagulants et de l'activité fibrinolytique.

La connaissance de ces modifications est indispensable pour une interprétation correcte des tests d'hémostase durant la gestation et en post-partum, et permet d'éviter certains pièges diagnostiques.

Les pathologies de découverte fortuite à l'occasion d'une grossesse ou préexistant à celle-ci, comme un déficit en facteur ou une thrombopathie, nécessitent un suivi, idéalement au sein d'une consultation spécialisée d'hémostase. En effet, un interrogatoire minutieux et spécifique est nécessaire pour leur diagnostic ou la surveillance de leur évolution. De plus, la prise en charge de l'accouchement et du péripartum présentent des spécificités.

Par ailleurs, les anomalies acquises peuvent directement concerner certaines protéines de l'hémostase, comme dans l'hémophilie A acquise ou le déficit en facteur XI. Elles peuvent également refléter certaines complications obstétricales, comme les microangiopathies thrombotiques, la coagulation intra vasculaire disséminée et/ou une coagulopathie de consommation qu'il faut savoir déceler le plus précocement possible, puisqu'il peut s'agir de situations mettant en jeu le pronostic vital des patientes.

II. Les modifications physiologiques de l'hémostase durant la grossesse et le post-partum

Ces modifications concourent à créer un état d'hypercoagulabilité : une augmentation du taux des facteurs de coagulation procoagulants avec une diminution de l'activité fibrinolytique et

du taux des inhibiteurs de la coagulation, surtout autour du terme et de la période du post-partum. Elles font probablement partie d'une adaptation physiologique complexe qui assure un contrôle plus rapide et effectif de l'hémorragie au moment de la délivrance, tout en permettant l'expansion de la circulation maternelle et fœtale à l'interface utéro-placentaire durant la grossesse. Cependant, cet état procoagulant prédispose également les femmes enceintes à des complications thrombotiques.

1. Le déséquilibre progressif de l'hémostase au cours de la grossesse

1.1. La modification des plaquettes

La thrombopénie (définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 000/mm³) constitue la **seconde anomalie biologique** la plus fréquente au cours de la grossesse, après l'anémie. Sa prévalence est comprise entre 6 et 12 % en fin de grossesse ; elle est de 1 % pour une numération plaquettaire inférieure à 100 000/mm³.

Si, dans la plupart des cas, la numération plaquettaire reste normale, la grossesse peut être associée à une diminution **modérée physiologique** du chiffre de plaquettes de l'ordre de 7 à 12 %, à partir du cinquième mois de gestation, appelée la **thrombopénie gestationnelle**. Cette thrombopénie n'existe pas avant la grossesse, elle n'entraîne pas de complication hémorragique et elle se corrige spontanément après l'accouchement

Dans ce cas, les hypothèses permettant d'expliquer la thrombopénie comprennent une hémodilution par l'augmentation du volume plasmatique, et une consommation des plaquettes par activation et destruction dans un contexte de coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) physiologique, maximale au dernier trimestre de grossesse.

En cas d'un abaissement beaucoup plus sévère du taux des plaquettes, il faut penser à la survenue d'un PTI, ou à un signe d'appel d'une complication vasculaire.

1.2. Les modifications des facteurs de la coagulation

La plupart des facteurs de la coagulation augmentent pendant la grossesse, particulièrement le fibrinogène, le facteur VIII et le facteur Willebrand (VWF), alors que les inhibiteurs physiologiques et la capacité fibrinolytique diminuent.

Le taux du facteur Willebrand (VWF) augmente progressivement durant la grossesse et il entraîne secondairement l'ascension du taux du facteur VIII (FVIII). Le taux de VWF commence à croître dès le premier trimestre, à partir de 10-11 semaines d'aménorrhée (SA), il peut aller jusqu'à **3 fois la valeur normale**. Le facteur VIII augmente également, expliquant les TCA courts. Les taux du VWF et du FVIII diminuent après le troisième jour du post-partum et se normalisent en l'espace de trois semaines.

Par ailleurs, Les taux des FVII et FX augmentent de façon beaucoup moins importante durant la grossesse, notamment le FVII à partir de la 29^e SA, d'où il résulte un raccourcissement du temps de Quick. Le taux de FIX augmente également de façon régulière, mais moins importante par rapport au FVIII, ce changement est tangible surtout en fin de grossesse et en post-partum immédiat. À l'inverse, Le taux du facteur XI diminue modérément, de 20 à 30 %, il peut diminuer jusqu'à 40 % par rapport aux valeurs normales en fin de grossesse, mais cette diminution n'est pas systématique, le taux de FXI étant stable durant la grossesse la plupart du temps.

Les taux des FII et FV restent en général stables durant la gestation, hormis une légère augmentation de la concentration du FV en post-partum immédiat, probablement liée à une activation de la coagulation après la délivrance.

La concentration plasmatique de fibrinogène augmente également de façon progressive, notamment à partir de la 28^e SA, pour atteindre un taux **deux fois plus élevé** (taux proches de 5 g/l) une semaine après l'accouchement, avant la normalisation. Cette augmentation du taux de fibrinogène permet de protéger des risques d'hémorragie au moment de la délivrance. La normalisation du fibrinogène prend généralement plus de 2 semaines, expliquant **alors le risque thromboembolique en post-partum**.

Le facteur XIII, facteur stabilisateur de la fibrine, est stable ou augmenté en début de grossesse, diminue ensuite, atteignant 50 % à terme.

1.3. Les modifications des inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Le taux plasmatique d'antithrombine reste en général stable durant la grossesse, il peut tendre vers la limite inférieure des valeurs usuelles en fin de grossesse, voire présenter une légère diminution, potentiellement en rapport avec la formation de thromboses intervilleuses placentaires.

Il existe une fluctuation du taux de la protéine C qui augmente au second trimestre, mais diminue au dernier trimestre. Elle augmente ensuite à nouveau en post-partum.

En revanche, le taux de protéine S (PS) diminue dès la 10^e SA de façon importante, jusqu'à atteindre un taux proche de 50 % à terme, voire inférieur, et cette diminution persiste pendant les huit semaines qui suivent le post-partum. La diminution du taux de PS concerne essentiellement l'activité coagulante, les taux de l'antigène libre et total diminuant beaucoup moins, voire peu pour la PS totale.

1.4. La modification du système fibrinolytique

Au cours de la grossesse, la capacité fibrinolytique diminue, notamment au dernier trimestre, durant le travail et la délivrance, mais se normalise peu de temps après la délivrance. Ceci est lié à une diminution de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène. Cette dernière résulte de l'augmentation progressive du plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), mais probablement surtout de celle du PAI-2 dont les taux augmentent de façon proportionnelle au développement placentaire et se normalisent également après la période de post-partum.

Par ailleurs, le taux de plasminogène augmente durant la grossesse, tandis que celui de son inhibiteur, l'alpha 2-antiplasmine, diminue.

L'ensemble de ces phénomènes contribue probablement à la prévention physiologique du risque hémorragique lié à l'accouchement et à la délivrance.

1.5. Marqueurs d'activation de la coagulation

Durant la grossesse, outre un état procoagulant progressivement instauré, des signes biologiques d'activation de la coagulation apparaissent.

En effet, les taux des complexes thrombine-antithrombine et des fragments 1+2 de la prothrombine (F1+2) augmentent progressivement indiquant une augmentation substantielle de l'activation de la coagulation, qui résulte également en une augmentation des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (D-dimères et monomères de fibrine).

Le taux des D-dimères plasmatiques augmente progressivement tout au long de la grossesse pour atteindre des chiffres allant jusqu'à 1000-1500 ng/ml à terme (normale : inférieure à 500 ng/ml). Cette augmentation est en fait le témoin d'une augmentation de la génération de thrombine, avec formation excessive de caillots de fibrine, entraînant à son tour une fibrinolyse réactionnelle. La production accrue de thrombine est maximale en fin de grossesse et contribue à la prévention de l'hémorragie de la délivrance.

2. Le risque thrombotique maximal au cours du post-partum

L'augmentation du risque thrombotique est maximale durant le post-partum immédiat et perdure pendant au moins six semaines. Ce risque est multifactoriel : correction rapide de la thrombopénie, accentuation du déficit en PS, et persistance d'un taux élevé de VWF et de fibrinogène. Dans le même temps, le taux des facteurs de coagulation se normalise (en 3 à 6 semaines en moyenne) et l'hypofibrinolyse de la fin de grossesse est corrigée immédiatement après la délivrance.

Le pic d'activité procoagulante et hypofibrinolytique survient immédiatement après la séparation du placenta et pendant les trois heures du post-partum immédiat, objectivée par une importante augmentation du taux des D-dimères.

III. Les pathologies spécifiques de la grossesse

Il s'agit de pathologies extrêmement hétérogènes, tant au plan clinique que biologique, qui se définissent soit par la survenue d'une **CIVD**, soit **d'une microangiopathie thrombotique**. Dans ces deux situations, l'activation anormale de la coagulation est constamment intriquée à une augmentation des marqueurs de l'inflammation.

La prééclampsie et le HELLP syndrome sont des **microangiopathies spécifiques de la grossesse**, car secondaires à une pathologie placentaire. À l'inverse, le purpura thrombotique thrombocytopénique relève d'une physiopathologie différente puisqu'il survient dans des situations cliniques très diverses, pouvant être initié par la grossesse, et secondaire à un déficit de la protéine ADAMST13.

1. La prééclampsie

La prééclampsie est une pathologie grave, purement gravidique, caractérisée par une hypertension artérielle, une protéinurie et représente une cause majeure de morbidité maternelle et fœtale. Le fondement de sa pathogénie reste l'ischémie placentaire à l'origine d'une série d'événements altérant la circulation utéro-placentaire.

2. Le HELLP syndrome

Ce syndrome est une forme sévère de la prééclampsie, il associe une hypertension, une atteinte rénale et neurologique, auxquelles s'ajoutent une hémolyse, une augmentation des enzymes hépatiques et une thrombopénie. Il survient tardivement dans la grossesse et complique 10 % environ des prééclampsies.

La survenue d'une douleur épigastrique en barre, de nausées et de vomissements oriente le diagnostic. Les anomalies biologiques associent une anémie hémolytique mécanique avec schizocytose, une thrombopénie inférieure à $100\ 000/\text{mm}^3$ et une cytolysé hépatique (transaminases supérieures à 3 N). La CIVD, présente dans un tiers des cas, est un critère de mauvais pronostic.

3. Le purpura thrombotique thrombocytopénique

Le purpura thrombotique thrombocytopénique est une microangiopathie thrombotique rare et grave, dont l'évolution peut être fatale en l'absence de diagnostic précoce et de traitement par plasmathérapie dans un service spécialisé. Dans sa forme rarement complète, elle associe fièvre, insuffisance rénale, atteinte neurologique, anémie hémolytique mécanique avec schizocytose, et thrombopénie.

IV. Les pathologies à risque hémorragique

Le risque hémorragique reste une réalité en l'absence de traitement, que les anomalies soient constitutionnelles ou acquises.

1. Les pathologies constitutionnelles :

1.1. La maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles. Compte tenu de l'augmentation du taux des facteurs VIII et VWF pendant la grossesse, on observe une amélioration, voire une correction des seules formes modérées. Cependant, il existe un risque hémorragique dans la période anténatale, mais surtout lors de l'accouchement, de la délivrance et du postpartum, justifiant une prise en charge multidisciplinaire.

Le risque hémorragique n'est pas le même selon le type, et le dosage des facteurs VIII et VWF doit être réalisé lors de la première visite, puis à 28 et à 34 SA, ou avant toute procédure invasive.

1.2. Les conductrices d'hémophilie

Les conductrices d'hémophilie A ou B peuvent avoir des taux de facteurs VIII ou IX abaissés, voisins de 50 %. Ces deux facteurs se corrigent pendant la grossesse et le risque

hémorragique est de ce fait très réduit, voire absent pour l'accouchement et le post-partum, sauf dans le cas de déficit plus prononcé.

S'il s'agit d'une hémophilie familiale sévère, et si le fœtus est de sexe masculin, un diagnostic anténatal doit être réalisé et la prise en charge sera faite par une équipe spécialisée dans le traitement de l'hémophilie.

1.3. Les autres déficits en facteurs de la coagulation

Ce sont des déficits rares, de transmission récessive le plus souvent et qui pour la plupart se corrigent pendant la grossesse. Seul le déficit en facteur XI se majore jusqu'au terme, à un taux voisin de 30 % ce qui ne pose pas de problème hémorragique pour l'accouchement, mais contre-indique l'anesthésie péridurale (APD). Celle-ci est également contre-indiquée dans tous les autres déficits en cas de correction partielle. Dans les très rares formes sévères, l'accouchement et le post-partum sont encadrés par un traitement substitutif.

1.4. Les thrombopathies

Les thrombopathies ou anomalies fonctionnelles des plaquettes sont d'expression clinique très variable. Le risque hémorragique existe pendant toute la grossesse, avec risque accru de fausses couches, mais ce risque est surtout important au moment de l'accouchement et du post-partum en l'absence de traitement.

2. Les pathologies acquises

Ces pathologies relèvent de mécanismes auto-immuns. Il s'agit soit de thrombopénies immunes, par production d'autoanticorps antiplaquettes, fréquemment rencontrées au cours de la grossesse, soit de l'exceptionnelle hémophilie acquise, par production d'autoanticorps anti facteur VIII.

2.1. Les thrombopénies

La découverte d'une thrombopénie au cours de la grossesse (plaquettes inférieures à 150 000/mm³) est une situation relativement fréquente. Celle-ci peut survenir dans un contexte de pathologies liées à la grossesse (CIVD, toxémie, infection sévère), et le diagnostic et le traitement sont alors ceux de l'affection causale.

À l'inverse, l'existence d'une **thrombopénie isolée** chez une jeune femme, par ailleurs bien portante, pose le problème du diagnostic différentiel entre **la thrombopénie immune** et **la thrombopénie « gestationnelle »**.

Dans 75 % des cas, aucune étiologie n'est retrouvée et on parle alors de « **thrombopénie gestationnelle** ». La thrombopénie est alors modérée (> 50 000/mm³), sans risque hémorragique pour l'accouchement, le problème posé reste celui de l'indication de l'anesthésie péridurale (APD). La thrombopénie gestationnelle survient à partir de la deuxième moitié du second trimestre et au troisième trimestre. Elle est associée à certaines caractéristiques : absence d'antécédents de thrombopénie chez la patiente, normalisation de la numération plaquettaire spontanée 1 à 2 mois après la délivrance, et absence de thrombopénie associée chez le fœtus ou le nouveau-né.

Une thrombopénie modérée peut aussi être **d'origine immune** et dans ce cas, c'est la découverte d'une thrombopénie néonatale par passage placentaire des autoanticorps plaquettaires maternels qui fait reconsidérer le diagnostic. Parmi les éléments en faveur **d'une thrombopénie immunologique**, on retient l'intensité de la thrombopénie (plaquettes inférieures à 50 000/mm³), sa présence antérieure à la grossesse, ou son apparition précoce, et la découverte d'une thrombopénie néonatale.

Si la thrombopénie est modérée, supérieure à 50 000/mm³, une surveillance mensuelle du chiffre des plaquettes, est nécessaire, puis tous les 15 jours ou semaine au dernier trimestre. En cas de thrombopénie inférieure à 50 000/mm³, il est rare d'observer des manifestations hémorragiques en cours de grossesse, probablement en raison à l'hypercoagulabilité. Cependant, des mesures thérapeutiques sont prises pour l'accouchement.

2.2. Les autoanticorps anti facteur VIII

Il s'agit d'une hémophilie acquise par production d'un autoanticorps anti facteur VIII. Bien qu'exceptionnelle, cette complication a été décrite dans le dernier trimestre de la grossesse, plus souvent dans le post-partum, et une pathologie auto-immune associée n'est retrouvée que dans 10 % des cas.

Les hémorragies peuvent être très importantes, surtout gynécologiques, à type d'ecchymoses et d'hématomes. Le taux de facteur VIII est le plus souvent indosable, inférieur à 5 %.

V. Les pathologies à risque thrombotique

La thrombophilie se définit comme une prédisposition aux accidents thromboemboliques, héréditaire ou acquise.

1. La thrombophilie héréditaire

Elle correspond à un nombre limité d'anomalies génétiques, chacune étant un facteur de risque indépendant de la maladie thromboembolique. Il s'agit soit d'anomalies des gènes de l'antithrombine, de la PC, de la PS, soit de mutations ponctuelles des gènes de certains facteurs de coagulation, mutation Q506 du facteur V (mutation Leiden) et mutation G20210A du facteur II.

Ces mutations entraînent soit une diminution de la capacité anticoagulante, soit un gain de la fonction procoagulante, l'une et/ou l'autre entraînant une augmentation du risque thrombotique.

1.1. Le déficit en antithrombine

Ce déficit comporte un risque thrombotique très élevé, voisin de 40 %. Les accidents thromboemboliques peuvent survenir précocement, dès le 1er trimestre. Quel que soit le terme, le risque thrombotique est majeur, multiplié par 400 et impose un traitement anticoagulant durant toute la grossesse, poursuivi au moins trois mois après l'accouchement.

1.2. Le déficit en protéine C ou en protéine S

Le risque thrombotique est moins important que pour les déficits en antithrombine et survient plus souvent dans le postpartum que pendant la grossesse. La prise en charge thérapeutique est guidée par la présence ou non d'antécédents thrombotiques personnels de la patiente.

1.3. Les mutations Q 506 du facteur V et G20210 du facteur II

Leur implication dans l'augmentation du risque thrombotique de la grossesse est controversée, risque surestimé pour certains, véritable enjeu de santé publique pour d'autres. La question de leur dépistage est posée, il est réservé en fait aux seules patientes ayant un antécédent thrombotique personnel ou familial ou un antécédent d'une complication vasculaire obstétricale.

2. La thrombophilie acquise

Il s'agit le plus souvent de la présence d'un anticoagulant de type lupique (ACC) ou d'anticorps antiphospholipides (aPL) et/ou anticardiolipides, témoins d'un processus auto-immun dirigé contre les phospholipides des membranes cellulaires. La découverte d'un ACC ou d'un aPL peut être fortuite au cours de la grossesse ou s'inscrire dans une pathologie auto-immune connue.

Ces anomalies sont très thrombogènes, et peuvent être présentes dans les fausses couches spontanées précoces, à prendre en compte après trois fausses couches spontanées consécutives. Leur récurrence doit faire mettre en place un traitement précoce associant l'aspirine à faible dose à des corticoïdes, ou à une prophylaxie anticoagulante par héparines de bas poids moléculaire (HBPM). En cas d'antécédents de thrombose maternelle ou de thromboses utéro-placentaires, objectivées par un examen anatomopathologique du placenta, le traitement par HBPM est classiquement débuté.

Chapitre 37 : Hémostase néonatale

I. Introduction

Il existe chez le fœtus et le nouveau-né sain un équilibre hémostatique satisfaisant, même s'il se situe à un niveau très différent de celui de l'adulte, et la connaissance de ces variations particulières nous permet de mieux comprendre certaines pathologies hémorragiques et thrombotiques pouvant survenir à ces périodes de la vie.

II. Les particularités de l'hémostase néonatale

1. L'hémostase primaire

1.1. La numération plaquettaire

La mégacaryocytopoïèse est efficace chez le fœtus et la numération plaquettaire fœtale est donc comprise entre 200 000 et 300 000/mm³ dès la 18^e semaine de la vie intra-utérine.

À la naissance, le nombre de plaquettes est identique à celui de l'adulte de même que leur volume. Toutefois, elles sont hypo-réactives, avec des réponses subnormales en agrégation plaquettaire avec plusieurs agonistes et inducteurs de l'agrégation plaquettaire notamment l'ADP. Ce déficit fonctionnel peut, en partie, être expliqué par une plus faible expression de récepteurs membranaires impliqués dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

En dépit de cette apparente hypo-réactivité plaquettaire, l'hémostase primaire est normale à la naissance, voire accélérée, comme le montrent les tests globaux réalisés in vitro sur le sang total. De plus, le temps de saignement du nouveau-né, évalué après incision selon la méthode d'Ivy, est plus court que chez l'adulte.

1.2. Le facteur de willebrand

Chez le fœtus, les concentrations plasmatiques en VWF sont similaires, dès la 20^e semaine de gestation, à celles de l'adulte, et à la naissance, sont souvent plus élevées.

De plus, chez le nouveau-né, l'aptitude du VWF à lier le collagène est plus importante, propriété en relation avec la présence de multimères de haut poids moléculaire plus abondants et qui sont plus représentés pendant les deux premiers mois de vie. Cette particularité pourrait expliquer que l'hémostase primaire soit plus efficace chez le nouveau-né malgré un déficit fonctionnel plaquettaire relatif, ainsi expliquer les temps de saignements plus courts mesurés à ce stade de la vie.

2. La coagulation

Tout au long de la vie intra-utérine, les taux des activateurs et des inhibiteurs de la coagulation plasmatique évoluent de façon dynamique jusqu'à la naissance. Ce développement se poursuit encore pendant la période néonatale et l'enfance afin d'atteindre le système achevé de l'adulte.

2.1. Les facteurs de la coagulation

Les protéines de la coagulation sont synthétisées par le fœtus et ne traversent pas la barrière placentaire. Leurs taux évoluent de manière dynamique tout au long de la vie fœtale et ensuite pendant l'enfance, où ils atteignent les valeurs adultes après un délai variable.

Le taux des facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX, X, est bas durant toute la vie fœtale, avec une augmentation durant les dix dernières semaines de vie intra-utérine, atteignant des valeurs comprises entre 30 et 50 % à la naissance. Ces taux ne rejoignent les valeurs adultes qu'après six mois de vie en raison **d'une immaturité hépatique, d'un déficit physiologique en vitamine K à la naissance et un faible passage transplacentaire**. Par ailleurs, la synthèse intestinale de vitamine K endogène n'est efficace qu'au bout d'une semaine de vie.

Les facteurs de la phase contact sont également bas à la naissance, aux alentours de 35 % pour la prékallicréine, le kininogène de haut poids moléculaire, le facteur XI et 70 % pour le facteur XII, expliquant majoritairement l'allongement du temps de céphaline avec activateur (TCA) observé durant les premiers mois de vie.

Les facteurs V et VIII, cofacteurs des facteurs Xa et IXa de la coagulation, sont présents dès la naissance avec des taux proches de ceux de l'adulte.

La concentration du fibrinogène augmente régulièrement au cours de la vie foetale avec, à la naissance, des taux équivalents aux normes basses de l'adulte sain. Toutefois, la quantité de fibrinogène fonctionnel est constamment inférieure à son taux antigénique, même chez le nouveau-né, pour lequel un allongement du temps de thrombine est toujours retrouvé, avec la présence d'un « fibrinogène néonatal », qui est une forme immature.

Les taux du facteur XIII, chez le nouveau-né sain, sont très proches de ceux de l'adulte.

2.2. Les inhibiteurs de la coagulation

Chez le fœtus et le nouveau-né existe, tout comme chez l'adulte, un équilibre entre les activateurs de la coagulation et leurs inhibiteurs. Les taux de ces inhibiteurs évoluent de manière dynamique de la vie foetale jusqu'à l'adolescence.

L'antithrombine III et le cofacteur II de l'héparine augmentent régulièrement au cours de la vie foetale pour atteindre à la naissance une valeur proche de 50 %, les taux de l'adulte n'étant atteints que vers l'âge de trois à six mois. Cependant, ce déficit relatif semble partiellement compensé par l'augmentation du taux d'un autre inhibiteur, l' α_2 -macroglobuline, qui est plus élevée au cours de la vie foetale, avec même, à la naissance, des taux supérieurs à ceux de l'adulte. Ce taux augmente encore en période post-natale, avec à l'âge de six mois une valeur deux fois supérieure à celle de l'adulte. De plus, chez le nouveau-né, des taux circulants élevés de dermatane sulfate assureraient une inhibition plus importante de la thrombine par le cofacteur II de l'héparine.

La protéine C et son cofacteur, la protéine S sont présents à la naissance avec des taux assez bas, de l'ordre de 30 à 40 % et n'augmentant significativement qu'à partir de l'âge de six mois. Malgré un taux antigénique abaissé, l'activité de la PS chez le nouveau-né est comparable à celle de l'adulte car elle est majoritairement sous forme libre dans le plasma, et donc active. Chez l'adulte, seule 40 % de la PS est sous forme libre et active.

3. La fibrinolyse

Pendant la vie fœtale, le système de la fibrinolyse est encore immature mais les taux des activateurs et des inhibiteurs sont stables et les variations les plus importantes ne surviennent qu'au moment de la naissance et en période post-natale.

Le taux de plasminogène est proche de 50 % à la naissance mais les concentrations en activateurs sont comparables à celles de l'adulte, alors que celles du PAI-1 et 2 sont plus basses, et la fibrinolyse est efficace. De plus, les inhibiteurs de la plasmine, l' $\alpha 2$ anti-plasmine, l' $\alpha 1$ anti-trypsine, ou l' $\alpha 2$ -macroglobuline, ont des taux faibles pendant la vie fœtale proche de 40 %, qui n'augmentent qu'après la naissance, avec des taux d' $\alpha 2$ -macroglobuline supérieurs à ceux de l'adulte.

4. Cas particulier du nouveau-né prématuré

Le déficit fonctionnel plaquettaire observé à la naissance et l'existence d'une maturation âge-dépendante explique l'hypo-réactivité globale plus marquée des plaquettes d'enfants prématurés à la naissance.

Les concentrations des différents facteurs de la coagulation augmentent tout au long de la vie foetale, les taux plasmatiques de ces protéines sont légèrement plus bas chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme.

Chez ces prématurés, tout comme chez les nouveau-nés à terme malades, l'équilibre entre systèmes pro- et anticoagulants est fragile. Ceci explique la fréquence des complications thrombotiques, en présence de circonstances favorisantes, comme les infections, la déshydratation, ou une voie veineuse centrale.

III. L'hémostase du nouveau-né et les conséquences sur les tests d'hémostase

L'interprétation des examens d'hémostase chez le nouveau-né à terme ou prématuré est particulièrement délicate. En effet, les concentrations des différentes protéines de la coagulation évoluent très rapidement après la naissance, rendant difficile l'obtention de valeurs de référence exactes, d'autant plus qu'elles varient selon les automates et les réactifs utilisés.

De plus, les difficultés de ponction ou les conditions de prélèvements peuvent, dans certains cas, compromettre la validité des résultats. Ces enfants étant difficiles à prélever, l'obtention d'échantillons de qualité peut s'avérer problématique, avec un risque d'activation in vitro de la coagulation lors du prélèvement. Par ailleurs, les automates sont peu adaptés à l'analyse de petits volumes.

Enfin, les voies artérielles ou veineuses centrales sont parfois utilisées à tort pour certains prélèvements, avec des résultats souvent erronés en raison, notamment, d'une contamination par de l'héparine.

IV. Les pathologies hémorragiques néonatales

L'exploration du nouveau-né qui saigne nécessite, outre **un examen clinique soigneux et un interrogatoire à la recherche d'une histoire familiale, des analyses biologiques initiales** qui incluent un hémogramme complet (avec une numération plaquettaire), un temps de Quick, un temps céphaline activée (TCA), et un dosage du fibrinogène plasmatique.

Dans la mesure où les problèmes du prélèvement sont écartés, l'interprétation des résultats, selon les normes propres à cet âge de la vie, orientera vers une thrombopénie ou une anomalie de la coagulation, le plus souvent acquise, parfois constitutionnelle.

1. Les pathologies de l'hémostase primaire

1.1. Les thrombopénies néonatales

Les thrombopénies néonatales (plaquettes $< 150\ 000/\text{mm}^3$) sont l'un des problèmes hématologiques les plus fréquents chez le nouveau-né prématuré ou malade. Elles sont détectées lors d'une numération plaquettaire systématique ou dans un contexte hémorragique.

La prise en charge vise à réunir deux informations : identifier l'étiologie de cette thrombopénie et évaluer son importance pour proposer si nécessaire un traitement urgent. Les notions sur les antécédents maternels (thrombopénie, splénectomie, prise médicamenteuse, troubles de la pression artérielle) doivent être connus notamment en période néonatale. L'attitude est différente s'il s'agit d'un nouveau-né à terme ou d'un enfant prématuré, dysmorphique, infecté.

Chez le prématuré, une thrombopénie précoce, dans les 72 premières heures de la vie, est le plus souvent secondaire à une mégacaryocytopoïèse insuffisante, en relation avec un retard de croissance intra-utérin, une hypoxie ou une hypertension artérielle maternelle.

En dehors de ces situations, Les causes acquises sont les plus fréquentes, que ce soit un prématuré ou un nouveau né à terme : ce sont les infections bactériennes ou virales, les entérites ulcéronécrosantes au premier plan, viennent ensuite les causes immunologiques (allo-immunisation fœto-maternelle, auto-immune) qu'il faut éliminer avant d'envisager les troubles de l'hématopoïèse et de la mégacaryopoïèse (thrombopénies génétiques associées ou non à une anomalie chromosomique).

1.2. Les thrombopathies constitutionnelles et acquises

Les thrombopathies constitutionnelles sont rarement hémorragiques en période néonatale, comme cela a été montré dans la thrombasthénie de Glanzmann, même lorsque les enfants naissent par voie basse sans précaution particulière. Elles sont de faible prévalence, elles peuvent être découvertes en période néonatale mais le plus souvent le seront après.

Le diagnostic des déficits plaquettaires en glycoprotéine de membrane (maladie de Glanzmann et maladie de Bernard Soulier) est établi à l'aide de tests fonctionnels (agrégations), et de la cytométrie en flux.

Compte-tenu des anomalies transitoires qui existent souvent en période néonatale, il est souvent plus difficile chez le nouveau-né d'affirmer l'existence d'un trouble de la sécrétion.

Dans certains cas, il faut évoquer une thrombopathie aiguë chez un enfant dont la mère a pris de l'aspirine dans les 10 jours qui précèdent la naissance.

1.3. La maladie de Willebrand

Bien qu'étant la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase, la maladie de Willebrand (VWD) est rarement symptomatique en période périnatale, sauf dans les cas sévères.

Compte tenu de l'augmentation des taux de facteur de Willebrand à la naissance et de la richesse majorée en multimères de haut poids moléculaire chez le nouveau-né, le diagnostic des formes modérées de VWD de type I (déficit quantitatif) ou de type II (déficit qualitatif) n'est en pratique souvent possible qu'après l'âge de 3 ou 6 mois.

2. Les coagulopathies constitutionnelles et acquises

Lors des déficits congénitaux sévères des protéines de la coagulation, les premières manifestations hémorragiques peuvent apparaître très tôt dans l'enfance avec des hématomes, des hémorragies intracrâniennes, voire même un saignement du cordon. La coagulopathie constitutionnelle la plus fréquente est l'hémophilie. Pour les troubles acquis, dominant les coagulations intra vasculaires disséminées et les déficits en vitamine K.

2.1. Les pathologies constitutionnelles de la coagulation

a. L'hémophilie

L'hémophilie, maladie hémorragique constitutionnelle grave, transmise selon un mode récessif lié au chromosome X, est due à un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B).

Les saignements chez le nouveau-né hémophile diffèrent de ceux qui surviennent à l'âge de la marche, ces derniers étant dominés par les hémarthroses. En période néonatale, les hématomes iatrogènes, après une ponction veineuse ou administration de vitamine K, sont assez fréquemment révélateurs. Des hémorragies plus sévères, intra ou extra-crâniennes, favorisées par un accouchement traumatique et d'assez mauvais pronostic, peuvent aussi être observées dans le premier mois de la vie.

Le TCA est typiquement allongé, de façon isolée, et le diagnostic d'hémophilie confirmé par le dosage des facteurs VIII et IX. Pour l'hémophilie B, les taux normaux de FIX étant relativement bas à la naissance, il est parfois difficile d'affirmer le diagnostic des formes mineures avant 3 à 6 mois de la vie.

b. Les déficits rares de la coagulation

Ces déficits sont en général transmis selon un mode autosomal récessif, et seuls les homozygotes ou les hétérozygotes composites présentent une symptomatologie hémorragique durant la période néonatale.

Très rare, les déficits sévères en fibrinogène, FVII, FX, et FXIII, peuvent chez le nouveau-né être révélés par un saignement anormal du cordon ou une hémorragie intracrânienne. Ils se traduisent en règle par une anomalie des tests de routine en hémostase (TQ, TCA, fibrinogène), sauf le déficit en FXIII où seul un dosage spécifique permet son dépistage.

2.2. Les pathologies acquises de la coagulation

a. Le déficit en vitamine K et la maladie hémorragique du nouveau-né

Chez le fœtus, les taux sériques de vitamine K1 sont indétectables et en l'absence de flore intestinale, celui-ci ne peut synthétiser de vitamine K2 ou ménaquinone.

À la naissance, les apports restent modérés, la vitamine K1 étant peu abondante dans le lait, et notamment dans le lait maternel. La synthèse intestinale de vitamine K2 ne survenant qu'en fin de la première semaine et le risque de maladie hémorragique est accru entre le 3^e et le

7^e jour, en l'absence d'une prophylaxie. Les hémorragies sont précoces, le plus souvent digestives (méléna), parfois cutanées, muqueuses avec un saignement du cordon, et rarement intracrâniennes.

Une carence précoce en vitamine K avec des hémorragies observées dans les 48 premières heures de vie est presque toujours due à un traitement maternel pendant la grossesse par une antivitamine K, des barbituriques, des antiépileptiques ou encore certains antibiotiques. Ces carences précoces peuvent entraîner des hématomes extensifs du cuir chevelu ou des hémorragies intra-abdominales ou intracrâniennes.

Les carences tardives sont observées entre la deuxième et la douzième semaine de vie chez des enfants n'ayant pas reçu de vitamine K à la naissance et nourris exclusivement au sein.

Biologiquement, les déficits en vitamine K entraînent un allongement du temps de Quick et du TCA lié à la diminution de l'activité des facteurs vitamine K-dépendants, II, VII, IX, X, avec une numération plaquettaire normale et un taux de facteur V normal.

b. Les coagulations intra vasculaires disséminées (CIVD)

Les CIVD néonatales sont comme chez l'enfant ou l'adulte toujours secondaires à un processus pathologique avec certaines étiologies néanmoins plus spécifiques et/ou fréquentes : souffrance foetale aiguë avec anoxie, acidose, syndrome de détresse respiratoire aiguë, infections sévères, entérocolite ulcéro-nécrosante, inhalation de méconium ou de liquide amniotique et plus particulièrement déficits sévères homozygotes en inhibiteurs de la coagulation pouvant associer à la CIVD, thromboses et purpura fulminans.

Une CIVD initialement compensée peut être difficile à diagnostiquer, et la diminution du nombre des plaquettes est un signe précoce, mais non spécifique, car très fréquente chez le nouveau-né hospitalisé. Comme chez l'adulte, la répétition d'examens biologiques simples associant TCA, temps de Quick, numération plaquettaire, dosage du fibrinogène et des D-dimères, dont le taux normal est plus élevé chez le nouveau né, peuvent aider au diagnostic précoce d'une CIVD en période néonatale.

V. Les thromboses néonatales

La période néonatale est une période à haut risque de thrombose. Les nouveau-nés prématurés ou non, malades conjuguent le maximum de risques puisque l'infection, la déshydratation, l'hypoxie périnatale, les antécédents maternels de diabète, voire de lupus, s'ajoutent aux risques liés à l'implantation d'une voie veineuse centrale (cathéters veineux ou artériel).

Les principaux facteurs biologiques de risque de thrombose peuvent être héréditaires ou acquis. Les facteurs héréditaires de risque sont liés à des anomalies génétiques touchant les systèmes inhibiteurs de la coagulation, et entraînant des déficits qualitatifs ou quantitatifs en antithrombine (AT), protéine C (PC) ou protéine S (PS). Ces facteurs génétiques de risque comprennent aussi La mutation G20210A sur le gène du facteur II et la résistance à la protéine C activée (FV Leiden).

Un anticoagulant circulant de type lupique (ACC antiprothrombinase), avec des anticorps antiphospholipides pouvant être transmis par la mère, est un facteur de risque acquis pouvant être impliqué dans certaines thromboses veineuses ou artérielles.

Les thromboses veineuses sont une pathologie sévère, et d'expression clinique variable chez le nouveau-né. En dehors de celles favorisées par une voie veineuse centrale, les formes les plus fréquentes sont les thromboses veineuses rénales, les thromboses de la veine cave, et plus rarement de la veine porte. Le purpura fulminans et les thromboses veineuses cérébrales sont deux autres formes particulièrement graves.

Un bilan étiologique est systématiquement réalisé pour identifier des facteurs cliniques de risque, les plus fréquents, ou biologiques dans certaines situations uniquement.

Chapitre 38 : Hémostase et insuffisance hépatocellulaire

I. Introduction

Le foie joue un rôle prépondérant dans le maintien en équilibre de la balance hémostatique. Il synthétise la majorité des facteurs procoagulants, des molécules anticoagulantes ainsi que les protéines impliquées dans le processus de fibrinolyse. Son action d'élimination de ces mêmes molécules est tout aussi importante.

L'altération des fonctions hépatiques impacte l'ensemble des étapes de l'hémostase : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse. Les patients ayant une insuffisance hépatocellulaire présentent des altérations complexes de l'hémostase, certaines pouvant favoriser un saignement et d'autres étant de nature procoagulante.

La résultante de ces anomalies allant dans des sens opposés ne peut pas être évaluée par les examens d'hémostase de routine (TQ, TCA, numération plaquettaire). Les perturbations de ces tests n'ont pas de valeur prédictive d'une complication hémorragique qui est le plus souvent liée à l'existence d'une hypertension portale. La correction systématique de ces anomalies par la transfusion de plasma frais congelé et/ou de concentrés de plaquettes, pour prévenir un saignement, est inappropriée et peut éventuellement être délétère.

Les troubles de l'hémostase sont donc fréquents dans les maladies hépatiques. Les anomalies observées sont les mêmes quel que soit la nature de l'atteinte hépatique : hépatite virale ou toxique, cirrhose toxique ou métabolique, processus cancéreux primitif ou métastatique, à l'exception de la cholestase et en l'absence de contexte particulier, seule leur intensité varie, et ce, uniquement en fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire.

II. Les troubles de l'hémostase au cours d'une insuffisance hépatocellulaire

1. Les anomalies de l'hémostase primaire : anomalies plaquettaires

Concernant les anomalies de l'hémostase primaire observées au cours des hépatopathies, il s'agit principalement d'une thrombopénie, généralement modérée. Plusieurs mécanismes sont en cause impliquant un déséquilibre entre d'une part la production de plaquettes et d'autre part la durée de vie des plaquettes.

La thrombopénie peut être associée ou non à une thrombopathie, avec allongement du temps de saignement (TS), en fonction des anomalies de l'agrégation plaquettaire. Ces anomalies de fonction sont corrélées au degré de l'insuffisance hépatique (IH), mais pas à son étiologie ni au nombre des plaquettes.

L'existence d'un allongement du temps de saignement et d'anomalies de l'agrégation plaquettaire est bien connue dans les maladies sévères du foie accompagnées de manifestations hémorragiques.

Les mécanismes de la thrombopénie regroupent :

1.1. La diminution de la production de plaquettes

La thrombopoïétine, cytokine hépatique spécifique de la lignée plaquettaire, joue un rôle essentiel dans la régulation et la production des mégacaryocytes et des plaquettes. On estime qu'une diminution du taux de thrombopoïétine (TPO), semble être une cause surajoutée. En effet, la production de TPO dépend de la masse fonctionnelle des hépatocytes et elle est donc diminuée en cas d'insuffisance hépatique. Cela a pour conséquence une diminution de la thrombopoïèse dans la moelle osseuse engendrant une thrombopénie périphérique des patients atteints de maladie du foie à un stade avancé (hépatite, cirrhose).

Par ailleurs, des anomalies qualitatives de la lignée plaquettaire peuvent apparaître au cours de la cirrhose. Des étiologies telles que le virus hépatite C (VHC) ou la consommation excessive et prolongée d'alcool sont susceptibles d'engendrer une maturation anormale des mégacaryocytes à l'origine d'une thrombocytopathie.

1.2. La diminution de la durée de vie des plaquettes

La cause principale de la diminution du taux de plaquette circulante a longtemps été attribuée à une séquestration splénique accrue due à l'hypertension portale. En cas d'hypertension portale, jusqu'à 90 % des plaquettes peuvent être séquestrées dans la rate et ensuite détruites par les cellules réticuloendothéliales.

Néanmoins, d'autres mécanismes interviennent, notamment auto-immun et la durée de vie des plaquettes peut être également raccourcie par l'apparition durant la maladie hépatique chronique d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes à la surface plaquettaire. Leur fixation favoriserait l'élimination plaquettaire par le système réticuloendothélial. Ce phénomène est particulièrement retrouvé chez les patients atteints par le VHC.

2. Les anomalies de la coagulation

Le foie joue un rôle primordial dans la coagulation puisqu'il est le lieu de synthèse de la majorité des facteurs de la coagulation ainsi que des protéines inhibitrices. Il participe également à l'élimination de ces protéines circulantes.

Une régulation efficace de ces systèmes par le foie protège ainsi l'organisme à la fois des complications hémorragiques et thrombotiques. Une insuffisance hépatique peut donc entraîner un déséquilibre ou une fragilisation de cette balance à l'origine de complications potentiellement graves.

L'altération des fonctions de synthèse hépatique due à la dégradation des cellules parenchymateuses est liée au degré d'insuffisance hépatocellulaire.

2.1. Les modifications des facteurs de coagulation

L'insuffisance hépatocellulaire s'accompagne d'un défaut de synthèse plus ou moins marqué des facteurs de coagulation. La lésion peut être une cirrhose, une hépatite ou un processus cancéreux primitif ou métastatique. En dehors des formes aiguës ou sévères, il n'y a pas d'expression hémorragique. Par ailleurs, le degré de diminution des facteurs de coagulation et en particulier du fibrinogène a une valeur pronostique.

Dans l'insuffisance hépatocellulaire aiguë **le taux du facteur VII diminue le premier** à cause de **sa courte demi-vie**. Ensuite, **les taux des facteurs II et X** décroissent également et enfin, celui **du facteur IX**. Les facteurs dont le taux diminue le plus précocement, sont donc **les facteurs vitamine K dépendants**. Plusieurs mécanismes sont en cause : au défaut de synthèse hépatique vient s'ajouter un déficit en vitamine K dû aux différentes complications de la cirrhose secondaire à une obstruction biliaire.

La diminution du taux de ces facteurs, associée au taux normal des autres facteurs de coagulation, peut faire évoquer l'existence d'un déficit modéré en vitamine K et le diagnostic différentiel entre ce dernier et une insuffisance hépatocellulaire discrète ou modérée peut être difficile. Cependant, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, l'administration parentérale de vitamine K ne permet pas de corriger le déficit.

La diminution du FV, dont la synthèse hépatique ne nécessite pas la présence de vitamine K, intervient mais plus tardivement et elle est souvent associée à une atteinte hépatique sévère.

La synthèse du fibrinogène est également maintenue au cours de l'insuffisance hépatocellulaire modérée, et l'hypofibrinogénémie n'apparaît qu'en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. Il existe parfois une altération qualitative de la fibrinoformation (dysfibrinogénémie) due à une polymérisation anormale des monomères de fibrine. Une dysfibrinogénémie peut être observée dans le cadre d'une cirrhose, d'un hépatocarcinome ou d'autres hépatopathies chroniques.

Les taux plasmatiques des facteurs XI, XII, et du kininogène de haut poids moléculaire (HMWK), modérément diminués, ne constituent pas des indicateurs sensibles du degré de l'atteinte hépatique. Le taux plasmatique du facteur XIII, fréquemment diminué, est en fonction du degré de l'atteinte hépatique.

Contrairement aux autres facteurs de coagulation, le taux plasmatique du facteur VIII est la plupart du temps élevé au cours des maladies du foie aiguës ou chroniques, quelle qu'en soit l'étiologie. Il est augmenté par plusieurs mécanismes : l'augmentation de sa protéine porteuse (le facteur de Willebrand), la persistance de la synthèse extra-hépatique associée à une diminution du catabolisme hépatique.

2.2. Les modifications des inhibiteurs de la coagulation

Le taux plasmatique des inhibiteurs physiologiques de la coagulation synthétisés par le foie est également diminué en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Le déficit en antithrombine III est la plupart du temps modéré et du même ordre que celui du facteur V. La diminution du taux de la protéine C, vitamine K-dépendante, est similaire à celle des facteurs II, VII et X. En revanche, le taux de la protéine S, également vitamine K-dépendante, reste significativement plus élevé que celui de la protéine C, probablement grâce à la synthèse extra-hépatique de la protéine S qui n'est pas produite exclusivement par le foie.

2.3. L'équilibre hémostatique

L'apparition de manifestations thromboemboliques au cours des maladies du foie est rare, probablement du fait de la persistance d'un équilibre entre inhibiteurs et facteurs procoagulants.

La réduction simultanée des facteurs procoagulants et anticoagulants est en faveur du concept selon lequel la coagulation est « rééquilibrée » chez ces patients. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que cette balance demeure instable avec le risque de basculer du côté hémorragique ou thrombotique, selon les facteurs de risques et les circonstances pathologiques.

3. Les anomalies du système fibrinolytique

L'augmentation de l'activité fibrinolytique circulante au cours des maladies du foie est due au défaut de synthèse hépatique de l'alpha2-antiplasmine (alpha2-AP) et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) ainsi qu'à la diminution de l'épuration hépatique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA).

Les anomalies varient cependant avec le type de la maladie hépatique et le stade d'évolution. Les taux du PAI-1 et de l'alpha2-AP diminuent avec l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire. Une forte augmentation du taux de t-PA est observée dans les cirrhoses, et en particulier dans les cirrhoses alcooliques. Cette augmentation est associée à une atteinte hépatique sévère.

4. La Coagulation intra vasculaire disséminée

La survenue d'une CIVD peut accompagner plusieurs processus pathologiques du foie. Les mécanismes souvent multiples peuvent être une libération de thromboplastine tissulaire par les hépatocytes ou par une tumeur hépatique, une diminution de la clairance des facteurs de coagulation activés. Cette dernière situation peut être liée à une insuffisance hépatocellulaire ou au shunt hépatique s'observant dans le cadre d'une hypertension portale et une circulation collatérale court-circuitant le foie. La diminution de synthèse de l'antithrombine III et de la protéine C contribue également à ce processus pathologique.

Chapitre 39 : Hémostase et maladies rénales

I. Introduction

Les maladies rénales impacte l'ensemble des étapes de l'hémostase : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse, entraînant ainsi des altérations complexes de l'hémostase, certaines pouvant favoriser un saignement et d'autres étant de nature procoagulante.

II. Les troubles de l'hémostase et l'insuffisance rénale

Les anomalies de l'hémostase développées au cours de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou chronique (IRC) ont largement été étudiées en raison de l'incidence élevée des complications hémorragiques et thromboemboliques observées au cours de l'évolution de la maladie.

Toutefois, la physiopathologie des troubles de l'hémostase survenant chez ces patients reste débattue en raison d'une grande variabilité interindividuelle, et certainement aussi à cause de la diversité des pathologies qui conduisent à l'insuffisance rénale.

Cependant, les anomalies de l'hémostase observées au cours de l'insuffisance rénale semblent être indissociables d'un état inflammatoire accru, et ont en commun d'être associées à un dysfonctionnement endothélial aboutissant à activer les mécanismes de la coagulation.

1. L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se complique de troubles de l'hémostase qui font coexister une tendance hémorragique et un état pro-thrombotique.

Les anomalies de l'hémostase développées au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique (IRC) sont complexes et portent tant sur l'hémostase primaire que sur la coagulation et la fibrinolyse.

1.1. Les manifestations hémorragiques

Les troubles de l'hémostase primaire expliquent le syndrome hémorragique qui est identifié depuis longtemps chez ces patients.

De nombreuses anomalies métaboliques ont été observées dans les plaquettes, les cellules endothéliales ainsi que dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. En dehors de ces aspects biochimiques, il existe des modifications rhéologiques qui entraînent une diminution de la vitesse de formation du clou plaquettaire.

L'ensemble des anomalies décrites conduit à l'altération des interactions plaquettes-cellules endothéliales et à des troubles de l'agrégation plaquettaire, elles aboutissent finalement à l'allongement du temps de saignement (TS).

Les manifestations hémorragiques sont souvent présentes chez les patients atteints d'IRC. Il peut s'agir de manifestations de faible gravité ou de saignements extrêmement sévères comprenant des hémorragies du tractus gastro-intestinal et des hématomes sous-duraux et rétro péritonéaux. Le syndrome hémorragique survenant au cours de l'IRC semble être lié à la durée d'évolution et à l'intensité de la maladie même s'il apparaît à des degrés variables d'évolution d'un patient à l'autre.

Le temps de saignement (TS) est toujours actuellement le test considéré comme le plus représentatif du risque de saignement. Ce test est mieux corrélé aux complications hémorragiques que les tests d'agrégation plaquettaire in vitro.

La physiopathologie du saignement urémique est multifactorielle. Elle met en jeu l'anémie, l'hypoagrégabilité plaquettaire et des anomalies vasculaires (anomalies du facteur Willebrand, une augmentation de la production vasculaire de prostacycline et chez certains sujets une augmentation de la fibrinolyse).

a. Anémie

L'anémie est l'un des principaux facteurs de l'augmentation du temps de saignement au cours de l'IRC. Les phénomènes rhéologiques, qui jouent un rôle important dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, sont aussi modifiés en raison de l'anémie induite par le défaut de

sécrétion d'érythropoïétine. La valeur de l'hématocrite influence l'interaction plaquette-vaisseau en modifiant l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium.

La correction de l'anémie par des transfusions sanguines est associée à une diminution du TS.

b. Anomalies plaquettaires

b.1. Hypoagréabilité plaquettaire

L'hypoagréabilité plaquettaire est observée en présence de différents agonistes tels que le collagène, la ristocétine et le stress mécanique. Cette hypoagréabilité fait intervenir principalement des anomalies des prostaglandines plaquettaires et des anomalies de l'expression des glycoprotéines (GP) de surface : GPIb et GPIIb/IIIa. La disponibilité de la GPIIb/IIIa peut être réduite au cours de l'IRC car ces récepteurs sont occupés par des fragments de fibrinogène.

L'hypoagréabilité plaquettaire est aussi probablement due à des toxines urémiques. Le rôle délétère de plusieurs toxines a été évoqué : l'acide guanidosuccinique, la méthylguanidine et la créatinine.

b.2. Thrombopénie :

Il ne s'agit pas d'une anomalie classiquement associée à l'IRC. La thrombopénie paraît principalement associée à l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC). Dans ce cas elle est due à un mécanisme de destruction-séquestration des plaquettes.

Une diminution de la production médullaire de mégacaryocytes est également en cause comme en témoigne la diminution des plaquettes réticulées qui sont les plaquettes jeunes. Cette diminution des plaquettes réticulées pourrait également participer aux troubles des fonctions plaquettaires de l'IRC.

Enfin, la thrombopénie induite par l'héparine peut être évoquée chez les malades traités par hémodialyse et ayant une exposition extrêmement prolongée à l'héparine. Cependant, la thrombopénie induite par l'héparine est exceptionnelle chez ces patients.

c. Anomalies vasculaires

Les anomalies vasculaires comprennent des anomalies du facteur Willebrand, des prostaglandines, du monoxyde d'azote (NO) et de la fibrinolyse.

c.1. Anomalies du facteur Willebrand (vWF)

Au cours de l'IRC, le vWF est altéré par une perte de ses multimères de haut poids moléculaire et par une diminution de ses concentrations plaquettaires. En revanche, les taux de vWF plasmatique sont augmentés, ainsi que l'activité cofacteur de la ristocétine.

c.2. Anomalies des prostaglandines et du monoxyde d'azote (NO)

Une augmentation de la production vasculaire de prostacycline (PGI₂) au niveau des lésions vasculaires a été décrite au cours de l'IRC. Une augmentation du NO a également été rapportée. Le NO augmente le TS et il inhibe l'adhérence des plaquettes à l'endothélium vasculaire ainsi que l'agrégation plaquettaire.

c.3. Anomalies de la fibrinolyse

L'insuffisance rénale chronique semble marquée par une hypofibrinolyse : un test global de fibrinolyse, le temps de lyse des euglobulines, est prolongé.

L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), produit principalement par l'endothélium, est diminué, ainsi que le plasminogène. L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) qui est l'inhibiteur principal de la fibrinolyse, est augmenté. Cette augmentation est observée également sur des cellules endothéliales stimulées mises en présence de sérum urémique.

Il semble cependant que certains malades présentent une augmentation de la fibrinolyse avec une augmentation du tPA.

1.2. Les manifestations thrombotiques

Les manifestations thrombotiques sont plus rares. Elles touchent principalement les accès vasculaires pour l'hémodialyse et sont dues à une sténose dans 90 % des cas. Les thromboses

veineuses profondes et les embolies pulmonaires sont classiquement considérées comme des complications rares chez les patients IRC. Les AVC survenant chez ces patients sont majoritairement d'origine hémorragique. L'incidence des AVC ischémiques est cependant plus élevée que dans la population générale.

L'IRC s'accompagne d'une augmentation du risque d'accidents coronaires. Il est cependant assez difficile de déterminer la part respective de l'hypercoagulabilité et de l'athérosclérose dans la survenue d'un accident coronaire.

Le traitement des thromboses, pour ces patients chez qui le risque hémorragique prédomine, repose sur l'héparine non fractionnée et les anticoagulants oraux. Les héparines de bas poids moléculaire ne sont pas recommandées car leur demi-vie est augmentée au cours de l'insuffisance rénale.

Les manifestations thrombotiques au cours de l'insuffisance rénale chronique sont dues à plusieurs mécanismes:

a. Activation de la coagulation

Un grand nombre de marqueurs d'hypercoagulabilité ont été décrits chez les patients avec IRC. Il s'agit de l'augmentation des complexes thrombine-antithrombine III, du fibrinogène, des D-dimères, du fibrinopeptide A, du vWF, des fragments 1+2 de la thrombine et du facteur VII. Cette activation de la coagulation pourrait être due à l'état inflammatoire associé à l'IRC.

b. Diminution des taux plasmatiques des inhibiteurs de la coagulation

Une diminution de la protéine C a été rapportée, ainsi que de l'antithrombine III, de la protéine S, et une résistance à la protéine C activée. Il s'agit de déficits acquis qui se normalisent après la transplantation rénale.

L'origine de ces déficits n'est pas claire. Ils pourraient être liés à la présence de substances qui altèrent la synthèse ou l'activité des inhibiteurs de la coagulation. Il est possible aussi que le parenchyme rénal joue un rôle dans la synthèse des inhibiteurs qui est donc diminuée du fait de l'insuffisance rénale.

c. Augmentation de la prévalence des anticorps antiphospholipides

La présence d'un anticoagulant lupique ou d'un anticardiolipine a été rapportée chez 30 % des malades dans certaines séries.

d. Hyperagrégabilité plaquettaire

Elle est présente chez certains patients. Une augmentation du nombre de plaquettes agrégées a été rapportée, ainsi qu'une augmentation du taux circulant de microparticules plaquettaires qui possèdent une activité procoagulante propre.

2. L'insuffisance rénale aiguë (IRA)

Au cours des atteintes rénales aiguës, l'identification des troubles de l'hémostase directement induite par la dégradation de la fonction rénale est plus difficile, en raison des effets souvent majeurs de la maladie causale sur l'hémostase et d'un syndrome de défaillance multiviscérale fréquemment présent.

Cependant, comme au cours de l'IRC, il apparaît que la dysfonction endothéliale, l'inflammation et l'activation de la coagulation sont intriquées au cours de l'IRA. De plus, alors que les situations pathologiques conduisant à l'IRA sont nombreuses, elles ont le plus souvent en commun d'être associés à des degrés variables à une vasoconstriction rénale, à des lésions tissulaires d'ischémie, à une inflammation locale ou systémique, et enfin à l'activation de la coagulation.

III. Les troubles de l'hémostase et le syndrome néphrotique

Les thromboses vasculaires constituent une complication grave au cours du syndrome néphrotique (SN). Les thromboses artérielles sont moins fréquentes que les thromboses veineuses.

Tous les territoires peuvent être touchés (membres supérieurs et inférieurs, artères et veines). Le réseau veineux reste le plus souvent atteint. La thrombose des veines rénales est classique mais rarement symptomatique.

Les mécanismes responsables de cet état d'hypercoagulabilité restent imparfaitement connus mais les anomalies de l'hémostase concernent tous les secteurs du processus (hémostase primaire, hémostase secondaire, protéines régulatrices, fibrinolyse). Il existe un déséquilibre entre les facteurs pro- et anticoagulants probablement secondaires à des anomalies de synthèse et d'excrétion de nombreuses protéines de l'hémostase. L'élévation du fibrinogène est l'anomalie la plus constante.

1. Anomalies de l'hémostase primaire

Il existe une hyperplaquettose et une hyperagrégabilité plaquettaire au cours du SN. En effet, une hyperactivité plaquettaire est constamment observée dans le SN, avec exagération de l'agrégation en plasma riche en plaquettes, qu'elle soit spontanée ou stimulée par l'acide arachidonique et l'adénosine diphosphate (ADP).

Les anomalies de l'hémostase primaire ne sont pas très déterminantes dans le risque thrombotique.

2. Anomalies des facteurs de la coagulation

La synthèse hépatique des facteurs V et VIII accroît au cours du syndrome néphrotique. La synthèse du fibrinogène augmente aussi, n'étant pas éliminée dans les urines il s'y produit une accumulation.

Dans le syndrome néphrotique, la concentration plasmatique de fibrinogène dépasse habituellement 5 g/l lorsque l'albuminémie est inférieure à 35 g/l et le produit brut de la synthèse hépatique du fibrinogène est multiplié par 2 lorsque l'albuminémie est comprise entre 30 et 35 g/l. Ces altérations déterminent directement une augmentation de la polymérisation en complexe fibrineux de haut poids moléculaire capable de se fixer sur les parois vasculaires.

3. Anomalies des inhibiteurs de la coagulation

Au cours du SN, On observe une fuite dans les urines de l'antithrombine III (AT III) ce qui accroît le risque thromboembolique. Il existe une corrélation positive entre l'albuminurie et l'AT III urinaire, et entre la concentration d'AT III plasmatique et l'albuminémie.

L'abaissement de la protéine S libre s'explique d'une part par l'augmentation de la concentration de la C4b-binding protein, protéine plasmatique à laquelle elle est normalement liée et dont la synthèse hépatique est augmentée, et d'autre part par perte urinaire concomitante de l'albuminurie. Il existe également une élévation de l'alpha 2 macroglobuline et de la protéine C.

4. Anomalies du système fibrinolytique

La fibrinolyse est généralement diminuée dans le SN par :

- Un abaissement du taux plasmatique de plasminogène et une diminution de la liaison du plasminogène à la fibrine suite à l'hypoalbuminémie.
- Une augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse : une concentration élevée d'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène.

5. Hyperviscosité sanguine

La rhéologie sanguine est altérée au cours du syndrome néphrotique avec une augmentation de la viscosité plasmatique et sanguine totale ainsi que de la rigidité des globules rouges qui favorise le processus thrombotique. Ces altérations sont attribuées à l'hyperfibrinogénémie pour l'augmentation de la viscosité plasmatique et à l'hyperlipidémie pour la rigidité érythrocytaire.

Chapitre 40 : Les antiagrégants plaquettaires

I. Introduction

Les antiagrégants plaquettaires tiennent une place prédominante dans **la prévention et le traitement des maladies artérielles athérotrombotiques**. La complexité des mécanismes d'activation et d'agrégation plaquettaire qui conduisent aux manifestations de l'athérotrombose a ouvert la voie au développement de molécules aux mécanismes d'actions complémentaires et souvent synergiques.

On distingue trois grandes classes d'antiagrégants plaquettaires :

- Les inhibiteurs de la synthèse de thromboxane A2 (essentiellement l'aspirine) ;
- Les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP (le clopidogrel, la ticlopidine, le prasugrel et le ticagrelor) ;
- Les inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa au fibrinogène (l'abciximab, l'eptifibatide et le tirofiban).

Ces médicaments agissent par des mécanismes distincts et leurs effets sont donc synergiques en association, au prix de l'augmentation du risque hémorragique.

II. Aspirine

L'aspirine est le plus ancien des antiagrégants plaquettaires.

Médicaments: Kardégic® (poudre), Aspégic® (poudre), Aspirine UPSA® (gélule).

1. Mode d'action et pharmacodynamie

La cyclo-oxygénase 1 (Cox1) est responsable de l'activation et de l'agrégation plaquettaire via la formation de thromboxane A2 (TXA₂). L'aspirine ou acide acétylsalicylique est un inhibiteur **irréversible** de la Cox1. Par conséquent, il inhibe la synthèse du TXA₂, puissant agent vasoconstricteur et agrégant plaquettaire.

Une fois ingérée, l'aspirine est disponible en environ 10 minutes avec un pic de concentration en 30 à 40 minutes. Malgré la demi-vie courte de l'aspirine (15 à 20 minutes dans le plasma), en raison du **caractère irréversible** de la liaison avec la cyclo-oxygénase plaquettaire, son effet pharmacologique persiste pendant la durée de vie de la plaquette (7 à 10 jours).

L'aspirine possède beaucoup d'autres propriétés :

- Les effets antalgiques et anti-inflammatoires (dose > 500 mg) sont utilisés ;
- L'effet anticancéreux (essentiellement sur les adénocarcinomes) est de mieux en mieux documenté.

2. Indications

L'aspirine n'a pas ou peu d'effet dans la thrombose veineuse. Son efficacité est démontrée dans la thrombose artérielle.

Les indications reconnues sont :

- Prévention secondaire de la **coronaropathie** quelle que soit sa présentation initiale, de l'**artériopathie des membres inférieurs** et des **AVC**. Le traitement doit durer à vie.
- Prévention primaire de la **coronaropathie et des AVC chez les sujets à risque**. Cette indication est de plus en plus discutée.
- L'aspirine peut aussi être prescrite en prévention des accidents thromboemboliques de la fibrillation atriale non rhumatismale chez certains patients à faible risque thromboembolique ou en cas d'impossibilité de prescrire un traitement anticoagulant.

3. Posologies et modes d'administration

Les doses nécessaires pour obtenir l'effet antiagrégant plaquettaire sont bien moindres que celles nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire ou antipyrétique.

La dose reconnue comme ayant une action antiagrégante plaquettaire est comprise entre 75 et 325 mg/j (en entretien). Il a été montré que 75 à 160 mg suffisent, selon les indications.

La bonne dose d'aspirine chez le coronarien stabilisé est de 75 mg/j mais une dose plus importante de l'ordre de 300 mg est le plus souvent utilisée en dose d'attaque.

Tableau XII : Doses d'aspirine en fonction de l'indication.

Dose d'aspirine et situations	Dose de charge pour les SCA	Dose d'entretien Coronaropathie ou l'AVC	Dose anti-inflammatoire ou antipyrétique
Aspirine	300 mg	75 mg/j	500 mg à 2 g/j

L'aspirine est rapidement active per os (quelques dizaines de minutes) mais peut s'administrer par voie intraveineuse.

L'aspirine est de plus en plus souvent associée à d'autres traitements très fréquemment prescrits chez le coronarien (avec une statine ou avec le clopidogrel).

4. Effets indésirables essentiels

Les effets indésirables essentiels sont représentés par les saignements et les intolérances gastriques; raison pour laquelle on associe de plus en plus fréquemment une protection gastrique (inhibiteur de la pompe à protons) dans les situations à risque.

De très rares allergies peuvent exister. Leur suspicion est beaucoup plus fréquente que les formes avérées. Le syndrome de Widal associe asthme, polypose nasale et allergie à l'aspirine.

L'aspirine peut entraîner des troubles neurologiques tels que bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges.

5. Principales contre-indications

- Hypersensibilité à l'aspirine.
- Patients ayant un risque hémorragique accru : trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère...

- Situation à risque hémorragique accru : chirurgie cérébrale ou oculaire, traumatisme grave, ulcère gastroduodéal non contrôlé...
- Insuffisance hépatique sévère.
- Phénylcétonurie.
- Grossesse (dernier trimestre).

6. Situations à risque hémorragique et aspirine

En cas d'arrêt de l'aspirine justifié par la crainte d'une hémorragie, il existe un risque d'événement athéro-thrombotique. Les règles de la bonne gestion du traitement antiplaquettaire sont les suivantes :

- Après un syndrome coronarien aigu (SCA), il faut retarder au minimum de 6 semaines (stent nu) et de 3-6 mois (stent actif) tout acte invasif non urgent à risque hémorragique;
- Pour de très nombreux actes à risque hémorragique (chirurgie/fibroscopie/biopsie...) l'aspirine ne doit pas être arrêtée. De nombreuses conférences de consensus de spécialités (Chirurgiens dentistes/rhumatologues/gastro-entérologues) acceptent cette règle ;
- Quand le risque hémorragique est très important (chirurgie ORL, urologique, neurologique), l'aspirine ne doit être arrêtée que sur une très courte durée : 5 jours, et reprise tout de suite après l'acte.

III. Antagonistes des récepteurs P2Y12

Les antagonistes spécifiques du récepteur plaquettaire P2Y12 de l'adénosine diphosphate (ADP) empêchent l'activation déclenchée par l'ADP, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

Deux familles chimiques possèdent ces propriétés :

- **Les thiéno-pyridines :**

Médicaments : ticlopidine (Ticlid®), clopidogrel (Plavix®) et prasugrel (Efient®)

Ces molécules sont des prodrogues qui doivent donc être métabolisées pour donner la molécule active, capables de bloquer de manière **irréversible** la liaison de l'ADP à son récepteur plaquettaire P2Y12.

- **Les cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidines :**

Médicaments : ticagrélor (Brilique®)

Le ticagrélor est une molécule active, antagoniste, cette fois **réversible**, des récepteurs de l'ADP.

Les effets des médicaments de cette classe sont additifs de ceux de l'aspirine. Ils ont permis des incontestables progrès dans les situations à haut risque de thrombose en particulier coronaires.

Le prasugrel et le ticagrelor sont des nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y12 à l'ADP.

1. La ticlopidine

La ticlopidine (Ticlid®) est un inhibiteur **irréversible** du récepteur P2Y12 à l'ADP. Elle a été la première molécule de sa classe commercialisée mais, ayant présenté des effets indésirables hématologiques **graves** qui nécessitaient la surveillance de la NFS (**agranulocytose**) et de nombreux autres effets indésirables (nausées, vomissements, diarrhées, purpura thrombotique thrombocytopénique), elle a été rapidement remplacée par le clopidogrel.

2. Le clopidogrel

Le clopidogrel (Plavix®) a été longtemps le chef de file de cette classe. Il est actuellement le plus utilisé des médicaments de la classe des thiéno-pyridines. Il s'agit d'une prodrogue. C'est son métabolite qui est le médicament actif.

2.1. Mode d'action et pharmacodynamie

La majeure partie du clopidogrel absorbé (85 %) est inactivée par des estérases. Puis la production du métabolite actif résulte de la transformation des 15 % de clopidogrel non inactivé par deux étapes d'oxydation successives via les cytochromes P450 hépatiques. Le métabolite actif formé a une demi-vie très courte ; il possède un groupement thiol responsable du blocage **irréversible** du récepteur plaquettaire P2Y₁₂. L'inhibition persiste toute la vie de la plaquette.

L'inhibition de l'agrégation est dose-dépendante et débute 2 h après l'administration.

Toutefois, l'efficacité thérapeutique du clopidogrel n'est pas optimale chez tous les patients. La résistance biologique au clopidogrel est fréquente (20-30 % des sujets). Elle est principalement due à une production insuffisante de métabolite actif dont une des causes est génétique.

2.2. Indications et posologies :

Le clopidogrel n'a aucune indication dans la thrombose veineuse. Il est indiqué en prévention secondaire de la **thrombose artérielle** (accident vasculaire cérébral ischémique, SCA, artérite oblitérante des membres inférieurs en cas de contre-indication à l'aspirine).

Le clopidogrel est donné à une dose de charge de 300 à 600 mg, puis le plus souvent à des posologies quotidiennes de 75 mg en une prise par jour (cp à 75 mg).

Les indications reconnues sont :

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs significative ou symptomatique;
- Après angioplastie coronaire avec implantation d'une endo-prothèse en association à l'aspirine pendant 1 à 12 mois en fonction des cas ;
- Syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST, en association à l'aspirine pendant 12 mois ;
- En remplacement de l'aspirine : en cas d'allergie ou de mauvaise tolérance gastrique.

2.3. Effets indésirables essentiels

- Troubles gastro-intestinaux : fréquents, précoces et le plus souvent transitoires (< 15 j).
- Éruptions cutanées : précoces durant les 3 premiers mois.
- Résistance au clopidogrel.

2.4. Principales contre-indications

- Hypersensibilité à la molécule concernée.
- Patients ayant un risque hémorragique accru : trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère...
- Situation à risque hémorragique accru : chirurgie cérébrale ou oculaire, traumatisme grave, ulcère gastroduodéal non contrôlé...
- Insuffisance hépatique sévère.
- Non recommandé pendant la grossesse en raison du manque de données.
- Le clopidogrel est contre-indiqué pendant l'allaitement.

3. Nouveaux antiagrégants plaquettaires: prasugrel et ticagrelor

3.1. Mode d'action

Le **prasugrel** (Efient®) est administrable par voie orale sous forme inactive (prodrogue), qui nécessite une biotransformation hépatique en ses métabolites actifs. Il nécessite cependant beaucoup moins de métabolisation avant d'être actif. Comme pour le clopidogrel, le métabolite actif du prasugrel est un inhibiteur spécifique et **irréversible** du récepteur P2Y12.

Contrairement au clopidogrel, le prasugrel est plus rapidement transformé en son métabolite actif et produit une inhibition de l'agrégation plaquettaire **plus rapide** et **plus puissante** qu'avec le clopidogrel et la ticlopidine. Il se caractérise par une diminution de la variabilité interindividuelle de réponse antiagrégante et il est ainsi moins à risque de résistance biologique et clinique.

Le **ticagrelor** (Brilique®) fait partie d'une famille voisine (cyclo pentyl-triazolo-pyrimidines) mais agit aussi comme un antagoniste sélectif du récepteur P2Y12 de l'ADP. Il ne nécessite pas de métabolisation pour être actif. Son effet serait **réversible**. Le ticagrelor a un effet antiplaquettaire **plus puissant** et **plus rapide** que le clopidogrel.

3.2. Indications

- Le **prasugrel** est indiqué dans les SCA qui ont été traités par angioplastie.
- Le **ticagrelor** possède les mêmes indications que le prasugrel. Il est indiqué dans les SCA.

Les indications reconnues actuellement sont uniquement les syndromes coronaires aigus à haut risque en remplacement du clopidogrel.

Dans le SCA, prasugrel ou ticagrelor sont associés à l'aspirine pendant une durée maximale de 12 mois.

3.3. Posologies

Le **prasugrel** est donné à une dose de charge à 60 mg puis à 10 mg/j en une prise par jour.

Le **ticagrelor** est administré à raison d'une dose de charge de 180 mg puis de 90 mg deux fois par jour.

3.4. Effets indésirables essentiels

- Les effets indésirables hémorragiques sont supérieurs à ceux du clopidogrel.
- L'effet adénosine du ticagrelor par lequel le médicament est actif peut être responsable de dyspnée gênante et de bradycardie, réversible à son arrêt.

3.5. Principales contre-indications

- Les contre-indications sont les mêmes que ceux du clopidogrel.
- Le prasugrel et le ticagrelor sont déconseillés en cas d'allaitement, en raison du manque de données disponibles.
- Le prasugrel et le ticagrelor comportent un risque hémorragique cérébral qui le contre-indique chez les sujets ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (hémorragique ou ischémique).
- Les sujets de moins de 60 kg et ceux de plus de 75 ans étant les plus susceptibles de saigner, ils constituent une contre-indication relative au prasugrel.

IV. Inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa

Médicaments : abciximab (Réopro®), eptifibatide (Intégrilin®), tirofiban (Agrastat®)

La glycoprotéine IIb-IIIa est un récepteur de la plaquette qui permet son adhésion au fibrinogène (constituant une des phases essentiel d'élaboration du thrombus). Les anti-GPIIb-IIIa bloquent ce récepteur.

Ces traitements efficaces ne sont utilisés que par **voie veineuse** sur de **très courtes périodes**. Ils sont réservés à **des conditions très particulières**, en particulier en salle d'angioplastie lors des dilatations coronaires à haut risque de thrombose, leur prescription est décidée par le médecin qui réalise l'angioplastie coronaire. Ils sont de moins en moins utilisés depuis l'avènement des nouveaux antiagrégants plaquettaires (AAP). Le risque hémorragique est important.

1. Mode d'action

L'**abciximab** est un anticorps monoclonal qui bloque de façon **irréversible** la fixation du fibrinogène sur son récepteur GpIIb-IIIa. Son effet persiste environ 24 h après arrêt de la perfusion.

L'**eptifibatide** et le **tirofiban** sont des inhibiteurs de synthèse du récepteur GpIIb-IIIa. Leur effet est **rapidement réversible** après arrêt de la perfusion en raison d'une demi-vie extrêmement courte.

2. Indications

Les indications reconnues sont :

- l'angioplastie coronaire complexe avec ou sans implantation d'une endoprothèse.
- les syndromes coronaires aigus.

Les antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa sont indiqués en association avec l'aspirine et une héparine (non fractionnée pour eptifibatide et tirofiban), principalement chez les patients devant subir une intervention coronarienne percutanée (ICP) précoce.

3. Effets indésirables essentiels

Les antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa peuvent induire, principalement, une thrombopénie, ainsi qu'une hypotension, une bradycardie, des nausées, des vomissements, de la fièvre ou des céphalées.

4. Principales contre-indications

- Hypersensibilité à la molécule concernée.
- Patients ayant un risque hémorragique accru : trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère...
- Antécédent d'AVC récent.
- Antécédent d'intervention chirurgicale ou de traumatisme récent (< 6 semaines).
- Accident hémorragique documenté (< 30 j).
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée.
- Insuffisance rénale sévère ou hépatique sévère.
- Association d'anti-GPIIb/IIIa entre eux.
- Eptifibatide : vascularite, rétinopathie hypertensive ou diabétique.

5. Surveillance

En raison du risque de thrombopénie potentiellement sévère et grave, la prescription d'inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa doit s'accompagner **d'une surveillance de la numération plaquettaire** 4 à 6 h après l'initiation du traitement, puis de façon quotidienne jusqu'à l'arrêt du traitement.

V. Autres antiagrégants

Le dipyridamole induit une inhibition spécifique de la phosphodiésterase (PDE), entraînant une augmentation du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans la plaquette. L'AMPc inhibe la libération des granules d'ADP, ce qui prévient l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. Son bénéfice comme antithrombotique est limité et sa prescription peu fréquente.

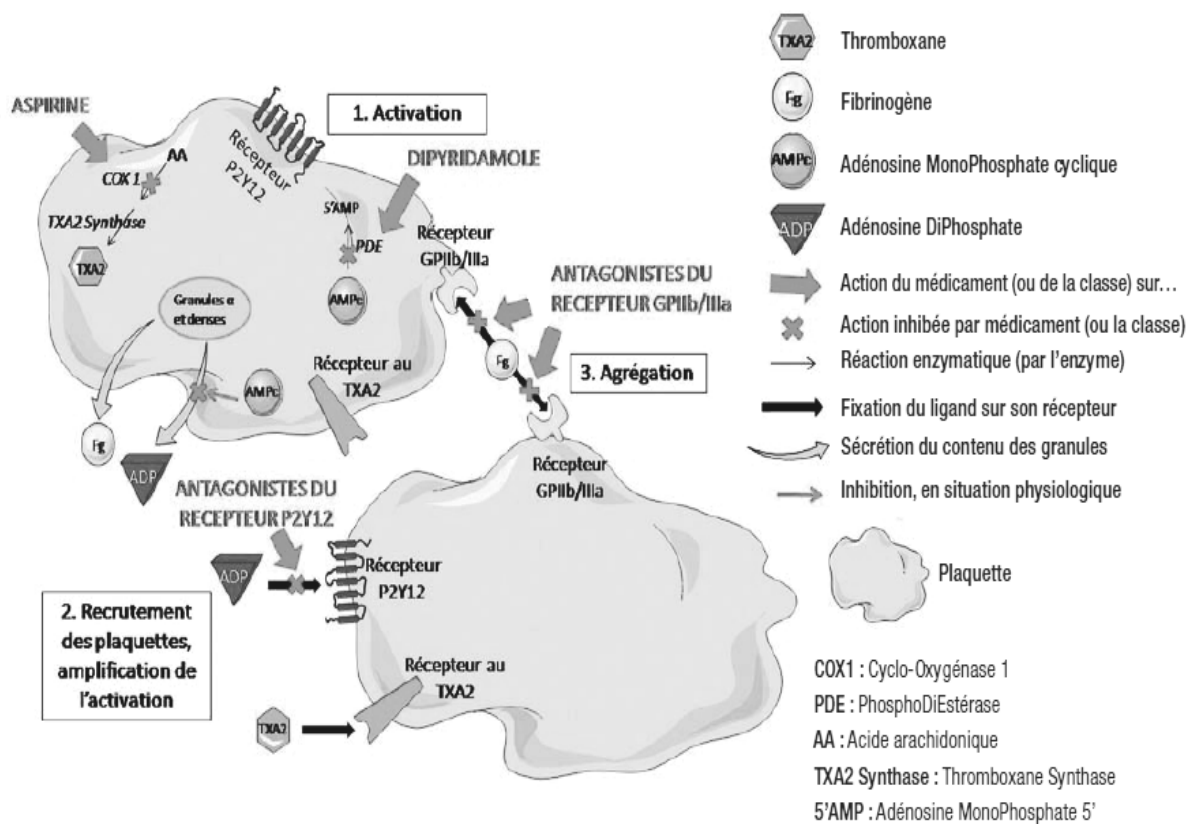


Figure 31 : Mécanisme d'action des antiagrégants plaquettaires.

Chapitre 41 : Les héparines

I. Introduction

Les héparines sont des polysaccharides sulfatés de taille variable qui exercent leur activité anticoagulante **de façon indirecte** en se liant à l'**antithrombine** par l'intermédiaire d'une séquence spécifique pentasaccharidique. La liaison entre cette séquence pentasaccharidique et l'antithrombine induit un changement de conformation de l'antithrombine et accélère l'inactivation des enzymes de la coagulation.

Si les chaînes d'héparine ont une longueur importante (au-delà de 18 monosaccharides), la thrombine et le FXa sont inactivés de façon équivalente, alors que lorsque la longueur des chaînes est plus courte, le FXa sera principalement inactivé.

Ainsi, les formes utilisables en thérapeutique sont les suivantes :

- **Les héparines non fractionnées** (HNF) : exerçant leur action anticoagulante par leur activité anti-Xa et anti-IIa de façon équivalente ;
- **Les héparines de bas poids moléculaire** (HBPM) : constituées essentiellement de chaînes courtes, ce qui leur confère une activité anti-Xa prédominante ;
- **Le pentasaccharide** (Fondaparinux®, Arixtra®) : à activité exclusivement anti-Xa.

II. Héparines non fractionnées

Les héparines non fractionnées (HNF) sont des mucopolysaccharides sulfatés naturels, extraits d'organes animaux.

On distingue les **héparines sodiques** (Héparine Choay® et Héparine sodique Panpharma®) et l'**héparine calcique** (Calciparine®).

1. Mode d'action et pharmacodynamie

L'HNF est une chaîne polysaccharidique de haut poids moléculaire (4000 à 30000 Da). Elle se lie à l'antithrombine III (AT), modifie sa conformation spatiale et augmente son effet inhibiteur sur les facteurs de la coagulation, essentiellement **les facteurs Xa et IIa** de façon équivalente (d'environ 1000 fois). L'héparine n'a donc aucune action directe sur les facteurs de la coagulation.

L'HNF s'administre uniquement par **voie intraveineuse** ou **sous-cutanée**. Les propriétés pharmacocinétiques diffèrent selon la voie utilisée :

- **Après injection intraveineuse**, l'HNF est efficace dès l'injection et son effet anticoagulant est **immédiat**. La demi-vie de l'HNF est **très courte** de l'ordre de 1 h à 1 h30 nécessitant donc **une perfusion continue** pour le maintien de l'activité anticoagulante désirée. La demi-vie dépend toutefois de la dose d'héparine utilisée de façon non linéaire. Elle est d'autant plus courte que la dose est faible et d'autant plus longue que la dose est élevée.
- **Après injection sous-cutanée** (HNF calcique : Calciparine), sa biodisponibilité est faible et reste inférieure à 50 %. Le pic d'activité est atteint en 4 h environ et la demi-vie est de 4 heures. Cette voie d'administration nécessite donc **deux ou trois injections par jour**.

L'HNF est éliminée en grande partie par une fixation sur les protéines, les cellules endothéliales et les macrophages, et pour une petite partie par le rein.

L'effet anticoagulant d'une même dose varie d'un patient à l'autre rendant donc nécessaire une surveillance biologique de son efficacité.

2. Indications

Les indications reconnues sont :

2.1. Traitement préventif : à faibles doses

- **La prévention des accidents thromboemboliques artériels** (Héparine sodique) en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle pour éviter une coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale.
- **La prévention des accidents thromboemboliques veineux** (calciparine) en milieu médical chez les patients alités, présentant une affection médicale aigüe (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire...) ou en milieu chirurgical. L'utilisation est, dans ce cas, réservée à l'insuffisance rénale sévère comme alternative possible à la prescription d'une HBPM.

2.2. Traitement curatif : à fortes doses

- Des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) à la phase aiguë : les thromboses veineuses profondes constituées et l'embolie pulmonaire.
- Le syndrome coronarien aigu et les angioplasties.
- Des thromboses artérielles extra-cérébrales (non coronaire) : Ischémie aiguë de membre...
- La valve mécanique après implantation ou en relais des AVK.
- La fibrillation atriale.

L'HNF est d'un usage de plus en plus limité en raison de l'apparition des HBPM et du pentasaccharide plus simples à utiliser. Toutefois, certaines indications restent l'apanage de l'HNF, notamment :

- Chez l'insuffisant rénal : l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon la formule de Cockcroft).
- Chez les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique.
- Lors de fibrillation atriale.
- Dans des situations engageant le pronostic vital (EP avec choc, SCA avec choc).

3. Posologies et modes d'administration

L'HNF peut être administrée par voie intraveineuse en perfusion continue ou par voie sous-cutanée :

- **L'héparine sodique** (Héparine Choay® et Héparine sodique Panpharma®) s'administre par voie intraveineuse.
- **L'héparine calcique** (Calciparine®) s'administre par voie sous-cutanée profonde.

Toutes les héparines n'étant pas à la même concentration, les prescriptions doivent être rédigées en unités internationales (UI) et surtout pas en mg.

En prophylaxie, on utilise l'héparine calcique (Calciparine®) sous-cutanée. La dose administrée est **5000 UI toutes les 8 à 12 heures**.

L'héparine non fractionnée est utilisée essentiellement **à titre curatif** et injecté par :

- **la voie intraveineuse** : sous forme d'une perfusion à débit continu (seringue électrique).

La dose administrée est de 400 à 800 UI/kg/24 heures. **La dose probatoire** est uniquement adaptée au poids du patient : elle est généralement de **500 UI/kg/24 heures** (20 UI/kg/h). Cette posologie est systématiquement à ajuster selon les résultats du TCA, pratiqué quatre à six heures après le début de la perfusion ou de l'héparinémie.

On peut administrer **un bolus de 50 UI/kg** par voie intraveineuse directe avant de débiter la perfusion pour atteindre plus rapidement le niveau d'anticoagulation optimal (une héparinémie efficace).

- **La voie sous-cutanée** : La dose prescrit dans un traitement curatif est de **500 à 600 UI/kg/jour, répartis en deux à trois injections quotidiennes**, avec adaptation ultérieure de la dose en fonction des résultats des tests de coagulation.

4. Effets indésirables et complications

4.1. Accidents hémorragique

C'est l'effet indésirable le plus fréquent. Généralement lié à un surdosage ou un terrain prédisposé. Des facteurs de risque tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, une insuffisance rénale, certaines associations médicamenteuses peuvent majorer ces manifestations.

En cas d'accident hémorragique mineur, il est nécessaire de réajuster la dose en urgence sur la biologie.

En cas des syndromes hémorragiques pouvant engager le pronostic vital (épistaxis, gingivorragie, purpura, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne...), l'arrêt de traitement est indispensable et il permet de corriger rapidement l'hypocoagulabilité, mais il peut être nécessaire de neutraliser l'activité anticoagulante de l'héparine injecté en excès par le **sulfate de protamine** (1 unité pour 1 unité d'HNF).

4.2. Thrombopénie à l'héparine

Les thrombopénies à l'héparine sont de deux types :

a. **La thrombopénie de type I : par formation d'agrégats plaquettaires**

Elle est fréquente, bénigne, habituellement modérée ($> 100\ 000/\text{mm}^3$), précoce (avant le 5^e j) et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement car elle est transitoire.

b. **La thrombopénie de type II : thrombopénie induite par l'héparine (TIH)**

La thrombopénie induites par l'héparine est une complication classique mais rare de l'héparinothérapie, elle est d'origine immunologique induit par l'héparine, elle est grave car elle est associée à la survenue de thromboses artérielles ou veineuses et elle nécessite l'arrêt immédiat de traitement.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes inférieur à $150\ 000/\text{mm}^3$ et/ou une chute relative des plaquettes de plus de 30 % par rapport à la numération plaquettaire

avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^e j).

4.3. Autres complications

- Rares nécroses cutanées au point de perfusion.
- Manifestations d'hypersensibilité peu fréquentes : intolérances cutanées, allergie au point de pique, asthme, rarement choc anaphylactique.
- Hématomes pouvant survenir aux points d'injection.
- Ostéoporose survenant lors de traitements à fortes doses au long cours.
- Effets divers : cas fréquents d'élévation des transaminases et des gamma GT, rares cas d'hyper éosinophilie, très rares cas d'alopécie, très rares cas de priapisme, très rares cas d'hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie et/ou acidose métabolique .

5. Principales contres indications

- Hypersensibilité à l'héparine.
- Antécédents de thrombopénie grave de type II.
- Patients ayant un risque hémorragique accru : maladies hémorragiques constitutionnelles, trouble de la coagulation congénitale ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère...
- Situation à risque hémorragique accru : chirurgie avec risque hémorragique, traumatisme grave, présence d'une lésion organique susceptible de saigner, hémorragie intracérébrale, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience (lorsque l'AVC est d'origine embolique, le délai est de 72 heures)...
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Endocardite infectieuse aigue sauf en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique.

- Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent pas être effectuées pendant un traitement par héparine.
- Proscrire au cours de l'héparinothérapie : les injections intramusculaire et les ponctions, les médicaments qui dépriment l'hémostase (aspirine...).

6. Grossesse et allaitement

L'héparine ne passe pas la barrière placentaire. Elle ne passe pas non plus dans le lait maternel. Elle peut donc être utilisée durant la grossesse et le post-partum. Néanmoins, l'utilisation d'un anticoagulant chez la femme enceinte impose une prudence particulière en raison des risques hémorragiques utéro-placentaires, particulièrement au moment de l'accouchement. Si une anesthésie péridurale est envisagée, il est impératif de suspendre le traitement.

7. Surveillance

La réponse thérapeutique est dépendante de 2 objectifs : l'obtention d'une concentration d'héparine efficace pour un patient donné et le maintien de l'héparine à un niveau suffisamment bas pour éviter les saignements.

7.1. Surveillance de l'efficacité biologique du traitement par HNF

Compte tenu de la grande variabilité de réponse individuelle aux HNF, **un traitement par HNF à doses curatives** doit être surveillé quotidiennement par le **TCA** ou la **mesure de l'héparinémie**. Le TCA reflète l'activité anti-IIa de l'HNF mais pas l'activité anti-Xa et l'héparinémie reflète l'activité anti-Xa.

L' héparinémie est beaucoup plus couteuse et moins bien validée en pratique clinique. Elle doit être réservée aux cas où le résultat du TCA est difficile à interpréter (il sera préféré en cas d'anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué).

La **zone thérapeutique** est un TCA entre **1.5 et 3 fois** la valeur du témoin selon les normes du laboratoire ou une héparinémie doit être comprise entre **0,2 et 0,6 UI/ml**.

En cas de perfusion intraveineuse à la seringue électrique, le premier prélèvement doit avoir lieu 6 heures après le début du traitement. La dose d'héparine doit être adaptée en fonction des résultats des contrôles biologiques. Un prélèvement doit être effectué 4 à 6 heures après chaque modification de la dose. Une fois la dose thérapeutique atteinte, un seul dosage journalier est recommandé (l'horaire du contrôle est indifférent).

En cas d'injections sous-cutanées, la surveillance est effectuée à mi-chemin entre deux injections (soit 6 ou 4 heures après la première, selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée). Si la zone thérapeutique n'est pas atteinte, il faut ajuster la dose et contrôler jusqu'à l'équilibre thérapeutique puis contrôler 1 fois toutes les 24 h.

En cas de traitement prophylactique, la surveillance biologique n'est pas nécessaire puisque ces doses faibles n'entraînent pas d'allongement du TCA.

7.2. Surveillance de la numération plaquettaire

En raison du risque de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire :

- Avant le traitement (afin de déterminer le taux de plaquettes de base) ;
- Puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

La surveillance de la numération plaquettaire est **indispensable quelles que soient les posologies utilisées (traitements préventifs ou curatifs)**.

III. Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont des mélanges hétérogènes de mucopolysaccharides sulfatés. Elles sont obtenues à partir de l'héparine standard (HNF) par divers procédés chimiques ou enzymatiques.

Quatre molécules (nadroparine, daltéparine, énoxaparine et tinzaparine) sont commercialisées sous la forme de cinq produits différents (Fraxiparine® et Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox® et Innohep®).

1. Mode d'action et pharmacodynamie

Les HBPM sont plus homogènes en masse moléculaire. Leur masse moléculaire plus faible, est comprise entre 2000 et 10000 Da.

Le mode d'action est identique à celui de l'HNF, les HBPM se lient à l'anti thrombine III et accélèrent la vitesse d'action. C'est ainsi que l'amplification de l'activité de l'antithrombine III entraîne les effets anticoagulants des HBPM.

En effet, l'inhibition de la thrombine **requiert** la liaison de la chaîne d'héparine à la fois à l'antithrombine III et à la thrombine (facteur IIa), tandis que l'inhibition du facteur Xa nécessite uniquement la liaison de la chaîne d'héparine à l'antithrombine III.

C'est pourquoi les chaînes de masse moléculaire inférieure à 5 400 Da présentent une activité essentiellement anti-Xa tandis que les chaînes de poids supérieur à 5 400 Da possèdent également une activité anti-IIa. Les HBPM engendrent donc **une activité anti-Xa supérieure à l'activité anti-IIa** due à leur faible poids moléculaire, selon des rapports **d'activité anti-Xa/anti-IIa variables de 2 à 4 en fonction des molécules**. La proportion des chaînes dont le poids moléculaire est supérieur ou inférieur à 5400 Da varie selon la préparation d'HBPM.

Plus le rapport anti-Xa/anti-IIa d'une HBPM est important et plus cette HBPM allonge le TCA. Cependant, quel que soit ce rapport anti-Xa/anti-IIa, l'efficacité thérapeutique et le risque hémorragique semblent les mêmes pour toutes les HBPM.

Les HBPM ont une meilleure biodisponibilité, elles sont absorbées plus uniformément que les HNF, de façon rapide. Leur délai d'action est **rapide**. Leur activité plasmatique maximale est observée entre la 3^e et la 4^e heure.

Les HBPM ont une demi-vie biologique prolongée par rapport aux préparations d'héparine standard de l'ordre de 3 à 4 heures permettant de réaliser uniquement deux voire une seule injections sous-cutanées par jour et qui ne varie pas selon la dose administrée.

Elles se lient beaucoup moins que l'héparine standard aux protéines plasmatiques et il existe moins de variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques. Leur élimination est essentiellement rénale sous forme métabolisée ou non, selon la molécule. Elles doivent donc être utilisées avec précaution chez l'insuffisant rénal.

2. Indications

Du fait de leur confort d'utilisation et de leur plus grande efficacité pour un moindre risque hémorragique, les HBPM tendent à remplacer les HNF.

Les indications reconnues sont les mêmes que celles de l'HNF **sauf** la fibrillation atriale et les valves mécaniques. Il est à noter que toutes les HBPM n'ont pas d'AMM pour toutes les indications :

- Fraxodi® n'est pas indiqué en traitement préventif.
- Les trois HBPM possèdent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde sont : Lovenox®, Fragmine® et Fraxiparine®.

Les HBPM sont largement utilisées en prévention de la thrombose veineuse en contexte chirurgical ou médical à risque thromboembolique.

3. Posologies

En dehors de l'indication en hémodialyse ou de la prise en charge initiale de l'infarctus du myocarde durant laquelle un bolus d'énoxaparine peut être utilisé, les HBPM sont administrées par voie sous-cutanée.

3.1. Traitement préventif des TVP

Le traitement préventif utilise des **doses fixes** en **une seule injection sous-cutanée par jour**.

a. En milieu médical

Parmi les HBPM, l'énoxaparine (Lovenox®) et la daltéparine (Fragmine®) ont l'AMM dans cette indication.

À titre d'exemple : l'énoxaparine est administrée à la dose de **4000 UI** anti-Xa/0,4 ml en une injection par voie sous-cutanée par jour. La durée de prescription recommandée est de sept à quatorze jours.

b. En milieu chirurgical

Il est indispensable de tenir compte du niveau de risque : faible (pas de prophylaxie), modéré ou élevé qui dépend du **risque individuel** (existence d'une obésité, d'une thrombophilie, d'antécédents de thromboses) et du **type de chirurgie** (chirurgie carcinologique ou orthopédique à risque thrombotique élevé).

- Si le **risque est modéré**, l'HBPM est administrée par voie sous-cutanée une fois par jour à la dose de **2 000 à 3 000 UI** anti-Xa par jour.

Par exemple : l'énoxaparine est administrée en sous-cutanée une fois par jour à la dose de 2000 UI anti-Xa/0,2 ml par jour en débutant deux heures avant l'intervention pour une durée totale de huit à dix jours, c'est-à-dire tant que dure le risque thrombogène.

- Si le **risque est élevé**, essentiellement en cas de chirurgie du genou ou de la hanche, les HBPM sont utilisées à **4000 à 5000 UI** par jour.

Par exemple : l'énoxaparine en chirurgie orthopédique est administrée en sous-cutané une fois par jour à la dose de 4000 UI anti-Xa/0,4 ml par jour en débutant douze heures avant l'intervention pour une durée totale de huit à dix jours. Dans certains cas (chirurgie de la hanche), le traitement doit être prolongé jusqu'à cinq à six semaines après l'intervention.

3.2. Le traitement curatif par HBPM

Le traitement curatif utilise des **doses adaptées au poids du patient**, administrées en **une ou deux injections quotidiennes** selon le type d'HBPM utilisé.

Par exemple : l'énoxaparine est administrée deux fois par jour à raison de 1 00 UI/kg deux fois par jour et la tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour.

Tableau XIII : Indications et posologies principales des HBPM.

	Traitement préventif		Traitement curatif	
	Risque modéré	Risque élevé	TVP constituées	Angor instable IDM sans onde Q
Fragmine® (daltéparine)	2500 UI SC/24h (1 injections/24h)	5000 UI SC/24h (1 injections/24h)	100 UI/kg/12h (2 injections/24h)	120 UI/kg/12h (dose maximale : 10000 UI/ injection)
Lovenox® (énoxaparine)	2000 UI SC/24h (1 injections/24h)	4000 UI SC/24h (1 injections/24h)	100 UI/kg/12h (2 injections/24h)	100 UI/kg/12h (2 injections/24h)
Fraxiparine® (nadroparine)	2850 UI SC/24h (1 injections/24h)	38UI/kg/24h pendant 3j puis 57UI/kg/24h (1 injections/24h)	85 UI/kg/12h (2 injections/24h)	86 UI/kg/12h (2 injections/24h)
Fraxodi® (nadroparine)	-	-	171 UI/kg/24h (1 injection/24h)	-
Innohep® (tinzaparine)	2500 UI SC/24h (1 injections/24h)	4500 UI SC/24h (1 injections/24h)	175 UI/kg/24h (1 injection/24h)	-

4. Effets indésirables et complications

Ce sont globalement les mêmes que pour les HNF.

L'incidence des hémorragies avec les HBPM est un peu moindre que celle observée avec les HNF, le risque hémorragique est aggravé en cas d'insuffisance rénale, même modérée, en raison d'une possible accumulation du médicament. Le risque de TIH semble moindre pour les HBPM que pour l'HNF.

5. Principales contre-indications

Les contre-indications sont les mêmes que celles de l'HNF.

La demi-vie plus longue et le risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale contre-indiquent néanmoins l'utilisation des HBPM dans certaines situations :

- Insuffisance rénale sévère avec clairance < 30 ml/min (utilisation prudente possible en cas d'insuffisance rénale modérée avec clairance entre 30 et 60 ml/min) ;
- Certaines situations engageant le pronostic vital (EP avec choc, SCA avec choc).

6. Grossesse et allaitement

L'utilisation des HBPM est possible en préventif et en curatif en cours de grossesse (quel que soit le terme) et en cours d'allaitement.

7. Surveillance

7.1. Activité anti-Xa ou héparinémie

Un traitement par HBPM n'allonge pas, ou peu, le TCA puisqu'il ne bloque pas, ou peu, l'activité de la thrombine. La surveillance s'appuie dans ce cas sur la détermination de **l'héparinémie** par mesure de **l'activité anti-Xa**.

L'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Cependant, le dosage de l'activité anti-Xa peut être utile pour rechercher un surdosage en cas de traitement à doses curatives dans certaines situations :

- Sujets âgés ;
- Femme enceinte ;
- Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de 30 à 60 ml/min) ;
- Poids extrême (maigreur, voire cachexie, obésité) ;
- Hémorragie inexplicquée ou patients à risque de saignement particulier.

Le prélèvement sanguin pour dosage de l'héparinémie doit être réalisé quatre heures après la troisième injection s'il s'agit d'un traitement curatif par HBPM administré deux fois par jour et au moins après la deuxième injection si l'HBPM est administrée une fois par jour.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.

7.2. Surveillance de la numération plaquettaire

En raison du risque de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire :

- Avant le traitement (afin de déterminer le taux de plaquettes de base).
- Puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

La surveillance de la numération plaquettaire est **indispensable quelles que soient les posologies utilisées (traitements préventifs ou curatifs)**.

IV. Fondaparinux

1. Mode d'action et pharmacodynamie

Le fondaparinux (Arixtra®) est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique correspondant à la plus petite séquence de l'héparine ayant une activité anticoagulante et ayant une **activité sélective anti-Xa**. En se liant sélectivement à l'antithrombine, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du facteur Xa par l'antithrombine. L'inhibition du facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus.

Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

Sa demi-vie est très longue (d'environ 17 heures) permettant une seule injection par jour.

En raison de son élimination rénale, le fondaparinux est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

2. Indications

Les indications reconnues sont les mêmes que celles d'une HBPM en dehors de l'indication du SCA avec ST traité par angioplastie primaire (ICP-I).

3. Posologies

Les posologies dépendent de l'indication :

- Prévention des accidents thrombo-emboliques veineux. La posologie est de 2,5 mg/j en une seule injection SC par jour quelle que soit la situation (haut risque ou pas) ;
- Phlébite ou embolie pulmonaire non compliquée de choc. La posologie dépend du poids du patient : 5 mg/j en dessous de 50 kg, 7,5 mg/j entre 50 et 100 kg et 10 mg/j au-delà de 100 kg ;
- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST non compliqué de choc et à condition de ne pas se trouver dans la situation d'une stratégie invasive (coronarographie précoce). La posologie est de 2,5 mg/j en SC.

4. Effets indésirables et complications

Les complications sont les mêmes que celles d'une HBPM et l'on note l'absence de thrombopénie immuno-allergique avec le pentasaccharide.

5. Principales contre-indications

Les contre-indications sont les mêmes que celles d'une HBPM.

6. Grossesse et allaitement

En absence de données suffisantes, l'utilisation de l'Arixtra® durant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

7. Surveillance

Le fondaparinux ne nécessite aucune surveillance de son efficacité ni de la numération plaquettaire.

Chapitre 42 : Thrombopénie induite par l'héparine

I. Introduction

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie **rare**, mais potentiellement **sévère**. Bien que sa physiopathologie soit de mieux en mieux connue, les modalités de sa prise en charge font encore l'objet de débats et reposent sur les recommandations de groupes d'experts.

La TIH doit être identifiée le plus précocement possible, car le défaut de prise en charge adaptée et précoce peut exposer à un risque de complications dramatiques compromettant le pronostic vital. Le diagnostic reste difficile et les pièges à éviter sont nombreux, aussi bien par défaut que par excès.

II. Définition et classification

On distingue deux types de thrombopénies pouvant survenir sous traitement héparinique.

1. La thrombopénie de type I

Elle est **précoce** (les deux premiers jours suivant le début de l'héparine), **bénigne**, et **passagère**. Elle est d'origine **non immune**, habituellement **asymptomatique** (sans aucune complication thrombotique) et régresse malgré la poursuite du traitement par l'héparine.

La thrombopénie est **modérée**, et passe souvent inaperçue (les plaquettes diminuent rarement en deçà de 100 000/mm³).

2. La thrombopénie de type II

En règle générale, elle est d'apparition **plus tardive** (habituellement entre 5^e et le 21^e jour de traitement et exceptionnellement après la 3^e semaine suivant le début de l'héparine). Une

chute plus précoce au 2^e ou 3^e jour du traitement est possible en cas d'administration récente d'héparine datant de moins de 3 mois. La thrombopénie induite par l'héparine de type II peut être potentiellement **grave** (complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles parfois très sévères voire mortels) imposant **l'arrêt immédiat de l'héparine**.

La thrombopénie est **plus marquée** avec une réduction de plus de 30 % à 50 % de la numération plaquettaire initiale, et résulte d'un mécanisme **immuno-allergique**.

Le terme de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II qu'elle survienne sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire.

III. Physiopathologie

La TIH est un syndrome clinicobiologique induit par des anticorps (souvent d'isotype IgG) qui reconnaissent dans la plupart des cas le facteur 4 plaquettaire (F4P) modifié par l'héparine, avec une activation plaquettaire intense ainsi qu'une activation de la coagulation pouvant aboutir à **des thromboses veineuses et/ou artérielles**. Le risque de la TIH est donc thrombotique.

La thrombopénie résulte d'une part de l'activation massive des plaquettes *in vivo* et d'autre part de l'élimination par le système des phagocytes mononucléés des plaquettes sensibilisées par les anticorps. Les thromboses résultent d'une activation pluricellulaire impliquant les plaquettes, les cellules endothéliales et les monocytes.

IV. Épidémiologie

La fréquence des thrombopénies induites par l'héparine est variable et influencée par le type d'héparine administrée, le terrain sous-jacent, l'indication du traitement anticoagulant, sa durée, la voie d'administration et les posologies administrées.

Elles se voient chez environ 1 à 5 % des patients sous héparine non fractionnée (HNF), beaucoup plus rarement (0,1 à 0,5 %) avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

La fréquence des TIH chez les patients traités par HNF est plus élevée en milieu chirurgical notamment en chirurgie cardiaque et orthopédique (environ 3%) qu'en milieu médical (environ 1%) où la survenue des TIH peut être favorisée par la pathologie sous jacente : diabète, lupus ou syndrome primitif des antiphospholipides, cancer, sepsis.

V. Manifestations clinique

La TIH de type II peut être asymptomatique. Elle peut être découverte fortuitement, lors d'une numération plaquettaire systématique.

Les TIH se compliquent de thromboses dans environ 30 à 70 % des cas, avec une mortalité de 20 %. Il peut s'agir d'une extension de la thrombose initiale ou d'une thrombose sur un nouveau site artériel ou veineux.

1. Thromboses veineuses

Les manifestations thrombotiques les plus fréquentes sont des complications thromboemboliques veineuses, habituellement distinctes de la thrombose ayant motivé la prescription d'héparine. Les thromboses veineuses profondes se voient chez près de 50 % des patients avec TIH.

Ces thromboses paradoxales sous héparinothérapie bien conduite, associées ou non à une thrombopénie, doivent immédiatement faire évoquer le diagnostic. Chez plus de 60 % des patients, elles sont concomitantes de la chute du nombre de plaquettes. Leur recherche doit être systématique en cas de suspicion de TIH.

La localisation multifocale, à distance du foyer initial ou l'extension de la thrombose sous héparinothérapie efficace sont particulièrement évocatrices. Les thromboses veineuses peuvent concerner tous les territoires, elles ont parfois des localisations insolites (veines abdominales, cérébrales).

L'embolie pulmonaire est la principale cause de mortalité en cas de TIH. Souvent asymptomatique au début, elle doit être recherchée systématiquement en cas de forte probabilité clinique de TIH et surtout en cas d'antécédents vasculaires. L'atteinte thrombotique neurologique est aussi un facteur d'évolution péjorative, avec un risque de mortalité multiplié par 4.

Il peut aussi survenir un infarctus veineux surrénalien, des phlébites bleues (phlegmatia cærulea) ou une gangrène des membres inférieurs d'origine veineuse précipitée par un relais anticoagulant oral précoce ou intense (INR>3). Ceci s'explique par le fait que les AVK provoquent une chute des inhibiteurs de la coagulation vitamine-K dépendants (protéines C et S) aggravant ainsi les phénomènes thrombotiques dans un contexte de coagulation intense.

2. Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles sont moins fréquentes (15 à 30 %) mais peuvent être particulièrement graves, touchant les gros troncs vasculaires avec prédilection pour l'aorte abdominale et ses branches. La survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou d'infarctus du myocarde peut mettre en jeu le pronostic vital.

3. Les manifestations hémorragiques

Elles sont rares (10 % des cas) car la thrombopénie est rarement profonde. Il s'agit de saignements aux points de ponction ou d'ecchymoses plus ou moins étendues et plus rarement d'hématomes profonds. Les TIH peuvent se compliquer, rarement, de coagulation intra vasculaire.

4. L'atteinte cutanée

Il peut s'agir de plaques érythémateuses ou prurigineuses, d'urticaire localisé ou diffus, de livedo reticularis, voire de véritables nécroses cutanées au point d'injection de l'héparine qui peuvent être inaugurales précédant la thrombopénie. Elles peuvent avoir une distribution centrale (thorax, sein, abdomen) et nécessiter une greffe cutanée.

5. Les réactions systémiques

Fièvre, douleurs abdominales, détresse respiratoire, flush, amnésie aiguë...

Elles sont rares mais graves. Elles surviennent dans les minutes qui suivent l'injection d'héparine et sont souvent concomitantes d'une chute brutale du taux de plaquettes par formation de thrombi plaquettaires dans la microcirculation.

VI. Diagnostic positif

Le diagnostic de TIH peut être difficile et comporte de nombreux pièges, par excès et par défaut. L'étude minutieuse de l'anamnèse clinique et biologique est indispensable pour évaluer la probabilité de TIH et pour prendre immédiatement une décision thérapeutique adaptée. La TIH doit être suspecté avant même la survenue des complications thrombotiques.

L'apparition d'une **thrombopénie absolue inférieure à 100 000/mm³** ou **relative avec chute des plaquettes supérieure ou égale à 30 % -50 % de la valeur initiale** est généralement le premier signe de l'apparition d'une TIH. Le délai de survenue de la thrombopénie est typiquement de 5 à 8 jours, après le début du traitement. Cependant, ce délai peut être raccourci à 2 ou 3 jours chez des patients ayant été exposés à l'héparine dans les 3 mois précédents, il peut aussi être plus long, notamment avec les HBPM, pouvant excéder 3 semaines.

Le critère diagnostique le plus simple est la **remontée des plaquettes dans les dix jours suivant l'arrêt de l'héparine**. C'est un critère majeur du diagnostic rétrospectif.

Il faut noter que dans environ 10 % des cas le taux des plaquettes reste supérieur à 150 000/mm³ au cours d'authentiques TIH. En cas de complication thromboembolique survenant sous héparine, sans thrombopénie vraie, il faut aussi envisager ce diagnostic : **la résistance clinique à l'héparine** est une TIH jusqu'à preuve du contraire.

1. Probabilité clinique de TIH

La probabilité clinique de TIH peut être évaluée en utilisant des scores de probabilité clinique, utilisables chez tous les patients à l'exclusion des patients ayant subi une CEC.

Le plus utilisé est le **score diagnostique des 4Ts modifié** (Tableau 14) basé sur 4 critères :

- La profondeur de la thrombopénie (Thrombocytopenia) ;
- Le délai de chute de la numération plaquettaire (Timing) ;
- L'apparition d'évènements thrombotiques ou autre manifestation clinique évoquant une TIH (*Thrombosis*) ;
- La possibilité ou non d'une autre cause de thrombopénie (oTher causes of thrombocytopenia).

Ce score permet de définir trois niveaux de probabilité de TIH (faible, modéré, ou élevé) et guide la réalisation d'examens biologiques ultérieurs. La probabilité est élevée pour un score de 6 à 8, intermédiaire si le score est de 4-5, faible s'il est compris entre 0 et 3.

2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la TIH reste difficile et comporte en premier lieu une confirmation de la réalité de la thrombopénie : éliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA, contrôle sur tube citraté et/ou par prélèvement capillaire et un contrôle sur lame (éliminer une thrombo-agglutination). De plus, une CIVD doit être recherchée en sachant que sa présence n'élimine pas une TIH.

Deux types de tests sont classiquement utilisés pour le diagnostic biologique de la TIH : **les tests immunologiques**, qui détectent les Ac anti-FP4/héparine, quelle que soit leur capacité à activer les cellules, et **les tests fonctionnels**, qui ne détectent que les anticorps réellement activateurs en présence d'héparine.

Il est indispensable de garder à l'esprit que des explorations biologiques ne doivent être entreprises qu'en présence d'un contexte clinique évocateur (score des 4Ts intermédiaire/élevé). Les anticorps de TIH sont transitoires, et les explorations doivent être réalisées avec le sérum ou le plasma prélevés le plus précocement possible, au moment de la suspicion.

Il est important de ne pas méconnaître le diagnostic de TIH et à l'inverse de ne pas conclure abusivement au diagnostic de TIH. À ce titre, le diagnostic biologique est essentiel et doit être conduit de manière rigoureuse. En pratique le diagnostic ne peut être établi que plusieurs jours après la suspicion. Il ne doit jamais retarder l'arrêt de l'héparine et la prescription d'un antithrombotique de substitution à action immédiate.

2.1. Les tests fonctionnels

Ces tests mettent en évidence la présence dans le plasma ou le sérum du patient d'un facteur plasmatique héparine-dépendant capable d'induire **une activation plaquettaire**.

Dans la plupart des laboratoires spécialisés, ces tests reposent sur une méthode dite d'agrégation plaquettaire, avec des plaquettes de volontaires sains en suspension dans le plasma.

Deux techniques sont couramment utilisées : la technique agrégométrique de bonne spécificité et le test de libération de la sérotonine radiomarquée, considéré comme le test de référence.

Les conditions de bonne exécution des tests fonctionnels ne permettent malheureusement pas une réalisation en urgence. Ces tests offrent une bonne spécificité mais leur sensibilité peut être prise en défaut au cours d'authentiques TIH.

2.2. Les tests immunologiques

Il s'agit d'un test Elisa pour mettre en évidence et quantifier les anticorps anti-F4P/héparine.

Les tests immunologiques posent donc un problème de sensibilité et de spécificité car des discordances peuvent persister entre des situations cliniques fortement suspectes de TIH et des résultats négatifs (puisque ces tests ne permettent que la détection des anticorps anti-PF4-H et non une autre cible antigénique éventuellement impliquée) ou bien des résultats positifs en dehors de TIH (notamment en chirurgie cardiaque avec CEC ou dans diverses situations cliniques, grossesse, syndrome des antiphospholipides [SAPL])

La spécificité d'un test positif n'est donc élevée que dans un contexte clinique évocateur de TIH et la recherche de ces anticorps n'est pas recommandée en routine en dehors d'une telle situation.

Une méthode de dépistage rapide par immunodiffusion en gel permet une recherche rapide des anticorps anti-F4P/héparine.

Les tests immunologiques ont l'avantage d'apporter un résultat en moins d'une heure, avec une excellente valeur prédictive négative (VPN), la TIH peut ainsi être exclue chez tout patient avec un test immunologique négatif. Néanmoins, en raison de la valeur prédictive positive (VPP) insuffisante des tests immunologiques, en particulier après chirurgie cardiaque, tout résultat positif doit être généralement associé à la réalisation d'un test fonctionnel. La combinaison des deux types de tests permet ainsi de distinguer les anticorps pathogènes de ceux non pathogènes, et améliore ainsi le diagnostic de TIH.

3. La stratégie diagnostique

Compte tenu des risques cliniques, tout soupçon de TIH impose une décision rapide quant à l'attitude thérapeutique. Chez les patients qui présentent une TIH, arrêter l'héparine ne supprime pas le risque de thrombose et la poursuite systématique d'un traitement anticoagulant est nécessaire. L'emploi d'un autre médicament peut être délicat chez les patients en état précaire, d'où la nécessité d'une stratégie (figure 32) permettant d'identifier les seuls patients chez qui le changement de traitement est impératif.

La TIH est un syndrome clinicobiologique dont l'établissement d'un diagnostic précis doit associer **le score d'imputabilité 4T aux résultats des tests fonctionnels et des tests immunologiques** qui sont complémentaires et ne devraient pas, idéalement, être dissociés. Toutefois, même si le diagnostic clinique semble évident, il est indispensable de le confirmer dans tous les cas par des tests biologiques.

Il a été démontré qu'un score des 4Ts faible ($4Ts \leq 3$) permet d'exclure la TIH et rend inutile la réalisation d'examens biologiques puisque sa valeur prédictive négative est élevée. Des scores

intermédiaires (4Ts = 4 ou 5) ou élevé (4Ts > 6) ont une valeur prédictive positive insuffisante ce qui justifie la prescription et la réalisation de tests biologiques pour confirmer le diagnostic.

Les **tests immunologiques**, lorsqu'ils sont **négatifs**, permettent d'exclure une TIH en cas de **probabilité clinique faible ou intermédiaire**. Un résultat positif doit toujours être conforté par la réalisation de tests fonctionnels, les plus performants étant ceux réalisés avec des plaquettes lavées.

Dans tous les cas, et quelle que soit la décision thérapeutique, une surveillance étroite de l'évolution clinique et de la numération plaquettaire s'impose et l'attitude thérapeutique est réévaluée en cas d'évolution insolite.

Si le diagnostic de TIH est confirmé, la déclaration doit en être faite au centre régional de pharmacovigilance. Une carte doit être remise au patient pour attester de son immunisation aux héparines et de leur contre-indication définitive.

VII. Traitement

1. Traitement préventif

La prévention primaire des TIH de type II s'articule essentiellement autour de trois grands axes :

- L'utilisation des héparines uniquement dans les indications validées ;
- L'utilisation préférentielle des HBPM dans les indications démontrées ;
- La durée d'utilisation des héparines la plus courte possible avec relais précoce par l'antivitamine K (AVK). Néanmoins, toutes les situations cliniques n'autorisent pas un raccourcissement du traitement héparinique à moins de 5 jours (femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires, difficultés à obtenir un INR dans la zone thérapeutique par exemple). La seule option reste alors la surveillance régulière de la numération plaquettaire selon les recommandations des autorités sanitaires.

La prévention secondaire passe par l'établissement pour chaque patient d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH.

2. Traitement curatif

Le traitement d'une TIH nécessite souvent une approche multidisciplinaire au sein d'une équipe spécialisée.

2.1. Arrêt immédiat de toute héparinothérapie

L'arrêt de l'héparine est obligatoire dès que le diagnostic de TIH est suspecté. Cet arrêt s'impose sur des arguments cliniques de présomption sans attendre une confirmation biologique de la TIH de type II. Il convient notamment de penser à proscrire toute trace d'héparine apportée par la rinçure des cathéters par exemple.

Si les résultats des tests Elisa et d'activation plaquettaire sont négatifs, une reprise du traitement par l'héparine peut être envisagée.

2.2. Traitement antithrombotique de substitution

La TIH est responsable d'un véritable état prothrombotique et l'arrêt simple de l'héparinothérapie ne supprime pas le risque secondaire d'accident thrombotique.

Un traitement antithrombotique est dans tous les cas indispensable et doit être prescrit sans attendre les résultats des tests biologiques.

Deux thérapeutiques ont une AMM en France dans la prise en charge des TIH : le danaparoïde sodique (*Orgaran*®) et l'hirudine recombinante, la lépirudine (*Refludan*®). L'argatroban (*Novastan*®) a obtenu récemment une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Tableau XIV : Score des « 4Ts » recommandé pour évaluer la probabilité pré-test de TIH.

Thrombopénie	
- Chute du nombre de plaquettes >50 % nadir > 20 G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents ;	2
- Diminution de 30 à 50 % ou plaquettes entre 10 et 19 G/L ou diminution de plus de 50 % avec chirurgie récente (3 derniers jours) ;	1
- Diminution de moins de 30 % ou plaquettes nadir < 10 G/L.	0
Délai de survenue de la thrombopénie (Timing)	
- Chute du nombre des plaquettes (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente (de 5 à 30 jours) ;	2
- Chute du nombre de plaquettes (après plus de 10 jours d'héparine ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi récente (de 31 à 100 jours) ;	1
- Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours.	0
Thromboses et autres complications	
- Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée) ou nécrose cutanée ou réaction systémique après injection d'HNF ou hémorragie des surrénales ;	2
- Extension ou récurrence d'une thrombose préexistante ou suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation ou érythème cutané après injection d'héparine ;	1
- Aucun évènement.	0
Autres causes de thrombopénies	
- Aucune autre ;	2
- Autre cause possible : sepsis sans confirmation microbiologique ; thrombopénie associée à une ventilation mécanique ; autres ;	1
- Autre cause probable : chirurgie dans les 72 h ; infection confirmée ; chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours ; CIVD due à autre cause ; purpura post-transfusionnel ; plaquettes < 20 G/L et médicament thrombopéniants.	0
Après addition des points, la probabilité peut être stratifiée en 3 groupes : élevée (scores 6-8), intermédiaire (scores 4-5) ou faible (scores 0-3).	

TIH : thrombopénie induite par l'héparine, FP4 : facteur 4 plaquettaire ; ELISA : enzyme linked immunosorbent assay ; TAP : test d'activation plaquettaire ; DO : densité optique.

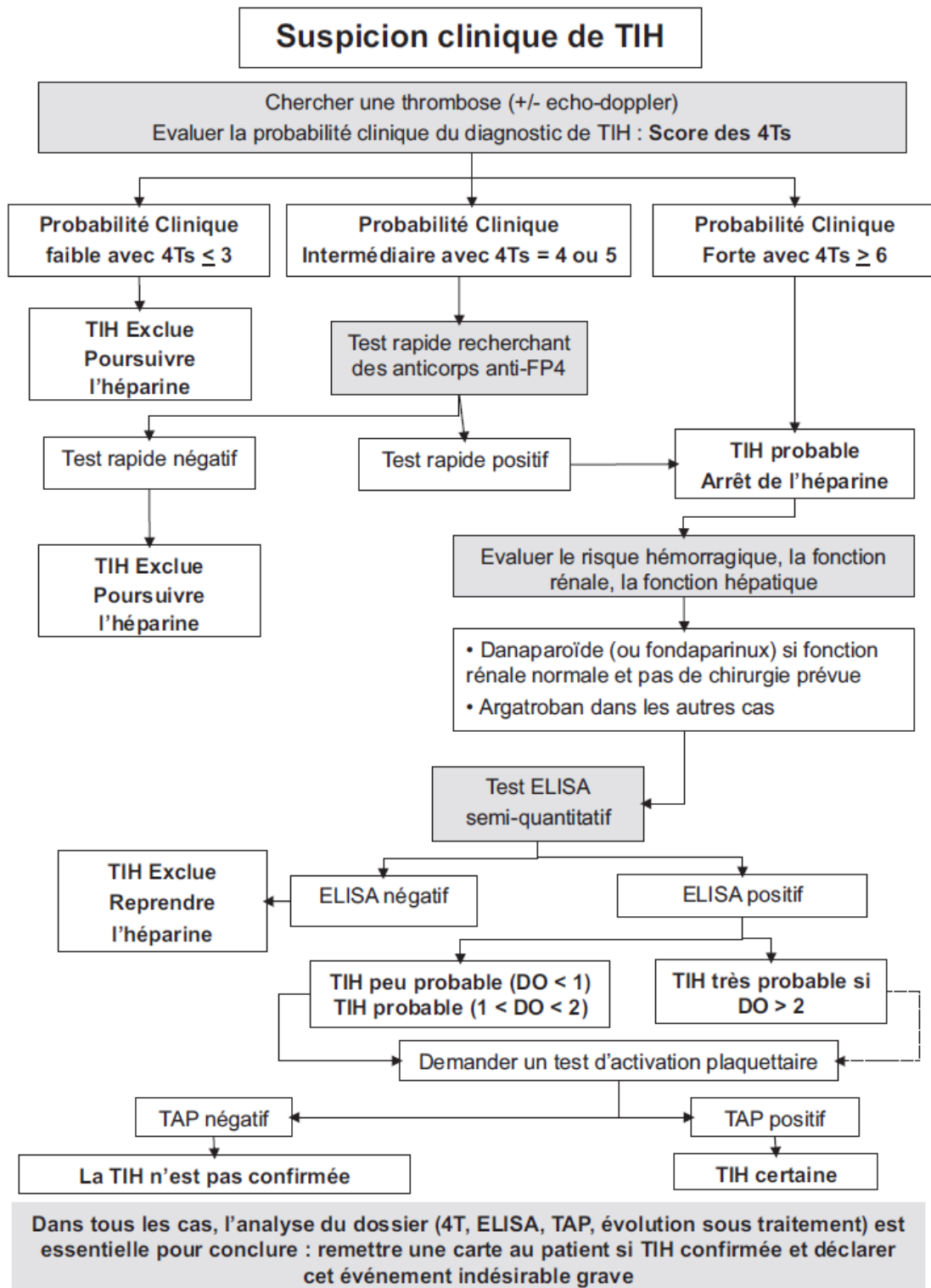


Figure 32 : Algorithmme pour le diagnostic et le traitement des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) reposant sur la clinique (score prétest des « 4Ts » pour la suspicion) et les résultats des tests biologiques.

Chapitre 43: Les antivitamines K

I. Introduction

Les antivitamines K sont des anticoagulants administrés par voie orale chez les patients présentant un risque thrombotique. Ces médicaments, anciens, sont souvent utilisés en relais des héparines. Leur croissante utilisation ne doit pas entraîner une banalisation de leur iatrogénie, en particulier du risque hémorragique, justifiant une surveillance biologique étroite pour une meilleure adaptation de la posologie.

Il existe deux familles d'AVK :

- Les dérivés de l'indanedione: fluindione (Préviscan®) ;
- Les coumariniques: acénocoumarol (Sintrom®) et warfarine (Coumadine®).

II. Mode d'action et pharmacodynamie

Les antivitamines K sont des anticoagulants actifs par **voie orale** qui inhibent la synthèse hépatique des formes actives des facteurs de la coagulation II, VII, X, IX ainsi que la synthèse des protéines C et S en entrant en compétition avec la vitamine K.

Les AVK sont absorbés par voie digestive. Dans le plasma, ils sont fortement liés à l'albumine (90 à 99 %). Seule la forme libre est active et métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire sous formes de métabolites inactifs.

Ils diffèrent par leur demi-vie et leur durée d'action (tableau 15), qui sont en fonction de la rapidité de leur absorption, du degré de leur liaison à l'albumine plasmatique, de leur affinité pour leur récepteur hépatique et de la rapidité de leur catabolisme.

En pratique, ce n'est pas tant la demi-vie des AVK qui est à prendre en compte, mais celle des facteurs de la coagulation pour appréhender le délai d'action des AVK : la demi-vie du

FVII est de 4 à 6 heures, celle du FIX de 20 à 28 heures, celle du FX de 36 à 48 heures et celle de la prothrombine (FII) de l'ordre de 60 heures. Ainsi, à l'instauration du traitement, la stabilité de l'anticoagulation ne peut être obtenue qu'après un minimum de cinq à six jours.

De même, l'effet anticoagulant des AVK perdure jusqu'à près d'une semaine après leur arrêt, en fonction de la néosynthèse hépatique des facteurs vitamine K-dépendants. Enfin, lors d'un changement posologique, le retentissement de la modification n'est complet qu'au terme de cinq à six jours.

Il existe une large variabilité interindividuelle (âge, facteurs génétiques et non génétiques) et dans le temps chez un même individu dans la réponse anticoagulante à une même dose d'AVK.

Divers facteurs peuvent moduler l'effet des AVK :

- **Alimentation riche en vitamine k** : qui diminue leur action, la consommation de ces aliments est certes autorisée mais avec modération. Il est important de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps, de manière à assurer un juste équilibre avec l'action de l'AVK.
- **Abus d'alcool** : qui ralentit la dégradation des AVK.
- **Pathologies susceptibles de modifier l'action ou élimination des AVK** : atteintes hépatiques ou rénales.
- **Médications associées qui interagissent avec les AVK** : Les interactions médicamenteuses sont une cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK. Un grand nombre de médicaments interfère avec la pharmacocinétique des AVK. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets.

Tableau XV : Les propriétés pharmacologiques des principaux AVK.

Médicaments	Demi-vie (heure)	Durée d'action* (jours)
Demi-vie courte		
Acénocoumarol (Sintrom®)	8-9	2 - 4
Demi-vie longue		
Fluindione (Préviscan®)	31	3 - 4
Warfarine (Coumadine®)	35 - 45	4

* Temps de retour à la normale des paramètres de la coagulation après arrêt du traitement.

III. Indications

Les AVK sont indiquées en prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses lors de cardiopathies emboligènes :

- Troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation atriale et flutter auriculaire).
- Valvulopathies mitrales.
- Prothèses valvulaires, en particulier mécaniques.

Les médicaments AVK sont également prescrits en prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués d'un thrombus mural, d'une dysfonction ventriculaire gauche sévère, d'une dyskinésie emboligène....

Ils sont aussi employés dans :

- La prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque thrombotique).
- Le traitement des maladies thromboemboliques veineuses, notamment pour le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leurs récives, en relais d'une héparinothérapie.
- Thromboses artérielles récidivantes.

Les durées de traitement diffèrent en fonction des indications (Tableau 17).

IV. Posologies

Il n'existe pas de dose prédéfinie certaine pour obtenir l'efficacité thérapeutique recherchée. La dose de départ est **une dose d'approche** (les doses moyennes approximatives efficaces pour chaque AVK sont connues). La dose de croisière doit être adaptée en fonction des INR obtenus.

La dose moyenne d'équilibre varie selon les patients. Il est recommandé de commencer le traitement avec une dose de 20 mg pour Préviscan®, de 5 mg pour Coumadine® et 4 mg pour Sintrom® (tableau 16). Cette dose s'administre en une prise, le soir de préférence.

Tableau XVI. Les posologies des principaux AVK.

Médicaments	Dose initiale (mg/j)	Posologies habituelles à l'équilibre (mg/j)	Dose par comprimé
Acénocoumarol (Sintrom®)	4	2 - 10	4 mg
Fluindione (Préviscan®)	20	5 - 40	20 mg
Warfarine (Coumadine®)	5	2 - 15	2 ou 5 mg

* Le seul AVK commercialisé au Maroc est le Sintrom®.

Il est habituellement proposé d'utiliser un AVK à demi-vie longue pour une meilleure stabilité de l'efficacité.

L'acénocoumarol est administré en une ou deux prises par jour, à 12 heures d'intervalle, alors que l'administration de la warfarine ou de la fluindione s'effectue en une seule prise par jour.

V. Effets indésirables et complications

Les AVK présentent une marge thérapeutique étroite. Les principaux effets secondaires sont :

1. Accidents hémorragiques

Les accidents hémorragiques sont les événements indésirables des AVK **les plus fréquents** et **les plus graves** potentiellement. La survenue d'hémorragies sous AVK constitue la première cause d'hospitalisation pour effets secondaires.

Les manifestations hémorragiques sont de gravité variable, pouvant parfois engager le pronostic vital (épistaxis, gingivorragie, purpura, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne...). Elles peuvent être un signe de surdosage ou révéler une lésion organique préexistante (ulcère, AVC...).

Le risque hémorragique, en cas de surdosage, constitue le principal effet secondaire de cette classe, d'autant que les AVK présentent une grande variabilité d'effet inter et intra individuelle. À l'inverse, en cas de sous-dosage, le risque thrombotique n'est pas suffisamment prévenu. L'éducation du patient et le suivi biologique restent primordiaux pour contrôler l'effet du traitement et ainsi limiter l'iatrogénie. La sensibilité aux AVK augmente avec l'âge, ainsi que le risque d'hémorragie majeure.

Les accidents hémorragiques peuvent être traités par injection intraveineuse de vitamine K1 (5 à 10 mg) et en cas d'urgence par l'injection des facteurs PPSB (facteurs II, VII, X, IX: prothrombine, proconvertine, facteur de Stuart, facteur antihémophilique B). (Voir chapitre 46 : traitement par vitamine K).

2. Nécrose cutanée

La nécrose cutanée est un événement indésirable **rare et grave**. Elle est due à l'apparition de thromboses dans la microcirculation. Elle est principalement observée en cas de déficit en protéine C (voire, encore plus rarement, chez les patients avec déficit congénital en protéine S).

3. Autres effets indésirables

Des effets secondaires, propres à chaque famille d'AVK, peuvent apparaître :

- **Propres aux dérivés coumariniques** : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) ; éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) ; l'alopecie (warfarine) ; des ulcérations buccales (acénocoumarol). Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- **Propres aux dérivés de l'indanedione (fluindione)** : éruptions cutanées ; fièvre ; arthralgies ; leucopénie réversibles à l'arrêt du traitement ; manifestation immuno-allergiques avec insuffisance rénale aiguë et/ou hépatique ou médullaire imposant l'arrêt du traitement ; exceptionnellement hépatite cytolitique.

Un autre effet indésirable rare est le syndrome « des orteils violets », complication cutanée liée à des embolies de cholestérol et survenant entre trois et huit semaines après l'instauration du traitement par AVK.

VI. Principales contre indications

- Hypersensibilité connue au médicament ou à sa famille.
- Patients ayant un risque hémorragique accru : maladies hémorragiques constitutionnelles, trouble de la coagulation congénitale ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère...
- Situation à risque hémorragique accru : hémorragies ou de lésions organiques pouvant saigner comme un ulcère gastroduodénal récent ou évolutif, varices œsophagiennes, interventions neurochirurgicales ou oculaires récentes, ou de ponctions profondes non compressibles, traumatisme crânien récents, accident vasculaire cérébral récent, accident vasculaire cérébral hémorragique...
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Diabète avec rétinopathie.

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Mauvaise observance attendue du patient.
- Certaines associations médicamenteuses : aspirine à forte dose (3g/j), miconazole, phénylbutazone, millepertuis.

VII. Grossesse et allaitement

Les AVK ne sont généralement pas utilisés pendant la grossesse, du fait de leur embryotoxicité au cours du premier trimestre et du risque hémorragique du troisième trimestre, car ils passent la barrière foetoplacentaire. Ils sont autorisés uniquement au deuxième trimestre de grossesse si l'héparine est impossible.

Les AVK passent aussi dans le lait maternel, sous forme active et inactive, et sont donc déconseillés au cours de l'allaitement. La warfarine et l'acénocoumarol ne passent dans le lait maternel qu'en faible quantité et aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. En revanche, la fluindione est contre-indiquée lors de l'allaitement.

VIII. Surveillance

En raison de la variabilité interindividuelle de l'effet des AVK, **une surveillance biologique est indispensable** en début de traitement afin d'ajuster la posologie de l'anticoagulant, de prévenir le risque de surdosage, plus fréquent à l'instauration du traitement, et d'éviter l'hypocoagulabilité excessive exposant le malade aux hémorragies. La surveillance doit être continue car la sensibilité aux AVK peut, chez le même patient, varier dans le temps sous l'effet de facteurs endogènes et exogènes variés.

La surveillance biologique des traitements par AVK s'effectue avec un temps de Quick converti en INR (International Normalized Ratio), afin d'éviter l'influence des réactifs choisis par le laboratoire.

La surveillance de l'INR doit être très rigoureuse lors de l'instauration du traitement afin d'éviter un sous-dosage mais surtout un surdosage. Elle sera espacée au fur et à mesure de l'équilibration du traitement mais doit se faire au minimum une fois par mois lors des traitements au long cours.

Le premier contrôle de l'INR est effectué deux à trois jours après la première prise. Il permet surtout de dépister une hypersensibilité. Il faut ensuite augmenter ou diminuer la dose par 25 % selon le médicament, Les modifications de dose se font le plus souvent par 1/4 de comprimé, et vérifier l'INR trois à cinq jours après chaque modification de dose.

Trouver la dose moyenne d'équilibre demande au minimum une semaine et parfois beaucoup plus. Pendant cette période, les contrôles d'INR ont lieu tous les trois jours jusqu'à obtention d'un INR stable et dans la zone thérapeutique. Quand la dose d'équilibre est trouvée, les contrôles sont espacés, Les dosages doivent ensuite être réalisés une fois par semaine pendant un mois, puis tous les 15 jours le mois suivant, et enfin, en routine, une fois par mois tant que dure le traitement AVK.

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est $\leq 1,2$. La valeur cible de l'INR varie selon les indications (Tableau 17). Pour la majorité des patients traités par AVK, un INR compris entre 2 et 3, avec une valeur cible de 2,5, est recherché. Un INR inférieur à 2 traduit une hypocoagulabilité insuffisante et reflète un risque de thrombose, alors qu'un INR supérieur à 5 traduit une majoration du risque hémorragique.

Tableau XVII : Indications des traitements par antagonistes de la vitamine K, international normalized ratio (INR) cible et durées de traitement.

Indications	INR cible	Durée de traitement
Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque thrombotique).	2 à 3	Fonction du risque
Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire.	2 à 3	3 – 6 mois**
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique.	2 à 3	À vie
Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène.	2 à 3	2 – 3 mois***
Valvulopathies mitrales.	3 à 4,5	À vie
Prothèse valvulaire mécanique*.	2,5 à 4,5*	À vie

* L'INR cible varie en fonction du type de valve et de sa position (mitrale ou aortique).

** Prolongé si persistance du risque (cancer, ACC, récurrences, thrombophilie familiale...).

*** Prolongé si le relais par l'aspirine ne peut être pris (en cas d'intolérance).

Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'augmentation de l'INR, qui ne doit pas dépasser 5. Il est nécessaire de donner au patient un carnet de surveillance de traitement par AVK, dans lequel il note la dose d'AVK prescrite et les résultats d'INR.

Tableau XVIII : Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK.

INR mesuré	INR cible 2,5 (2,0-3,0)	INR cible > 3
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	-
4 < INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
6 < INR < 10	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K1 per os (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise Avis spécialisé recommandé (traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K1 per os soit ½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR > 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K per os (½ ampoule buvable forme adulte)	Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation recommandée

Par ailleurs, La prescription d'un traitement par AVK nécessite une information et une éducation thérapeutique du patient ou de son entourage et chaque patient doit recevoir les consignes et un carnet explicatif du traitement pour minimiser l'iatrogénie des AVK. L'indiscipline, le manque de compréhension, certains handicaps mentaux sont des contre-indications au traitement.

L'éducation doit notamment porter sur l'objectif et la conduite du traitement ainsi que sur le risque hémorragique inhérent à ce traitement. Les principaux points d'éducation sont :

- **Respecter la dose prescrite et les heures de prise** (surtout le soir).
- **Faire pratiquer très régulièrement l'INR et connaître les seuils d'alerte des résultats d'INR.**
- **Remplir régulièrement le carnet de surveillance.**
- **Contacter rapidement le médecin en cas de saignement** (hématomes spontanés, selles noires, hématurie, épistaxis, gingivorragies...).

- **Pas de prise médicamenteuse sans avis médical** (ibuprofène, AINS, miconazole, aspirine...) : toutes modifications thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un autre médicament) doit faire contrôler l'INR 3 à 4 jour après.
- **Faire attention aux aliments riches en vitamine K** (choux, crudités, abats...)
- **Faire attention à l'alcool**, qui ralentit la dégradation des AVK.
- **Signaler le traitement par AVK à tout professionnel de santé consulté.**
- **Prévenir le chirurgien dentiste ou le pédicure en cas de soins.**
- **Pas d'injection intramusculaire.**
- **Nécessité de contraception chez la femme en période d'activité génitale.**

IX. Relais héparine–AVK

Un traitement par les AVK vient souvent en relais d'un traitement par l'héparine. Il faut débiter les AVK le plus tôt possible dans les 24 h qui suivent la première injection d'héparine par voie IV ou sous-cutanée dans la majorité des cas, sachant que l'AVK ne sera pas efficace avant 4 à 6 jours. Le chevauchement des deux traitements est au moins de 4 à 5 jours.

Cette introduction précoce de l'AVK permet de raccourcir la durée du traitement par héparine et donc l'hospitalisation et de diminuer l'incidence des TIH.

L'héparine est interrompue dès que l'INR souhaité est atteint et persiste à une valeur voisine 24 h plus tard (même INR 2 jours consécutifs).

Chapitre 44 : Les thrombolytiques

I. Introduction

Les thrombolytiques, appelés également les fibrinolytiques, sont des médicaments qui ont pour objectif de lyser les caillots déjà constitués. Ce sont des activateurs de la fibrinolyse physiologique et en particulier du plasminogène. Ils sont les seuls agents antithrombotiques capables de lyse de thrombus.

Ils sont utilisés dans différentes pathologies thrombotiques artérielles et veineuses, mais leur principale indication est l'infarctus du myocarde dont ils ont considérablement diminué la mortalité, dans les autres indications artérielles (accident vasculaire cérébral, ischémie aigüe périphérique) ou veineuses (thrombose veineuse ou embolie pulmonaire) l'expérience reste limitée.

Enfin, la recherche a permis l'obtention d'agents plus spécifiques de la fibrine et/ ou à demi vie suffisamment prolongée pour permettre leur utilisation en bolus plutôt qu'en perfusion continue, ce qui permet de réduire les contraintes techniques du traitement.

II. Mode d'action et pharmacodynamie

Les thrombolytiques sont des activateurs de plasminogène qui convertissent le plasminogène en plasmine, enzyme capable de dégrader la fibrine, composant principal des thrombus.

Les thrombolytiques sont des activateurs directs ou indirects du plasminogène. Leur administration se fait uniquement par la voie intra veineuse. Lorsque la demi-vie biologique est courte, elle impose une perfusion continue. On distingue :

1. Les thrombolytiques de première génération ou les protéines extractives

Médicaments : streptokinase (Sedonase®) ; urokinase.

Ils sont **non sélectifs, non spécifiques de la fibrine**, ils activent le plasminogène qu'il soit lié ou non à la fibrine, entraînant une activation systémique de la plasmine accompagnée d'une baisse très importante du fibrinogène circulant. La plasmine produite protéolyse non seulement la fibrine, mais aussi de nombreuses protéines de la coagulation dont le fibrinogène, avec un risque hémorragique important.

La streptokinase est d'origine bactérienne (streptocoques β -hémolytiques) alors que l'urokinase est d'origine humaine. Leur demi vie est courte (streptokinase : 20min, urokinase : 15min) et leur élimination est urinaire.

2. Les thrombolytiques de deuxième génération ou les t-PA recombinants

Médicaments : altéplase.

Ils sont **sélectifs, plus spécifiques de la fibrine**, car il se fixe sur la fibrine pour activer le plasminogène, Le caractère de liaison préférentielle du rt-PA à la fibrine permettrait de concentrer l'activité protéolytique aux zones riches en fibrine : une activation locale, une efficacité fibrinolytique plus forte que celle de la streptokinase et une fibrinolyse systémique moins importante.

En revanche, ils induisent une activation de la coagulation qui nécessite l'utilisation d'anticoagulant de type héparine de façon concomitante. Leur demi-vie est courte 5 min ce qui implique une utilisation en perfusion continue. Leur élimination est essentiellement hépatique.

3. Les thrombolytiques de troisième génération ou les dérivés du t-PA

Médicaments : reteplase, ténecteplase (Métalyse®).

Ils sont **sélectifs**, mais leur action est plus rapide et leur élimination plus lente que celle du t-PA.

Les agents de troisième génération ont été développés avec le souci d'allonger cette demi-vie (bolus unique). Ce qui permet de :

- Faciliter l'administration préhospitalière : le bénéfice de la fibrinolyse est d'autant plus important que son administration est précoce.
- Eviter les réocclusions artérielles précoces par un effet rebond : la libération de thrombine du caillot après fibrinolyse, favorisant la thrombose.

La demi-vie de la ténecteplase est relativement longue (\approx 25 minutes soit 5 fois plus que le t-PA endogène) permettant une administration simplifiée en un seul bolus intra veineux.

Les protéines recombinantes (altéplase, reteplase, ténecteplase) sont obtenues par génie génétique à partir du gène humain codant l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA).

III. Indications

Les thrombolytiques sont des traitements **très puissants** et le risque hémorragique qui leur est lié est majeur. Les indications de ces traitements sont donc uniquement des situations engageant le pronostic vital.

Les indications reconnues des thrombolytiques sont :

- Infarctus du myocarde à la phase aiguë datant de moins de 6 à 12 heures lorsqu'il n'y a pas de possibilité d'angioplastie.
- Accident vasculaire cérébral ischémique vu les trois premières heures (3h - 4h30) après le début des symptômes neurologiques.
- Embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique.
- Désobstruction des shunts artério-veineux chez les malades hémodialysés ; thrombose de prothèse valvulaire cardiaque ; occlusion artérielle et veineuse par thrombus récent en cas de traitement endovasculaire ; restauration de perméabilité de cathéters endovasculaires.

Les thrombolytiques sont utilisés uniquement en milieu médicalisé spécialisé avec des moyens de surveillance et de réanimation adéquats. Il est nécessaire d'évaluer pour chaque patient le rapport bénéfice/risque hémorragique surtout en cas de contre-indications relatives.

Un élément déterminant de l'efficacité est la **précocité d'administration** après l'accident thrombotique.

IV. Posologies

Tableau XIX : Les posologies des thrombolytiques en fonction des indications.

Substance	Indication	Posologie
Streptokinase	IDM	1 500 000 UI sur 30–60 min
	EP	250 000 UI bolus puis 100 000 UI/h pendant 24h
Urokinase	EP	4400 U/kg bolus puis 4400 U/kg/h pendant 12–24h
	KTC	Solution 5000 à 10 000 U/ml
Altéplase	IDM	15 mg bolus, 50 mg sur 30 min, 35 mg sur 60 min (max 100) Prudence si poids < 60kg
	EP	100 mg/24h (10 mg bolus, 90mg/12h)
	AVCI	0.9mg/kg (max 90 mg), 10% en bolus, 90% sur 60 min
	KTC	2mg
Reteplase	IDM	10UI bolus répété 30 min après
Ténectéplase	IDM et EP	6000U bolus si <60kg 7000U bolus si 60–70 kg 8000U bolus si 70–80 kg 9000U bolus si 80–90 kg 10000u bolus si >90 kg

IDM : infarctus du myocarde ; EP : embolie pulmonaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; KTC : désobstruction de cathéter central.

V. Traitements adjuvants

Les thrombolytiques sont associés aux antithrombotiques (antiagrégants, héparine).

L'objectif est de prévenir la réocclusion vasculaire secondaire au phénomène prothrombotique postfibrinolyse (libération de thrombine du caillot, d'autant plus que les agents

sont fibrinospécifiques). La thrombine active la transformation du fibrinogène en fibrine, active le facteur XIII qui stabilise le caillot. Les antithrombotiques sont donc indispensables.

VI. Effets indésirables et complications

1. Risque hémorragique

Les principaux effets indésirables concernent le risque hémorragique. Néanmoins, hormis le respect de contre indications et la mise en œuvre dans un environnement adapté, aucune mesure spécifique ne peut être recommandée à ce jour pour prévenir ce risque.

Les syndromes hémorragiques peuvent parfois engager le pronostic vital (épistaxis, gingivorragie, purpura, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne...).

L'arrêt immédiat de l'administration des thrombolytiques dès les premiers signes hémorragiques permet de restaurer rapidement une coagulabilité en raison de la demi-vie courte des substances, mais des saignements peuvent se produire après le traitement et qui seront contrôlés (sacs de sables et pansements compressifs sur les éventuels points de ponction).

Il existe des antidotes : les antifibrinolytiques (acide tranexamique), plasma frais, facteurs de coagulation d'origine hépatique (PPSB). L'acide tranexamique (Exacyl®) est un inhibiteur puissant de la plasmine avec donc un effet pro-thrombogène qui peut être utilisé avant l'éventuelle fourniture d'un système de coagulation plus ou moins complet par des médicaments dérivés du sang et/ou des produits sanguins labiles.

2. Réaction d'hypersensibilité

Elle est particulièrement élevée avec la streptokinase.

VII. Principales contre indications

- Allergie connue au produit.
- Patients ayant un risque hémorragique accru : trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère...
- Poussée ulcéreuse (< 6 mois).
- Intervention de chirurgie générale (< 10 jours).
- Intervention de chirurgie vasculaire (< 1 mois).
- Traumatisme grave ou ponction récente de gros vaisseaux non compressibles.
- Réanimation cardio-pulmonaire prolongée.
- Anévrisme ou malformation artérielle ou veineuse, malformation vasculaire cérébrale.
- HTA non contrôlée (> 200 mm Hg).
- AVC étendu (< 6 mois).
- Traitement associé par AVK.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Péricardite aiguë.
- Endocardite aiguë ou subaigüe.
- Grossesse.

VIII. Surveillance

Les thrombolytiques sont des traitements puissants et nécessitent donc une surveillance très rapprochée en raison du risque hémorragique.

1. Surveillance clinique d'un traitement thrombolytique

La surveillance clinique comportera toujours la recherche de signes hémorragiques périphériques et centraux (points de ponction et autres points d'effraction, hématurie, gingivorragie, hématomes, conscience...), et la surveillance cardio-circulatoire.

Les injections intramusculaires et les ponctions artérielles non compressibles sont contre-indiquées en cours de traitement.

2. Surveillance biologique d'un traitement thrombolytique

Le traitement thrombolytique nécessite une surveillance du fibrinogène et du TCA, ainsi que la surveillance du traitement héparinique (numération plaquettaire et TCA) qui lui est toujours associée.

Un groupage sanguin systématique afin d'éviter une perte de temps en cas de saignement grave est justifié.

Cette surveillance permet d'évaluer l'efficacité du traitement, son risque hémorragique et la probabilité de réocclusions vasculaire.

2.1. Évaluation de l'efficacité du traitement

L'effet biologique du traitement thrombolytique est jugé sur l'augmentation de l'activité fibrinolytique circulante qui est, en pratique, quantifiée indirectement par la diminution du taux de fibrinogène et, accessoirement, par l'augmentation du taux des produits de dégradation de la fibrine (PDF).

En effet, des produits de dégradation de la fibrine peuvent parfaitement provenir d'autres sources que le thrombus à lyser. Cet examen n'est donc pas nécessaire dans la surveillance biologique du traitement thrombolytique.

2.2. Évaluation du risque hémorragique

Le risque hémorragique est corrélé à la chute du taux de fibrinogène et à l'allongement du temps de céphaline activé.

2.3. Évaluation du risque de réocclusion

Un temps de céphaline activé inférieur à la zone thérapeutique est associé à un risque élevé de ré-occlusion.

Chapitre 45: Traitement antihémorragique

I. Introduction

A l'exception de la desmopressine et le traitement antifibrinolytique, les traitements antihémorragiques sont des traitements substitutifs dont : les médicaments dérivés du sang (MDS) et les produits sanguins labiles (PSL).

II. Desmopressine

La **desmopressine**, désamino-8-D-arginine-vasopressine ou DDAVP, est un peptide de synthèse très proche de l'hormone antidiurétique naturelle (la vasopressine) ayant un effet antidiurétique majeur mais également un effet hémostatique, à certaines posologies.

1. Mode d'action

La desmopressine entraîne la libération du facteur VIII, du VWF et de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) à partir des cellules endothéliales, ce qui va entraîner une augmentation rapide et importante de leurs taux plasmatiques (taux de base multiplié par 3 à 5 fois).

2. Indications

Les principales indications de la desmopressine sont :

- Traitement des accidents hémorragiques et des situations chirurgicales lors de **L'hémophilie A modérée et atténuée (taux de FVIII > 5 %)**
- Traitement des épisodes hémorragiques et la prévention lors de certains actes chirurgicaux **au cours de la maladie de Willebrand en dehors des formes sévères ou de type IIB**. la DDAVP peut être également utilisée dans certaines formes de déficits acquis en VWF, mais la correction a une durée de vie courte.

- **L'allongement inexpliqué du TS** : en particulier au cours de l'insuffisance rénale chronique.
- **Les complications des traitements antiagrégants plaquettaires.**

3. Posologie et modes d'administration

La desmopressine peut être administrée par voie intraveineuse (Minirin® 4µg/1 ml) ou par voie intranasale (Octim® spray). Une efficacité similaire a été obtenue aussi bien par voie nasale que par IV chez des patients atteints d'hémophilie A ou de maladie de Willebrand.

3.1. La voie intraveineuse

La posologie est de 0.2 à 0,3 µg/kg en perfusion intraveineuse lente (15 à 30 min) dans 50 à 100 ml de sérum physiologique. Le pic d'efficacité est obtenu 30 à 60 min après la fin de la perfusion.

En cas d'augmentation suffisante du FVIII observée après la première perfusion, les administrations peuvent être répétées toutes les 12 heures tant que le traitement est jugé nécessaire, sous réserve de contrôles répétés du taux de FVIII et de la natrémie.

3.2. La voie intranasale

La posologie intranasale est de 150 µg en dessous de 50 kg (une seule pulvérisation nasale) et 300 µg au dessus de 50 kg (soit une pulvérisation dans chaque narine). À répéter toutes les 12 heures, au maximum pendant 48 heures.

La forme intranasale permet le traitement à domicile des épisodes hémorragiques mineurs (pas plus de 2 administrations).

3.3. L'administration : doit avoir lieu

- En cas d'accidents hémorragique : dès le début de saignement
- En cas de traitement préventif : immédiatement avant l'acte chirurgical.

Il est nécessaire d'effectuer **une étude de la réponse thérapeutique**, elle doit être réalisée chez chaque patient, avant l'instauration du traitement pour la maladie de von Willebrand ou

l'hémophilie A (au moins 1 semaine avant une intervention programmée) avec dosage du FVIII, VWF et la numération plaquettaire, afin de déterminer si la correction de l'hémostase est suffisante. En cas de bonne efficacité, les taux de base de VWF et de FVIII sont multipliés par 3 à 5 et la correction du TS est brève.

Les administrations ne doivent pas être trop rapprochées à cause du phénomène de **tachyphylaxie**, la réponse est cependant de moins en moins efficace. Ce phénomène peut apparaître après trois à quatre doses, la correction étant alors faite par des concentrés de FVIII ou de VWF en cas de nécessité de poursuite de la correction lors des actes de chirurgie majeure. En pratique, le traitement par desmopressine se limite le plus souvent à 2 ou 3 administrations.

En raison de son action sur la fibrinolyse, son administration est associée à un traitement antifibrinolytiques (acide tranexamique) en cas de chirurgie ORL ou dentaire.

4. Les précautions d'emploi

Quelle que soit l'indication, en raison du risque de rétention hydrique et d'hyponatrémie, la surveillance régulière du poids, de la natrémie et la restriction hydrique (750 ml/j chez l'adulte et 20 ml/kg chez l'enfant) sont conseillées lors des administrations répétées.

L'utilisation de la DDAVP doit rester prudente chez les patients âgés et les jeunes enfants (< 6 ans), mais aussi en cas de pathologie cardiovasculaire, d'hypertension artérielle, d'antécédents d'épilepsies ou d'insuffisance corticotrope (hyponatrémie). Une réduction de la posologie (0.2 µg/kg en IV) et de la vitesse d'administration est toutefois conseillée.

5. Effets indésirables et complications

Lors des administrations répétées et en raison des propriétés antidiurétiques de la DDAVP, une rétention hydrique et une hyponatrémie peuvent survenir et qui peuvent parfois se compliquer de convulsions et d'un coma.

Autres effets indésirables possibles mais transitoires : flush facial, tachycardie réactionnelle, hypotension modérée et transitoire et céphalées transitoire.

6. Principales contre indications

- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.
- La femme enceinte ou en cours d'allaitement.
- L'enfant de moins de 2 ans.
- La maladie de Willebrand de type 2B : la DDAVP risque d'aggraver la thrombopénie.

III. Traitement antifibrinolytiques

1. Mode d'action

Acide tranexamique (Exacyl®) agit en se liant au plasminogène dont il inhibe en partie l'activation, inhibant ainsi la formation de plasmine.

2. Indications

Les principales indications de l'acide tranexamique sont :

- **Traitement et prévention des accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale**, comme c'est le cas dans les ménorragies et métrorragies, hémorragies digestives, hématuries d'origine basse, hémorragies opératoires Oto-rhino-laryngologiques (amygdalectomies) ou après extraction dentaire....
- **Traitement des accidents hémorragiques lors d'une fibrinolyse systémique.**
- **Traitement des accidents hémorragiques au cours des traitements à effet fibrinolytique (les thrombolytiques).**

3. Posologie et modes d'administration

L'acide tranexamique peut être administrée par voie orale (comprimés, ampoule buvable) ou par voie intraveineuse lente.

La posologie de l'Exacyl® est de 2 à 4 g/j à répartir en deux à trois prises. Chez l'enfant la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/j.

4. Les précautions d'emploi

En cas d'insuffisance rénale entraînant un risque d'accumulation, la posologie d'acide tranexamique est réduite en fonction de la créatininémie.

Il doit être administré avec prudence chez les patientes sous oestroprogestatifs, du fait du risque accru de thrombose, et plus généralement chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque de maladie thromboembolique.

5. Effets secondaires et complications

Des nausées, vomissements, diarrhées, vertiges, lipothymies, convulsions éruptions cutanées allergiques ont rarement été observées lors de l'administration d'acide tranexamique.

L'inhibition de la fibrinolyse peut favoriser les complications thromboemboliques, plus particulièrement dans les situations chirurgicales.

6. Principales contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, pour le comprimé : allergie au blé ou amidon de blé (gluten).
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux et artériel.
- États fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation.
- Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation).
- Antécédent de convulsions.

IV. Vitamine K1

La vitamine K (Konakion®) est indiquée dans le traitement et la prophylaxie : de la maladie hémorragique du nouveau-né et des hémorragies par carence en vitamine K : carence d'apport, carence de résorption digestive, hypoprothrombinémies. (Voir chapitre 46 : traitement par vitamine K).

V. Produits sanguins labiles (PSL)

1. Concentrés plaquettaires (CP)

1.1. Types des concentrés plaquettaires

Il existe deux types de CP :

a. **Le concentré plaquettaire standard (CPS):**

Il est obtenu par centrifugation et séparation à partir d'un don de sang total (soit une unité de sang) et contient $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes. La posologie requise pour une transfusion de plaquettes étant généralement d'une unité pour 10kg de poids.

On doit ainsi procéder à un « poolage » de 6 à 8 unités (donc 6 à 8 donneurs) pour une transfusion efficace, ce qui majore les risques infectieux, voire immunologiques.

b. **Le concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA):**

Il est obtenu auprès d'un donneur unique par cytophérèse (séparation automatique de cellule en circulation extracorporelle). Il contient de 2 à 8×10^{11} plaquettes. Le don unitaire permet de réduire les risques immunologiques et infectieux.

Dans la mesure du possible, il convient de respecter les groupes ABO.

Les CP sont à présent **systématiquement déleucocytés**. Les CP peuvent avoir d'autres qualifications (phénotypes HLA ou HPA, CMV négatif) ou subir des transformations primaires (inactivation des pathogènes dans certains établissements) ou secondaires (déplasmatisation, irradiation).

Les concentrés plaquettaires ont une durée de validité de 5 jours sous agitation constante et maintenus entre $+20^{\circ}\text{C}$ et $+24^{\circ}\text{C}$.

1.2. Indications

a. **Traitement préventif des hémorragies**

- **Au cours des thrombopénies centrales** (hémopathie maligne, chimiothérapie...):

Il faut maintenir un seuil plaquettaire de $20\ 000/\text{mm}^3$ en l'absence de facteur de risque et de facteur de consommation plaquettaire (CIVD, sepsis...).

L'existence d'un **facteur de risque hémorragique** comme un traitement anticoagulant associé, ou une lésion digestive à fort risque de saignement, une ventilation mécanique, une tumeur cérébrale, ou des antécédents hémorragiques graves doit se voir proposer un protocole destiné à maintenir un seuil de **50 000/mm³**.

- **A l'occasion d'un geste invasifs** si taux de plaquettes est inférieur à **50 000/mm³** (une recommandation à 100 000/mm³ pour les interventions en ophtalmologie et en neurochirurgie).
- De certaines **thrombopénies périphériques par consommation**, comme celles survenant dans des **CIVD**, il faut maintenir le taux de plaquettes supérieur à **50 000/mm³**.
- **Lors des transfusions massives de CGR** qui peuvent susciter une thrombopénie par perte et dilution.

b. Traitement curatifs des hémorragies

- **En cas de thrombopénie centrale avec syndrome hémorragique.**
- **Au cours des thrombopathies, en cas de syndrome hémorragique ou lors d'intervention chirurgicale.**
- La transfusion de CP **n'est pas indiquée** (voire contre-indiquée) lors des thrombopénies périphériques (PTI, microangiopathie thrombotique, thrombopénie à l'héparine...). Les plaquettes transfusées étant toutefois détruites comme le sont celles du malade. **En cas de syndrome hémorragique menaçant** (hémorragie digestive ou méningée) l'apport de plaquettes pourra néanmoins favoriser une hémostase transitoire.

1.3. Transfusion des plaquettes

La transfusion en unités plaquettaire se fait : chez l'adulte 1 unité/10kg de poids et chez l'enfant 1 unité/5kg de poids.

Le respect de la compatibilité dans le système ABO–Rh est souhaitable.

L'efficacité de la transfusion des plaquettes est jugée selon l'évaluation clinique et le degré d'élévation du nombre des plaquettes après transfusion. La transfusion réfractaire peut être liée à un conflit immunologique ou une consommation ou à une séquestration splénique.

2. Plasmas thérapeutiques : plasmas frais congelés (PFC)

2.1. Types de plasmas thérapeutiques

Le plasma sanguin est préparé à partir d'un don de sang ou d'un don par aphérèse, il est disponible sous 3 formes :

- **Le plasma vivo–inactivé** : obtenu après poolage de plusieurs dons de plasma, soumis à l'action virucide de solvants–détergents.
- **Le plasma sécurisé par quarantaine** : le plasma est congelé, le donneur est recontrôlé 4 mois plus tard sur le plan viral. Si les tests demeurent négatifs, le plasma peut être utilisé.
- **Le plasma solidarisé** : si un patient a reçu un CG donné, on lui transfuse (si nécessaire), le plasma issu du même don (afin de réduire le risque infectieux).

Les plasmas thérapeutiques sont conservés à une température inférieure ou égale à –25°C durant un an après la date de prélèvement.

2.2. Indications

Le plasma doit être strictement réservé à quatre indications et celles–ci doivent figurer sur la prescription :

- Hémorragie aiguë avec **déficit global des facteurs de la coagulation**.
- **Coagulopathies graves de consommation** avec effondrement des facteurs de la coagulation.

- **Déficit congénital isolé d'un facteur de la coagulation pour lequel il n'existe pas de produit spécifique de substitution** (facteurs V, XI).
- Echange plasmatique dans le cadre d'une microangiopathie thrombotique.

2.3. Transfusion du plasma

La décongélation du PFC est faite à 37°C. Une fois décongelé, le PFC doit être administré dans les 6 heures. La transfusion en plasma frais congelé se fait selon la règle suivante : 10 à 20 ml/kg. La transfusion d'1 ml/kg de plasma permet d'augmenter le TP de 2%.

Les besoins en plasma frais congelé sont à adapter aux résultats biologiques et à l'état hémodynamique du malade afin de prévenir toute surcharge volumique.

La compatibilité doit prendre en considération la compatibilité des anticorps anti-A et anti-B.

2.4. Contre-indications

Le plasma frais congelé (PFC) est contre-indiqué en cas d'intolérance connue au plasma, de surcharge volumique et d'insuffisance cardiaque décompensée.

3. Les complications de la transfusion des PSL

La transfusion de CP ou du PFC peut être associée à des complications pouvant engager le pronostic vital du patient :

- **Incidents immédiates** : réaction frissons-hyperthermie, manifestations allergiques et anaphylactiques.
- **Accidents immédiats** : hémolyse aigue par incompatibilité ABO, accidents infectieux, accidents de surcharge (circulatoire, en citrate, complications métaboliques), les lésions pulmonaire d'ordre immunologique (TRALI : transfusion related acute injury).
- **Accidents tardifs** : hémolyse post transfusionnelle retardée, purpura thrombopénique post transfusionnel, infections virales, infections parasitaires, transmission de prions.

VI. Produits sanguins stables (PSS) ou « médicaments dérivés du sang » (MDS)

Ils sont issus du fractionnement des protéines du plasma. Bien que d'origine sanguins, ils sont à présent assimilés à des médicaments. Il existe des fractions coagulantes d'origines humaines et des produits issus du génie génétique.

Ces dérivés sanguins sont utilisés soit pour compenser un déficit spécifique, héréditaire ou acquis, soit comme thérapeutique propre pour certains états pathologiques médicaux ou chirurgicaux.

1. Facteur VIII antihémophilique A

Les produits antihémophiliques A sont utilisés pour **le traitement préventif ou curatif des manifestations hémorragiques de l'hémophilie A**. Il existe : des **FVIII plasmatiques** (Factane[®], Octanate[®]) et des **FVIII recombinants** (Advate[®], Helixate[®]). Ces derniers sont issus du génie génétique, ils présentent l'avantage, du point de vue du risque virologique, de ne pas être d'origine humaine mais ces produits pourraient être plus immunogènes que les précédents.

La posologie de FVIII à prescrire et le temps de traitement dépendent de la nature de l'hémorragie et de sa localisation. Les posologies varient de 20 UI/kg pour les hémorragies mineurs jusqu'à 100 UI/kg pour les hémorragies sévères. Les injections peuvent être répétées 2 à 3 fois par jour en fonction de la demi-vie du produit (8 à 12h).

Une unité de F VIII/kg de poids remonte le F VIII de 2 %.

2. Facteur IX antihémophilique B

Les produits antihémophiliques B sont utilisés **pour le traitement préventif ou curatif des manifestations hémorragiques de l'hémophilie B**. Il existe : des **FIX plasmatiques** (Betafact[®], Mononine[®], Octafix[®]) et des **FIX recombinants** (Benefix[®]).

La posologie de FVIII à prescrire et le temps de traitement dépendent de la nature de l'hémorragie et de sa localisation. Les posologies varient de 20 UI/kg pour les hémorragies

mineurs jusqu'à 100UI/kg pour les hémorragies sévères. Les injections peuvent être répétées 1 à 2 fois par jour selon la demi-vie du produit (12 à 24h).

Une unité de F IX/kg de poids remonte le F IX de 1 %.

3. Concentrés de facteur Willebrand

Les concentrés du VWF sont d'origine plasmatique, Il existe des concentrés contenant uniquement du VWF (Wilfactin®) et des concentrés contenant du VWF et du FVIII (Wilstart®).

3.1. Mode d'action

Lors de l'utilisation des concentrés de VWF, il convient de savoir que l'administration de VWF permet la stabilisation et la protection du FVIII endogène synthétisé par le patient. Mais le taux maximum de FVIII n'est obtenu qu'après 12 à 24 h.

3.2. Indication

Ils sont efficaces dans tous les types **de maladie de Willebrand**. Ils sont indiqués quand le traitement seul par la desmopressine est inefficace ou contre-indiqué (type 1 sévère, type 2 et type 3).

Ils sont indiqués dans **le traitement et la prévention des hémorragies, et en situation chirurgicale dans la maladie de von Willebrand** :

- **En cas de déficit de FVIII** (le taux de facteur VIII est < 30 %) : le traitement préventif et curatif des hémorragies nécessite l'association d'une injection unique de FVIII à la **première injection** de VWF qui ne permet pas elle seul la correction du déficit en FVIII. Il est alors recommande d'administrer d'abord le facteur de Willebrand (Wilfactin®) et aussitôt après le FVIII ou les deux facteurs de façon concomitante (Wilstart®). Le traitement ultérieur se fait par administration de facteur de Willebrand seul (Wilfactin®) ce qui peut éviter des taux de FVIII trop élevés dans les jours qui suivent, pouvant représenter un facteur de risque de thrombose.

- **En cas d'absence de déficit en FVIII** (taux de facteur VIII est $> 30 \%$) : le traitement préventif et curatif des hémorragies nécessite, en principe, l'emploi de facteur Willebrand seul (Wilfactin®), à débiter si possible 12 heures avant en cas de chirurgie programmée.

3.3. Posologie

En pratique, la posologie est de 40 à 60 UI/kg en première injection et 40 à 80 UI/kg pour les injections suivantes de VWF dans les formes sévères, à répéter toutes les 12 à 24 h pendant un à plusieurs jours.

Pour les deux médicaments, 1 UI/kg augmente le taux plasmatique de VWF de 2 % environ.

Les dosages de VWF et de FVIII doivent être effectués afin d'adapter la posologie. La tolérance clinique est excellente, même lors de traitements prolongés et de fortes doses.

4. Facteur VII activé recombinant

4.1. Mode d'action

Le facteur VII activé recombinant (NovoSeven®) est obtenu par le génie génétique, il permet d'obtenir une coagulation en « court-circuitant » l'inhibiteur. Il va former un complexe avec le facteur tissulaire qui apparaît localement à la suite d'une lésion vasculaire. Cela permet la coagulation par activation directe du facteur X et indirecte du facteur IX.

4.2. Indication

NovoSeven® est indiqué dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants :

- Chez les patients ayant une **hémophilie A ou B congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB)** ou avec un

titre d'anticorps inférieur mais pour lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible.

- Chez les patients ayant l'hémophilie « acquise ».
- Patients porteurs d'un déficit congénital en FVII.
- Ses indications ont été récemment étendues aux patients atteints d'une maladie de Glanzmann avec anticorps anti-IIb-IIIa et/ou anti-HLA.

4.3. Posologie et mode d'administration

Le produit est utilisé par voie IV lente. Dans l'hémophilie, la posologie est de 90 µg/kg, les injections étant ensuite renouvelées toutes les 2 h puis avec des intervalles, et sur une durée liée à la sévérité de l'hémorragie ou au type d'intervention chirurgicale pratiquée.

Chez les patients ayant un déficit congénital en facteur VII : la posologie est de 15 à 30 µg/kg de poids par injection renouvelée environ toutes les 4 à 6 heures.

5. Facteur XI humain

Le facteur XI humain (Hemoleven®) est destiné au traitement des patients présentant un **déficit congénital sévère en facteur XI** inférieur à 20 % :

- **Dans le cadre d'un traitement curatif** : en cas d'accident hémorragique mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.
- **Dans le cadre d'un traitement préventif** : en cas d'intervention chirurgicale majeure lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'est possible. Il est utilisé en prophylaxie opératoire de manière à atteindre un taux de 30 % à 45 % selon l'acte.

La demi-vie du FXI étant de 48 h, une injection toutes les 48 h suffit. Il faut être extrêmement prudent dans les doses. La posologie ne doit pas dépasser 30 UI/kg en raison d'un risque potentiel d'activation de la coagulation.

Des complications thrombotiques et des tableaux graves de CIVD sous traitement substitutif ont été rapportées.

6. Facteur XIII humain

Le facteur XIII humain (Fibrogammin®) est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints **de déficit congénital en facteur XIII**.

Les doses sont de 10 à 20 UI/kg qui peuvent, pour un traitement prophylactique, être administrées toutes les 4 semaines compte tenu de la longue demi-vie du FXIII (5 à 10 jours) et du faible taux nécessaire pour assurer l'hémostase (2 à 3 %).

7. Fibrinogène humain

Le fibrinogène humain (Clottagen®) est indiquée dans le traitement curatif des hémorragies et le traitement préventif en situation chirurgicale ou obstétricale dans les cas **d'hypo- ou d'afibrinogénémies constitutionnelles**, et de certaines formes de **dysfibrinogénémies** ou **d'hypofibrinogénémies sévères acquises** (exemple : IHC).

- **En cas d'hypo- ou d'afibrinogénémies** : La transfusion de fibrinogène purifié (Clottagen®), vise à maintenir une concentration de 1g/l en période hémorragique, ou en situation chirurgicale. En pratique, 0,5 à 0,8 g/kg toutes les 48 h est suffisante.
- **En cas de dysfibrinogénémies** : Le traitement ne se justifie que lorsqu'il y a une expression clinique de la maladie, le traitement substitutif est similaire à celui des afibrinogénémies.

Il faut envisager la prophylaxie de thrombose en cas d'utilisation dans le cadre d'une dysfibrinogénémie.

8. Complexe prothrombique activé

Le complexe prothrombique activé ou CCPA (Feiba®) contient du FII, du FIX, du FX (principalement sous forme non activée) et du FVII (principalement sous forme activée). Le produit agit en court-circuitant l'activation des facteurs VIII et IX.

Ses indications sont :

- La prévention et le traitement des hémorragies, ainsi que les situations chirurgicales chez **des hémophiles A forts répondeurs, ayant développé un inhibiteur anti-VIII.**
- La prévention et le traitement des accidents hémorragiques et les situations chez **des hémophiles B forts répondeurs, ayant développé un inhibiteur anti-IX.**
- **Hémophilie acquise.**

Les CCPA sont administrés par voie IV lente, en perfusions discontinues. Les doses et les fréquences d'administration sont déterminées en fonction de l'efficacité clinique, de la gravité de l'hémorragie et du suivi biologique.

On recommande des administrations de 80 UI/kg deux à trois fois par jour (sans dépasser 240 UI/kg/24 h et 100 UI/kg/injection).

9. Complexe prothrombique humain

Le complexe prothrombique humain ou PPSB (Kaskadil®, Octaplex®) est constitué de l'ensemble des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (FII, FVII, FIX, FX).

Il est indiqué dans :

- Le traitement et la prévention des accidents hémorragiques liés à **des déficits** (globaux ou partiels) **sévères en facteurs vitamines K-dépendants.**
- Le traitement **des surdosages en AVK.**
- Le traitement des saignements et prophylaxie péri opératoire des accidents hémorragiques lors **des déficits constitutionnels en FII et en FX** (aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible).

Il est formellement contre indiqué dans une CIVD.

VII. Hémostatiques divers

1. Étamsylate

L'étamsylate (Dicynone®) est une substance synthétique. Elle augmente l'adhésivité des plaquettes au verre, diminue la fragilité des capillaires et raccourcit le TS du sujet sain.

L'étamsylate est proposé à la dose de 1 500 mg/j (par voie orale, IV ou IM) dans les saignements par fragilité capillaire, les ménorragies.

2. Reptilase

Elle s'agit d'un extrait de venin de serpent, la reptilase est proposée dans le traitement symptomatique des hémorragies chirurgicales en per- et/ou postopératoire, des hémorragies médicales diverses (épistaxis, hémoptysie, hématurie, ménométrorragies) **non liées à un déficit en facteur de coagulation**.

La reptilase est administrée par voie IV, sous-cutanée ou locale à la dose d'une à trois ampoules par 24 h. La voie IM est bien sûr contre-indiquée en cas de perturbation de l'hémostase.

3. Hémostatiques à usage local

Des médicaments peuvent être utilisés au niveau même de l'hémorragie :

3.1. La reptilase

Elle peut être utilisée comme traitement local des hémorragies.

3.2. Des compresses hémostatiques

- Les compresses de collagène : Pangen®.
- Les compresses à cellulose oxydée : Surgicel®, Gelitacel®.
- Les compresses à alginate de calcium : Algosterile®.

3.3. Colles hémostatiques: (Tissucol®, Beriplast®)

Elles sont uniquement réservées à l'usage hospitalier, ces colles sont utilisées comme traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors des interventions chirurgicales. Elles sont constituées d'un concentré des facteurs de l'hémostase (fibrinogène, FXIII, fibronectine, plasminogène, thrombine), préparés à partir du plasma humain et coagulables par la thrombine.

Chapitre 46 : Traitement par vitamine K

I. Introduction

La vitamine K est nécessaire à la biosynthèse hépatique des facteurs de coagulation dits vitamine K dépendants. Son absence est à l'origine de biosynthèse de facteurs ayant une activité très limitée ce qui expose à des risques hémorragiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

II. Mode d'action et rôle de la vitamine K dans la synthèse des facteurs de la coagulation

La vitamine K est une vitamine liposoluble. Elle existe sous deux principales formes :

- **La vitamine K1**, aussi appelée « phylloquinone » ou « phytoménadione », est principalement d'origine alimentaire (légumes verts).
- **La vitamine K2** diffère de la vitamine K1 par sa structure chimique légèrement différente, mais aussi par son origine, qui est animale et bactérienne, synthétisée par la flore intestinale.

Les recommandations d'apports nutritionnels de la Food and Drug Administration (FDA) sont de 1 µg/kg/j en dehors d'une intoxication.

L'absorption de cette vitamine liposoluble se fait au niveau de l'iléon et nécessite son émulsion préalable par les sels biliaires et son incorporation dans les chylomicrons. Cette absorption, dans les conditions physiologiques, est rapide puisque le délai d'apparition de la vitamine K dans le sérum est de 20 minutes, et le pic sérique maximal est atteint au bout de deux et quatre heures.

Les réserves de la vitamine K sont faibles (1µg/kg) essentiellement hépatiques et son renouvellement est rapide. Elle est ensuite éliminée dans la bile et dans les urines.

La vitamine K, sous forme réduite, est le cofacteur d'une carboxylase qui intervient dans la synthèse hépatique des formes actives des facteurs de la coagulation II, VII, X, IX ainsi que la synthèse des protéines C et S.

Le déficit en vitamine K ou son antagonisme n'empêche pas la synthèse des facteurs, mais ceux-ci sont non fonctionnels. Les facteurs ainsi produits sont appelés PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence ou Antagonist).

III. La vitamine K1 médicament

1. Pharmacodynamie

La vitamine K1 médicament (Konakion®) est absorbée à plus de 80 % chez les individus normaux, alors que la vitamine K1 des légumes verts est absorbée à un niveau beaucoup faible de l'ordre de 5 à 15 %.

L'effet biologique de la vitamine K débute une et deux heures après son administration par voie veineuse, et deux et trois heures après son administration orale. Elle se traduit par une augmentation de l'activité des facteurs de la coagulation vitamino-K dépendants.

L'effet de la vitamine K1 n'est pas immédiat, même lorsque celle-ci est administrée par voie IV. Le délai d'action conduit à lui associer d'emblée des facteurs de coagulation (PPSB Kaskadil®, plasma frais) dans les hémorragies sévères.

L'administration par voie orale, ou parentérale si l'absorption intestinale est compromise, permet d'atteindre un niveau de sécurité en 6 à 12 heures.

La durée d'action est dose-dépendante puisqu'elle est de : 2 à 3 jours après 1mg, 7 à 8 jours après 5mg, 10 à 12 jours après 25mg.

2. Indications

La vitamine K1 est utilisée dans :

2.1. Le traitement et la prophylaxie des hémorragies liées aux déficits en facteurs vitamine K-dépendants (FII, FVII, FIX, FX), déficits induits par la carence en vitamine K.

La carence en vitamine K peut avoir différentes origines :

a. Carence d'apport et/ ou défaut de synthèse endogène

- Antibiothérapie à large spectre prolongée (destruction de la flore intestinale réalisant la synthèse de la vitamine K) ;
- Alimentation parentérale exclusive non supplémentée en vitamine K ;
- Prévention des hémorragies par hypoprothrombinémie chez les enfants de mères traitées par des inducteurs enzymatiques (certains antiépileptiques ou certains antituberculeux).

b. Carence d'absorption digestive

En effet, la vitamine K1 nécessite, pour être absorbée au niveau de l'intestin grêle, la présence de sels biliaires et de suc pancréatique. Un défaut d'absorption peut avoir pour origine:

- Les obstructions, les fistules biliaires ;
- L'atrésie des voies biliaires du nourrisson et du jeune enfant ;
- Les syndromes de malabsorption (résection intestinale étendue, mucoviscidose, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, dysenterie).

c. Hypoprothrombinémies

- Induites par les anticoagulants oraux (antivitamines K) ;
- Induites lors d'une intoxication par les raticides ;
- Autres hypoprothrombinémies d'origine médicamenteuse, lorsqu'il est établi qu'elles résultent d'une interférence avec le métabolisme de la vitamine K1.

2.2. Cas particulier du nouveau né : les maladies hémorragiques du nouveau né

- Soit par absence de la synthèse endogène liée à la stérilité du tractus intestinal durant les premiers jours de la vie ;
- Ou par carence d'apport (nouveau né nourris exclusivement au sein : lait maternel est pauvre en vitamine K);
- Ou suite à un traitement maternel pendant la grossesse par une antivitamine K, des barbituriques, des antiépileptiques ou encore certains antibiotiques.

2.3. Déficit combiné constitutionnel en facteurs vitamine K-dépendants : très rare

3. Posologies

La vitamine K1 est disponible sous deux formes :

- Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml;
- Solution buvable et injectable à 10 mg/ml.

La posologie et le rythme d'administration de la vitamine K dépendent de l'âge, des indications, de la voie d'administration et des résultats des tests de coagulation.

3.1. Prévention et traitement des hémorragies par avitaminose K

a. Alimentation parentérale prolongée

Une supplémentation en vitamine K (5mg chez l'enfant, 20 mg chez l'adulte) est indiquée.

b. Prévention des hémorragies par hypoprothrombinémie chez les enfants de mères traitées par des inducteurs enzymatiques

L'administration de 10 à 20 mg/j de la vitamine K1 per os à la mère pendant les 15 jours précédant l'accouchement. Cette prévention ne dispense pas de la prophylaxie néonatale chez ces nouveaux nés à haut risque hémorragique.

c. Atrésie des voies biliaires du nourrisson et du jeune enfant

L'administration de 10 mg de la vitamine K1 par voie IM toutes les 2 semaines.

d. Intoxication par les raticides

Dans les intoxications par les raticides, des doses supérieures (50 mg) per os et répétées plusieurs jours sont nécessaires pour corriger l'hypocoagulabilité majeure induite par les raticides du fait de la libération progressive et prolongée de ces produits.

e. Utilisation de la vitamine K dans les surdosages en antivitamines K (AVK)

En l'absence d'hémorragie menaçante, il faut éviter l'utilisation systématique de fortes doses de vitamine K qui peuvent rendre le patient résistant au traitement AVK.

• **En cas d'absence de symptômes ou de saignements mineurs avec un $6 \leq \text{INR} < 10$**

- Arrêt du traitement ;
- Administration orale (1 à 2 mg) de vitamine K1 (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).

• **Si l'INR est ≥ 10**

- Arrêt du traitement ;
- Administration orale (5 mg) de vitamine K (½ ampoule buvable forme adulte).

• **En cas d'hémorragie grave :**

- Arrêt du traitement ;
- Perfusion de concentré de complexe prothrombique (CCP) (30 unités par kg de poids en équivalent facteur IX), anciennement connu comme prothrombine-proconvertine-stuart-B (PPSB) ;
- Administration de vitamine K1 (10 mg) per os ou en intraveineuse en perfusion lente continue d'une heure (risque de choc anaphylactique).

L'association CCP et vitamine K1 permet une correction immédiate de l'hémostase sans attendre le résultat de l'INR. La correction de l'INR ($< 1,5$) doit être objectivée 30 min après l'administration du CCP.

3.2. Maladie hémorragique du nouveau-né

a. Pour les nouveau-nés sans risque particulier

L'administration de 2 mg per os de la vitamine K1 à la naissance ou tout de suite après, puis une deuxième dose de 2 mg per os administrée entre le 2e et le 7e jour.

b. En cas d'allaitement maternel exclusif ou « quasi exclusif »

La teneur en vitamine K du lait maternel étant insuffisante par rapport aux apports recommandés.

En complément des recommandations précédemment citées pour les nouveau-nés sans risque particulier, 2 mg de la vitamine K1 per os par semaine, jusqu'à la fin de la période d'allaitement exclusif.

c. Pour les nouveau-nés à risque hémorragique majoré ou présentant une situation où l'absorption de la vitamine K1 peut être insuffisante, ou son métabolisme accéléré

L'administration de 0,5 à 1 mg de la vitamine K1 par voie IM ou IV lente à la naissance ou tout de suite après.

d. Traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né

La dose initiale de 1 mg par voie IM ou IV lente. Les doses ultérieures sont fonction des paramètres de la coagulation.

3.3. Déficit combiné constitutionnel en facteurs vitamine K-dépendants

Le traitement comporte de fortes doses de vitamine K à une posologie pouvant atteindre 50 mg/j. Les transfusions de plasma frais, congelé, décongelé et sécurisé constituent le traitement classique des accidents hémorragiques.

4. Effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire) ont été décrites.

Chapitre 47: Nouveaux antithrombotiques veineux

I. Introduction

Malgré leur efficacité incontestable dans le traitement des maladies thromboemboliques veineuses et cardiovasculaires, les traitements anticoagulants actuels, AVK et héparines, utilisés depuis plusieurs décennies, présentent de nombreuses limites. Les AVK nécessitent une surveillance biologique de l'INR et interagissent avec les médicaments et l'alimentation, quant aux héparines, administrables uniquement par voie injectable, elles exposent à un risque de thrombopénie induite à l'héparine (TIH).

Toutes ces raisons ont conduit l'industrie pharmaceutique à rechercher un anticoagulant idéal qui apporterait un gain en termes d'efficacité et de sûreté d'utilisation : des médicaments actifs par voie orale, ne nécessitant pas de surveillance biologique et dénués d'effets secondaires, notamment de risque hémorragique.

II. Inhibiteurs du facteur Xa

Le facteur Xa est une cible de choix en raison de sa position stratégique, à la convergence des voies endogène et exogène de la coagulation, en amont de la thrombine.

Les inhibiteurs du facteur Xa sont classés en deux groupes en fonction de leur mécanisme d'action : les inhibiteurs indirects dont l'action est médiée par l'antithrombine et les inhibiteurs directs.

1. Inhibiteurs indirects du facteur Xa

Ce sont des dérivés apparentés à l'héparine comportent trois molécules différentes, un héparinoïde d'origine animale (le danaparoïde) et deux produits de synthèse (le fondaparinux et l'idraparinux).

Le fondaparinux et l'idraparinux présentent des avantages indiscutables par rapport aux HBPM et aux HNF. Leur obtention par synthèse supprime tout risque de contamination infectieuse, ils n'induisent pas de thrombopénie immunoallergique et ne nécessitent pas de contrôle biologique.

1.1. Danaparoïde

Le danaparoïde (Orgaran®) est composé d'un mélange de sulfate d'héparane, de dermatane et chondroïtine d'origine porcine. Comme les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), il est éliminé par le rein mais à une demi-vie plus longue (25 h) et un rapport d'activité anti-facteur Xa/anti-IIa très supérieur aux héparines.

Son intérêt réside dans sa très faible interaction avec les plaquettes, base de son utilisation dans **le traitement et la prévention des thromboses associées à la thrombopénie induite par l'héparine (TIH)**. Sa voie d'administration est sous-cutanée.

À titre prophylactique, le danaparoïde est administré par voie sous cutanée à une posologie variant de 750 à 1250 UI trois fois par jour en fonction du poids. **Le traitement curatif** comprend un bolus intraveineux initial adapté au poids suivi d'une perfusion continue de 150 à 200 UI/kg relayé par un traitement par voie sous-cutanée adapté à la mesure de l'activité anti-Xa.

1.2. Fondaparinux

Le fondaparinux (Arixtra®) est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique correspondant à la plus petite séquence de l'héparine ayant une activité anticoagulante et ayant une **activité sélective anti-Xa**. (Voir le chapitre 41 : les héparines).

1.3. Idraparinux

L'idraparinux, dérivé méthylé du fondaparinux, possède une affinité plus élevée que le fondaparinux pour l'antithrombine, se traduisant par une inhibition plus importante du FXa et par une demi-vie longue de 130 heures permettant une seule injection sous-cutanée par semaine, sans contrôle biologique.

Son efficacité est en cours d'évaluation aussi bien dans le traitement des thromboses à la phase aiguë que dans les traitements au long cours, compte tenu de sa demi-vie longue.

Une étude de phase 2 dans le traitement des TVP a permis de déterminer la posologie optimum active (2,5 mg/semaine) et un programme clinique de phase 3 dans cette indication et dans la maladie thromboembolique veineuse a été initié.

2. Inhibiteurs directs du facteur Xa

Ces inhibiteurs sont des molécules dont la structure est totalement différente de l'héparine. Les anti-Xa directs Inhibent directement le FXa, sans passer par l'antithrombine. Ils inhibent aussi bien le facteur Xa libre que lié aux plaquettes et diminuent ainsi l'activation de la prothrombine en thrombine et le développement d'un thrombus.

Dans ce chapitre, nous allons parler surtout du rivaroxaban et de l'apixaban.

En dehors du rivaroxaban et de l'apixaban, de nombreuses autres molécules à activité anti-Xa directe sont en cours de développement, il s'agit de l'edoxaban, de DX9065a, de l'YM150....

2.1. Le rivaroxaban

Le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur direct, compétitif et **réversible** du facteur Xa.

Il est actif par voie orale. Sa biodisponibilité est d'environ 80 %. Il se lie à l'albumine dans le plasma. La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 2 heures environ. Sa demi-vie est voisine de 12 h. Elle est de 17 h chez le sujet âgé de plus de 75 ans. Une grande partie du médicament est éliminée sans transformation chimique par le rein, une autre partie étant métabolisée par le foie.

Le rivaroxaban allonge le TQ et le TCA mais ne modifie pas le temps de thrombine (TT), il inhibe la génération de thrombine.

a. Indication et posologies

- Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou : La dose recommandée est de 10mg/j.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire : La dose recommandée est 20mg/j.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP : l'instauration par 15 mg deux fois/jour pendant 3 semaines, suivi de 20mg/j pendant 3 à 6 mois.
- Indication particulière : la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA): L'administration du rivaroxaban à petites doses (2,5mg x2/j) en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.

b. Effets indésirables et complications

Les effets indésirables les plus couramment observés sont :

- Les hémorragies qui peuvent parfois menacer le pronostic vital (hématomes, épistaxis, hémorragies gastro-intestinales ou urogénitales...)
- Les troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, nausées, dyspepsie) et une perturbation de la fonction hépatique (élévation des transaminases).

c. Contre indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique ou d'atteinte hépatique grave associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.

- Lésion ou maladie, dès lors qu'elle est considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur (ulcération gastro-intestinale en cours ou récente; chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente ; hémorragie intracrânienne récente ; varices œsophagiennes connues ou suspectées...).
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (HNF, HBPM, énoxaparine, fondaparinux...).
- Grossesse et allaitement.

d. Surveillance biologique

Aucune surveillance biologique n'est nécessaire de façon systématique.

Il n'existe pas actuellement de test biologique qui puisse de façon fiable vérifier l'efficacité thérapeutique de ces anticoagulants oraux. En revanche, la plupart des tests de coagulation sont perturbés.

2.2. L'apixaban

L'apixaban (Eliquis®) est un inhibiteur spécifique, direct et **réversible** du facteur Xa.

Il est actif par voie orale, Sa biodisponibilité est de 60 %. Sa concentration plasmatique maximum est atteinte en 2 à 4 heures. Il n'y a pas d'interaction alimentaire. La demi-vie de l'apixaban est de 10 à 14 heures. Son élimination est rénale (25 %) et hépatique (55 %).

a. Indications et posologies

- Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou : La dose recommandée est de 2.5 mg deux fois/jour.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque : La dose recommandée est de 5mg deux fois/jour.

b. Contre indications, effets indésirables et surveillance biologique

Idem que Le rivaroxaban.

III. Inhibiteurs directs de la thrombine

Cette nouvelle classe thérapeutique s'avère très prometteuse en raison du rôle majeur de la thrombine dans la thrombogénèse. L'inhibition de la thrombine, dont le rôle est l'activation du fibrinogène en fibrine, empêche la formation du caillot.

Les antithrombines directes regroupent: l'hirudine (lépirudine, désirudine) et un dérivé (bilavirudine) ; des peptides de synthèse (argatroban et ximélagatran) et la dabigatran.

1. Hirudine

L'hirudine est un polypeptide initialement isolé des glandes salivaires de la sangsue médicinale. Elle est maintenant produite par biotechnologie et deux produits sont actuellement disponibles, la désirudine (Revasc®) et la lépirudine (Refludan®).

Leur mécanisme d'inhibition implique une fixation sur la thrombine suivie d'une **inhibition irréversible** de la thrombine. Il en résulte une neutralisation complète de tous les effets de la thrombine qui est associée à un potentiel antithrombotique puissant et à un risque hémorragique élevé.

Ces hirudines recombinantes, de structure identique à l'hirudine naturelle, sont éliminées par le rein et ont une demi-vie courte, 90 minutes pour la lépirudine et 180 minutes pour la désirudine.

1.1. Indications et posologie

Les propriétés des hirudines sont similaires mais leurs indications différentes :

- La désirudine est indiquée dans **la prévention des TVP** après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou du genou). La dose recommandée est de 15 mg deux fois par jour par voie sous-cutanée.

- La lépirudine est indiquée chez les patients adultes atteints de **TIH de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement anticoagulant** par voie parentérale. La posologie est de 0,4 mg/kg de poids corporel en bolus intraveineux, suivi de 0,15 mg/kg de poids corporel par heure en perfusion intraveineuse continue.

1.2. Effets secondaires

Il faut noter les exceptionnels chocs anaphylactiques rapportés après administration d'un bolus lors de la réintroduction du traitement.

En revanche, l'hirudine n'induit pas de thrombopénie immunoallergique et reste un des traitements de référence des thrombopénies induites par l'héparine.

1.3. Contre indications

L'administration est contre-indiquée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

1.4. La surveillance biologique

La surveillance biologique des traitements par la désirudine et la lépirudine repose sur le TCA. Néanmoins, il faut noter que des différences peuvent être observées pour le TCA en fonction du réactif utilisé et qu'un plateau est atteint aux concentrations élevées de désirudine, ce qui peut conduire à sous-estimer l'importance d'un surdosage éventuel.

L'utilisation du temps d'écarine en remplacement du TCA peut permettre d'éviter cet écueil. Bien que de réalisation simple, ce test n'est pour l'instant que peu diffusé. L'hirudine, comme les autres inhibiteurs de la thrombine, allonge également le TT et le TP.

2. Bivalirudine

La bivalirudine (Angiox®) est un peptide synthétique de structure analogue à l'hirudine inhibe **réversiblement** la thrombine et est éliminé par dégradation protéolytique, sans excrétion rénale ni biliaire.

Elle n'est active que par voie IV en perfusion. Elle est indiquée **chez les patients souffrant d'angor instable subissant une angioplastie coronaire transluminale percutanée, en association avec l'aspirine.**

Ces propriétés lui confèrent un risque hémorragique plus faible que l'hirudine et autorisent son utilisation chez les insuffisants rénaux. Une surveillance biologique par l'activated clotting time (ACT) est recommandée chez les patients insuffisants rénaux. Elle est contre-indiquée dans l'insuffisance rénale sévère.

3. Argatroban

L'argatroban (Novastan®) est un inhibiteur synthétique **direct, compétitif et réversible** de la thrombine, dérivé de la L-arginine. L'argatroban est capable d'inhiber à la fois la thrombine libre et liée au caillot. Sa demi-vie courte et à élimination exclusivement biliaire. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal. En revanche, la posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance hépatique.

L'utilisation de l'argatroban est indiquée dans **la prophylaxie ou le traitement de la TVP chez les patients atteints de TIH de type II.** Le suivi biologique repose sur le TCA ou, mieux, le temps d'écarine (ECT). Bien que le TP (INR), l'ACT et le TT soient modifiés par l'administration d'argatroban, les zones thérapeutiques n'ont pas été bien déterminées pour ces tests.

4. Mélagatran et ximélagatran

Le mélagatran et sa prodrogue le ximélagatran (Exanta®) sont des inhibiteurs directs, spécifiques, compétitifs et **réversible** de la thrombine. Le mélagatran est capable d'inhiber non seulement la thrombine libre circulante mais également celle liée à la fibrine à l'intérieur du caillot.

Le mélagatran a une demi-vie courte (2 h) après **administration sous-cutanée** et son absorption est insuffisante (1 %) pour un usage oral.

Ceci a conduit à l'élaboration **d'une prodrogue de synthèse, le ximélagatran**, active par **voie orale**. Après ingestion, le ximélagatran est rapidement absorbé sans interférence avec l'alimentation puis il est transformé dans le foie en son métabolite actif, **le mélagatran**. Il est ensuite éliminé par le rein avec une demi-vie courte (3 à 5 h). L'élimination rénale du ximélagatran doit conduire à une grande prudence chez les patients âgés et/ou aux fonctions rénales altérées. Contrairement aux AVK, le ximélagatran ne nécessite pas d'adaptation posologique, Il est administré à **doses fixes** deux fois par jour.

Les études ont démontré que le mélagatran est **efficace dans la prévention de la TVP postopératoire en chirurgie orthopédique** (prothèse totale de hanche et du genou) que cette efficacité est plus grande par rapport à la daltéparine et à l'énoxaparine dans cette indication. Les études ont démontré aussi **l'efficacité du mélagatran associé à l'aspirine, dans l'IDM avec ou sans décalage du segment ST**.

Le mélagatran présente **une activité anticoagulante prédictible et stable**, ce qui permet de ne pas avoir recours à une surveillance de la coagulation des patients traités.

Ainsi, le ximélagatran pourrait représenter l'anticoagulant idéal : l'utilisation d'une dose standard fixe et une stabilité d'action, mais la découverte chez 6 % des patients d'une élévation inexpliquée et retardée des transaminases, survenant 6 semaines à 3 mois après l'initiation du traitement, a considérablement freiné sa diffusion. Cette augmentation est en général asymptomatique et réversible à l'arrêt du traitement sans altération résiduelle de la fonction hépatique.

Le ximélagatran a été retiré du marché pharmaceutique en raison de sa toxicité hépatique.

5. Dabigatran

Le dabigatran etexilate (Pradaxa®) est la prodrogue du dabigatran, il appartient à la même famille que le ximélagatran. C'est un inhibiteur **direct puissant, compétitif et réversible** de la thrombine, Il inhibe la thrombine libre ainsi que la thrombine liée à la fibrine.

Le dabigatran etexilate est actif par voie orale. Après son administration orale, il est rapidement absorbé et converti en dabigatran. Le pic sanguin est obtenu 1 à 2 h après l'administration. La demi-vie est de 13 h. La majeure partie du produit est éliminée inchangée par le rein (contre indication dans l'insuffisance rénale sévère). La biodisponibilité est faible puisqu'elle est de 6,5 %.

En ce qui concerne son activité biologique, un allongement du TQ, du TCA, du temps d'écarine et une diminution de la génération de thrombine sont retrouvés avec une relation concentration-activité satisfaisante.

5.1. Indication et posologies

- Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou :

La dose recommandée est de 220 mg/jour (2 gélules de 110 mg) en une prise, la dose est réduite de moitié pour **la première administration** : l'instauration avec 110 mg, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale.

En cas d'âge \geq 75 ans, de clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/minute ou d'association avec le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine ; la dose est réduite à 150mg/j (2 gélules de 75 mg) en une prise.

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire : La dose recommandée est de 150 mg deux fois/jour au long cours. En cas d'âge \geq 80 ans ou d'association au vérapamil : 110 mg deux fois/jour.

5.2. Effets indésirables et complications

Idem que Le rivaroxaban.

5.3. Contre indications

Idem que Le rivaroxaban, en plus de :

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30ml/minute).
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone.
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

5.4. Surveillance biologique

Idem que Le rivaroxaban.

Evaluation : QCM à choix unique et à choix multiples

1. L'hémostase est l'ensemble des phénomènes qui permettent de:
 - A. Lutter contre les hémorragies et les thromboses.
 - B. Lutter contre les hémorragies et favoriser les thromboses.
 - C. Lutter contre les thromboses et favoriser les hémorragies.
 - D. Favoriser les thromboses et les hémorragies.
 - E. Arrêter les saignements et maintenir le sang à l'état fluide dans les vaisseaux.
2. Quels sont les acteurs de l'hémostase primaire ?
 - A. Les plaquettes.
 - B. La paroi vasculaire.
 - C. Les globules rouges.
 - D. Le facteur de Willebrand.
 - E. Le fibrinogène.
3. Quels facteurs sont vitamino-K dépendants ?
 - A. II, VII, IX, X.
 - B. Protéine C.
 - C. II, VII, XI, X.
 - D. Protéine S.
 - E. II, VIII, IX, X.
4. Les activateurs de la fibrinolyse sont :
 - A. L'urokinase.
 - B. α 2-antiplasmine.
 - C. α 2-macroglobuline.
 - D. L'activateur tissulaire du plasminogène.
 - E. L'acide tranéxamique.

5. Devant un malade suspect de trouble de l'hémostase, l'interrogatoire :
 - A. N'est pas obligatoire avant de demander un bilan d'hémostase.
 - B. Doit préciser les circonstances de survenue.
 - C. Les antécédents familiaux de syndrome hémorragique doit être recherchés.
 - D. Ne permet pas d'orienter le diagnostic.
 - E. Doit être suivi d'un examen clinique soigneux.
6. Parmi ces propositions concernant les tests d'hémostase, la (les) quelle (s) est (sont) exacte (s) ?
 - A. Les épreuves globales de dépistage sont utilisées en première ligne.
 - B. Les analyses spécifiques appropriées sont utilisées en première ligne.
 - C. La sensibilité des épreuves globales de dépistage aux divers déficits est limitée.
 - D. Les épreuves globales de dépistage sont capables de détecter tous les déficits rares.
 - E. Le temps de saignement fait partie des analyses spécifiques appropriées.
7. Parmi ces propositions quelles sont les conditions du prélèvement qui doivent être respecté pour optimiser la qualité de prélèvement ?
 - A. Le prélèvement doit être effectué après un exercice physique.
 - B. Le prélèvement doit être effectué le matin à jeun après repos.
 - C. L'anticoagulant de choix est le citrate de sodium.
 - D. Le meilleur prélèvement se fait sous garrot serré.
 - E. Le tube utilisé pour les tests d'hémostase sera sous vide, stériles, en verre siliconé.
8. Quels sont les tests qui permettent l'exploration de l'hémostase primaire ?
 - A. Temps céphaline + activateur.
 - B. Temps de saignement.
 - C. Le dosage de l'activité vWF.
 - D. Temps d'occlusion plaquettaire.
 - E. La numération plaquettaire.

9. Parmi ces facteurs quel(s) est (sont) le(s) facteur(s) exploré(s) par le TP?
- A. kininogène de haut poids moléculaire.
 - B. VII.
 - C. XI.
 - D. IX.
 - E. VIII.
10. Quels sont les examens qui permettent d'explorer la fibrinolyse ?
- A. Temps de lyse des euglobulines.
 - B. Temps d'occlusion plaquettaire.
 - C. La numération plaquettaire.
 - D. Dosage de fibrinogène.
 - E. L'étude de l'adhésion plaquettaire.
11. Le bilan d'hémostase « standard » pré-opératoire, classiquement prescrit en première intention, comprend :
- A. La numération plaquettaire.
 - B. Dosage de VWF.
 - C. Temps céphaline + activateur.
 - D. Temps de quick.
 - E. Temps de saignement.
12. Quelles sont les indications d'un bilan de thrombophilie (prédisposition aux thromboses) ?
- A. Thromboses chez un patient >60 ans.
 - B. Thrombose « insolite » ou sans facteur de risque.
 - C. Thrombose artérielle avec présence des facteurs de risques cardiovasculaires.
 - D. Absence d'antécédents familiaux de thrombose.
 - E. Récidive de la thrombose.

13. Quels arguments cliniques sont en faveur d'un purpura vasculaire ?
- A. Présentation déclive.
 - B. Pas de prédominance déclive.
 - C. Augmenté par l'orthostatisme prolongé.
 - D. Pas d'atteinte des muqueuses.
 - E. Aspect volontiers nodulaire et nécrotique.
14. Quels sont les arguments cliniques de gravité dans une thrombopénie ?
- A. Troubles de conscience.
 - B. Hémorragies au fond d'œil.
 - C. La présence des pétéchies de petites tailles.
 - D. Bulles hémorragiques buccales.
 - E. La présence d'un purpura cutanéomuqueux extensif.
15. L'allongement du TS (méthode d'IVY) est considéré comme significatif au delà de :
- A. 30 minutes.
 - B. 15 minutes.
 - C. 5 minutes.
 - D. 10 minutes.
 - E. 20 minutes.
16. Dans quelles circonstances peut-on avoir un syndrome hémorragique, un TCA allongé et un TP normal ?
- A. Hémophilie A.
 - B. Hémophilie B.
 - C. Déficit en XI.
 - D. Déficit en VII.
 - E. La présence d'ACC anti-facteur VIII.

17. Dans quelles circonstances peut-on avoir un TP effondré et un TCA allongé ?
- A. Déficits en I, II, V, X isolés.
 - B. CIVD.
 - C. Carence en vitamine K.
 - D. Insuffisance hépatique.
 - E. Déficit isolé en VII.
18. Parmi ces étiologies qui sont ceux qui peuvent être responsable d'une thrombopénie centrale ?
- A. Aplasie médullaire.
 - B. CIVD.
 - C. Leucémie aigue.
 - D. Carence en vitamine B12 et folates.
 - E. Purpura thrombopénique immunologique (PTI).
19. Quelles sont les étiologies de thrombopénies par consommation ?
- A. CIVD.
 - B. Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).
 - C. Hémangiome géant.
 - D. Purpura thrombopénique immunologique (PTI).
 - E. Hypersplénisme.
20. Quels éléments sont en défaveur du PTI ?
- A. La splénomégalie.
 - B. Pétéchies et ecchymoses.
 - C. Les schizocytes.
 - D. Plaquettes géantes, agrégats plaquettaires.
 - E. Hyperleucocytoses, neutropénie.

21. Le purpura rhumatoïde :
- A. Est la vascularite la plus fréquente de l'enfant et l'adolescent.
 - B. Se caractérise par un purpura vasculaire prédomine au niveau des membres supérieurs.
 - C. Le diagnostic est porté à l'examen anatomopathologique.
 - D. Le diagnostic est porté l'élévation des immunoglobulines A (IgA) sériques.
 - E. On observe classiquement la triade : purpura vasculaire- arthralgies – douleurs abdominales.
22. La microangiopathie thrombotique :
- A. Est due à une augmentation de l'activité d'ADAMTS13.
 - B. Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes.
 - C. Le test de Coombs est positif.
 - D. Le bilan d'hémostase est normal.
 - E. Est une urgence diagnostique et thérapeutique.
23. Parmi ces propositions concernant le syndrome de coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), la (les) quelle (s) est (sont) exacte (s) ?
- A. Le TCA, TQ et TS sont allongés.
 - B. La fibrinopénie est pathognomonique d'une CIVD.
 - C. La CIVD peut compliquer une chirurgie lourde.
 - D. La CIVD peut compliquer un cancer métastaté.
 - E. La CIVD s'accompagne toujours d'un syndrome hémorragique gravissime.
24. Parmi ces thrombopathies qui ceux qui font suite à des anomalies des glycoprotéines de membranes ?
- A. La maladie de Bernard-Soulier.
 - B. La maladie des plaquettes grises.
 - C. Le syndrome de Wiskott- Aldrich.
 - D. La maladie du pool vide.
 - E. La thrombasthénie de Glanzmann.

25. La maladie de willebrand :
- A. Est une maladie à transmission autosomique dominante.
 - B. Touche surtout les garçons.
 - C. Se caractérise par un TS allongé, un TCA allongé et un TQ normal.
 - D. Se caractérise par un TS normal, un TCA allongé et un TQ normal.
 - E. Le dosage immunologique du vWF est normal.
26. En cas d'hémophilie A :
- A. Le TCA est allongé.
 - B. Le TS est allongé.
 - C. Le TQ est allongé.
 - D. Le TS est normal.
 - E. Le TQ est normal.
27. Quels facteurs de la coagulation ne sont, en cas de déficit complet, jamais associés à des troubles hémorragiques ?
- A. XII.
 - B. Prékallicréine.
 - C. V.
 - D. XII.
 - E. Kininogène de haut poids moléculaire.
28. L'afibrinogénémie congénitale :
- A. Une maladie génétique à transmission autosomique dominante.
 - B. Se caractérise par un déficit quantitatif complet en fibrinogène.
 - C. Elle expose à des hémorragies sévères, spontanées ou traumatiques.
 - D. Est évoqué devant un allongement isolé du TCA.
 - E. Le fibrinogène est détectable quelle que soit la méthode (chronométrie, immunologie).

29. L'hémophilie acquise :
- A. Est une maladie fréquente.
 - B. Survient surtout chez les femmes quelque soit l'âge.
 - C. Survient chez le sujet après 50 ans, aussi bien chez l'homme que chez la femme.
 - D. Est idiopathique dans 5% des cas.
 - E. Peut être associé à une maladie auto-immune.
30. Parmi ces propositions concernant Les lupus anticoagulants, une ou plusieurs est (sont) exacte (s) : la (les) quelle (s) ?
- A. Sont spécifique du lupus érythémateux disséminé.
 - B. Peuvent être observés au cours des maladies infectieuses.
 - C. Leur diagnostic biologique se fait par des méthodes immunologiques de type ELISA.
 - D. Leur présence persistante associé à des manifestations thrombotiques définissent le syndrome des antiphospholipides.
 - E. Ne sont détectés que dans un contexte pathologique.
31. Parmi ces propositions concernant les étiologies de la fibrinogénolyse primitive, une ou plusieurs est (sont) exacte (s) : la (les) quelle (s) ?
- A. Morsure de serpent.
 - B. Cirrhose hépatique.
 - C. Cancer du foie.
 - D. Choc anaphylactique grave.
 - E. Embolie amniotique.
32. Triade de Virchow :
- A. Est constitué de trois éléments : lésion pariétale, stase veineuse et hypocoagulabilité.
 - B. Est constitué de trois éléments : lésion pariétale, stase veineuse et hypercoagulabilité.
 - C. La stase veineuse est le facteur prédominant de la formation des thromboses veineuses.
 - D. L'hypercoagulabilité est toujours liée à une thrombophilie héréditaire.
 - E. La stase veineuse favorise l'extension d'un microthrombus.

33. Devant un patient ayant présenté des thromboses veineuses à répétition. Parmi les anomalies de l'hémostase suivantes. La ou lesquelles auraient pu favoriser ce thromboses ?
- A. Un déficit majeur en fibrinogène.
 - B. Un déficit en antithrombine.
 - C. Un déficit en protéine S.
 - D. Déficit en C-réactive-protéine.
 - E. Présence d'un inhibiteur antiphospholipide.
34. Les thrombocytoses secondaires peuvent être liées à :
- A. La thrombocytémie essentielle.
 - B. La polyglobulie de Vaquez.
 - C. La myélofibrose primitive.
 - D. Un syndrome myélodysplasique.
 - E. Une carence martiale.
35. Le syndrome des antiphospholipides :
- A. Est toujours secondaire.
 - B. Se définit par la présence isolée des anticorps antiphospholipides.
 - C. Se définit par l'association des manifestations thrombotiques à la présence persistante des anticorps antiphospholipides.
 - D. Se définit par l'association des pertes fœtales répétées à la présence persistante des anticorps antiphospholipides.
 - E. SAPL secondaire est associé au lupus érythémateux systémique dans la plupart des cas.
36. Quelles sont les propositions justes concernant l'hémostase au cours de la grossesse ?
- A. La grossesse peut être associée à une diminution modérée du taux des plaquettes.
 - B. Les facteurs de coagulation sont diminués au cours de la grossesse.
 - C. Le taux de protéine S diminue dès la 10e SA de façon importante.
 - D. Le taux de protéine C diminue dès la 10e SA de façon importante.
 - E. Le taux de plasminogène augmente durant la grossesse.

37. L'hémostase néonatale se caractérise par :
- A. Le nombre de plaquettes inférieur à celui de l'adulte.
 - B. Les plaquettes sont hypo-réactives à la naissance.
 - C. Le taux des facteurs vitamine K-dépendants atteignant des valeurs comprises entre 30 et 50 % à la naissance.
 - D. Les facteurs V et VIII sont très bas à la naissance.
 - E. Le taux de plasminogène est proche de 50 % à la naissance.
38. L'insuffisance hépatocellulaire sévère s'accompagne habituellement d'un défaut de synthèse d'une ou plusieurs protéines de coagulation. La (les) quelle (s) ?
- A. Le facteur VII.
 - B. Le facteur IX.
 - C. L'antithrombine.
 - D. La protéine C.
 - E. La protéine S.
39. Quels les anomalies d'hémostase qui sont observées au cours du syndrome néphrotique ?
- A. Thrombopénie.
 - B. Hyperplaquettose.
 - C. La synthèse de facteur VIII diminue.
 - D. La synthèse de facteur V augmente.
 - E. La synthèse de fibrinogène augmente.
40. Concernant les antiagrégants plaquettaires :
- A. L'aspirine est un inhibiteur réversible de la Cox1.
 - B. Le ticagrelor a un effet antiplaquettaire plus puissant et plus rapide que le clopidogrel.
 - C. Le clopidogrel est indiqué en prévention secondaire de la thrombose artérielle.
 - D. La dose de charge de l'aspirine pour les SCA est : 75 mg/j.
 - E. L'aspirine est contre indiqué en cas insuffisance hépatique sévère.

41. L' HBPM :
- A. Est un inhibiteur compétitif de la vitamine K.
 - B. Peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère.
 - C. Possède une activité essentiellement anti-Xa.
 - D. Indiquer dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux.
 - E. La surveillance de la numération plaquettaire est indispensable au cours du traitement par les HBPM.
42. La thrombopénie induite par l'héparine est :
- A. D'apparition plus tardive.
 - B. D'origine non immune.
 - C. Habituellement asymptomatique.
 - D. Caractérisée par une réduction de plus de 30 % à 50 % de la numération plaquettaire initiale.
 - E. Impose l'arrêt immédiat de l'héparine.
43. Les antivitamines k :
- A. Sont des anticoagulants actifs par voie orale.
 - B. Ne nécessitent pas une surveillance biologique.
 - C. Nécessitent une surveillance biologique par l'INR.
 - D. Alimentation riche en vitamine K diminue leur action.
 - E. Peuvent être responsable des accidents hémorragiques.
44. Les thrombolytiques:
- A. Sont des activateurs de plasminogène.
 - B. La streptokinase est spécifique de la fibrine.
 - C. Sont indiqués dans le traitement de l'IDM à la phase aigue.
 - D. Sont Indiqués dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux.
 - E. L'acide tranexamique est un antidote des thrombolytiques.

45. Quels facteurs de la coagulation sont disponibles en produits recombinants ?
- A. VII activé.
 - B. I.
 - C. XIII.
 - D. VIII.
 - E. IX.
46. Le traitement d'urgence d'un syndrome hémorragique sévère lié à un surdosage en un antagoniste de la vitamine K doit faire appel à l'administration de :
- A. Concentrés de facteur VIII.
 - B. PPSB.
 - C. Vitamine K1.
 - D. Concentrés plaquettaires.
 - E. Concentrés d'antithrombine.
47. Les inhibiteurs directs de la thrombine sont :
- A. Bivalirudine.
 - B. L' hirudine.
 - C. Le rivaroxaban.
 - D. L'apixaban.
 - E. Le dabigatran.

• Corrigé des QCM à choix unique et à choix multiples :

1. A-E	13. A-C-D-E	25. A-C	37. B-C-E
2. A-B-D-E	14. A-B-C-E	26. A-D-E	38. A-B-C-D-E
3. A-B-D	15. D	27. A-B-E	39. B-D-E
4. A-D	16. A-B-C-E	28. B-C	40. B-C-E
5. B-C-E	17. A-B-C-D	29. C-E	41. C-D-E
6. A-C	18. A-C-D	30. B-D	42. A-D-E
7. B-C-E	19. A-B-C	31. A-B-C-D-E	43. A-C-D-E
8. B-C-D-E	20. A-C-D-E	32. B-C-E	44. A-C-E
9. B	21. A-C-E	33. B-C-E	45. A-D-E
10. A-D	22. B-D-E	34. E	46. B-C
11. A-C-D	23. A-C-D	35. C-D-E	47. A-B-E
12. B-E	24. A-E	36. A-C-E	

Evaluation : QROC

- Question 1** : Dans quelles circonstances peut-on avoir un TP effondré et un TCA normal ?
- Question 2** : Quelle pathologie peut donner un TP normal, un TS allongé, un TCA allongé et un syndrome hémorragique ? Comment en faire le diagnostic ? Pourquoi le TCA est allongé ?
- Question 3** : Définir une thrombopénie
- Question 4** : Comment éliminer les fausses thrombopénies ?
- Question 5** : Quel est le mode de transmission de l'hémophilie ?
- Question 6** : Quel déficit définit l'hémophilie A ? L'hémophilie B ?
- Question 7** : Quel est le bilan à demander en premier intention devant une suspicion de thrombophilie ?
- Question 8** : Quels sont les indications de l'HNF ?
- Question 9** : Quels sont les signes évocateurs d'une thrombose veineuse ?
- Question 10** : Quels sont les deux principaux examens complémentaires demandés devant une suspicion de thrombose veineuse ?
- Question 11** : Un nouveau né 7 jours présente un syndrome hémorragique grave. Au bilan d'hémostase : plaquettes : 400 000/mm³ ; TP : 80% ; TCA : 32 sec (témoin : 31 sec) ; TS : 5 min (méthode d'Ivy), fibrinogène : 3.4g/l. Quel diagnostic évoquez-vous ?
- Question 12** : Quels sont les syndromes myéloprolifératifs responsables de la thrombocytoses ?
- Question 13** : Quels facteurs sont explorés par le TCA ?
- Question 14** : Définir un purpura
- Question 15** : Quels sont les deux grands mécanismes du purpura hématologique ?

• **Corrigé des QROC:**

- Question 1** : Déficit en VII (acquis ou congénital).
- Question 2** : Maladie de willebrand / Activité diminuée du willebrand (activité cofacteur de la ristocétine) / Baisse du VIII (le VWF protège le VIII de sa dégradation).
- Question 3** : Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 000/mm³.
- Question 4** : Frottis sanguin: recherche d'amas ; NFS sur citrate.
- Question 5** : Récessif lié à l'X.
- Question 6** : Déficit en VIII–hémophilie A ; Déficit e IX–hémophilie B.
- Question 7** : NFS–plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, TT ,recherche de déficit en antithrombine (AT), recherche de déficit en protéine C (PC), recherche de déficit en protéine S (PS), recherche de résistance à la protéine C activée (RPCa) et recherche de la mutation du facteur V Leiden , recherche de mutation G20210A du facteur II, recherche des anticorps antiphospholipides (SAPL).
- Question 8** : la prévention des accidents thromboemboliques artériels et veineux ; traitement des maladies thromboemboliques veineuses : thromboses veineuses profondes, embolie pulmonaire ; traitement des thromboses artérielles extra–cérébrales (non coronaire) ; la valve mécanique après implantation ou en relais des AVK ; la fibrillation atriale.
- Question 9** : Une douleur du mollet ; un œdème, souvent tardif, typiquement ferme, prenant mal le godet ; une augmentation de la chaleur locale et un léger érythème ; des signes d'EP: dyspnée, douleur thoracique, malaise, palpitations, tachycardie, hémoptysie, etc.
- Question 10** : Le dosage des D–dimères ; l'échographie–Doppler veineuse.
- Question 11** : Déficit en facteur XIII.

- Question 12** : Thrombocytémie essentielle (TE) ; polyglobulie de Vaquez (PV) ; leucémie myéloïde chronique (LMC) ; myélofibrose primitive (MFP).
- Question 13** : I, II, V, VIII, IX, XI, XII, prékallitréine, kininogène de haut poids moléculaire.
- Question 14** : Le purpura est défini par une rougeur de la peau ou des muqueuses ne disparaissant pas à la vitropression. Il est secondaire à l'extravasation des globules rouges hors des vaisseaux dans la peau ou les muqueuses.
- Question 15** : Thrombopénie et thrombopathie.

Evaluation : cas cliniques corrigés

- Cas clinique 1 :

Patiente de 25 ans, consulte pour l'apparition de pétéchies localisées aux membres inférieurs et d'ecchymoses spontanées. Cette patiente ne prend aucun traitement médicamenteux, hormis une contraception par oestroprogestatifs. L'examen clinique de cette personne en bon état général est normal, en dehors de la constatation d'éléments purpuriques. L'hémogramme pratiqué révèle : Hb : 13g/dl, VGM : 88fl, GB : 7000/mm³, PNN : 68%, Lc : 28%, Monocytes : 4%, Pq : 10000/mm³. Le fond d'œil est normal.

- a- quels arguments de cette observation vous paraissent favorables au diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique ?
- b- Quels examens demandez-vous pour appuyer votre diagnostic ? Quels résultats en attendez-vous ?
- c- Citez, avec leurs résultats, les principaux examens à visée étiologique qui doivent être réalisés dans le cadre d'un PTI.
- d- Le bilan étiologique s'est avéré négatif. Citez le traitement qu'il est possible d'utiliser en première intention dans ce contexte et les modalités d'application.
- e- Après une efficacité partielle du traitement initial, une aggravation, de la thrombopénie est observée à la 6^e semaine (15000/mm³). Indiquez les conduites envisageables dans les 6 mois qui vont suivre.

➤ Solution :

- a- thrombopénie isolée. Le terrain (femme jeune). La normalité de l'examen clinique.
- b- Le myélogramme : on s'attend à trouver de nombreux mégacaryocytes, témoins du caractère périphérique de la thrombopénie. Un bilan d'hémostase à la recherche d'une CIVD (TQ, fibrinogène, D-dimères) sera normal.

- c- Sérologies virales négatives (VIH, hépatite B et C). Bilan d'auto-immunité négatif.
- d- Hospitalisation. Corticothérapie à fortes doses (1 mg/Kg/j) au début (1 mois) puis diminuer progressivement. Régime désodé, hyperprotidique. Supplémentation potassique. Surveillance : fond d'œil et NFS réguliers, TA, glycémie, poids.
- e- A la 6^e semaine, les doses de corticoïdes ont été probablement diminuées. Il faut donc reprendre la dose initiale de corticoïdes puis reprendre une décroissance plus lente. En cas d'échec, envisager un traitement de 2^e ligne.

- **Cas clinique 2 :**

Un homme de 80 ans, se présente en consultation pour ecchymoses larges secondaires à des traumatismes minimes, gingivorragies et hématomes aux points d'injection musculaire. Il présente une pollakiurie, une augmentation du volume de la prostate et un amaigrissement de 3Kg. Le diagnostic de cancer de la prostate a été affirmé chez lui. Le bilan biologique objective un TP à 40%, TCA à 70 s (témoin : 33s), fibrinogène à 0,3g/l, PDF à 80µg/ml, plaquettes à 50000/mm³, Hémoglobine à 12g/dl et globules blancs à 12000/mm³.

- a- quel est le diagnostic le plus probable devant ces anomalies de l'hémostase ?
- b- quel est le mécanisme le plus probable susceptible d'expliquer l'anomalie de la coagulation présentée chez ce malade ?
- c- avant un prélèvement biopsique à visée diagnostique, quelle prescription de substitut faites-vous pour préparer le geste ?

➤ **Solution :**

- a- une CIVD probablement secondaire au cancer prostatique.
- b- activation directe de la coagulation par des cellules cancéreuses.
- c- plasma frais congelé+fibrinogène.

- **Cas clinique 3 :**

Enfant de 18 mois, est hospitalisé en pédiatrie pour un volumineux hématome frontal consécutif à une chute. C'est un deuxième enfant. Il a une sœur âgée de 3 ans. Il est né à terme, sans problème obstétrical, ni néonatal, et son développement staturo-pondéral et psychomoteur a été normal.

On a cependant noté chez lui, très tôt, l'apparition fréquente d'ecchymoses ou d'hématomes provoqués par des traumatismes souvent minimes, et cette tendance s'aggrave depuis les premiers pas. L'enquête génétique ne permet de découvrir aucune prédisposition familiale hémorragique.

L'hémogramme est normal. Un bilan d'hémostase a donné les résultats suivants : temps de saignement à 4 minutes. Temps de Quick : 88%. TCA : 98 secondes (Témoin : 35 secondes).

- a- Quel est le diagnostic le plus probable ?
- b- Quel bilan faut-il demander pour le confirmer ?
- c- Cette localisation de la maladie est-elle considérée comme dangereuse ?
- d- Quel traitement proposez-vous au malade ?
- e- Quel est le risque chez ce malade s'il prend le traitement prescrit pendant une longue durée ?

➤ **Solution :**

- a- Hémophilie.
- b- Dosage des facteurs VIII et IX. .
- c- Oui.
- d- Perfusion de facteurs antihémophiliques.
- e- Développer un anticoagulant circulant.

- **Cas clinique 4 :**

A l'occasion de ses premières règles, une fille de 13 ans, présente des ménorragies profuses. Elle est hospitalisée dans un état d'anémie sévère. L'examen clinique montre une pâleur impressionnante, une tachycardie régulière, sans organomégalie. L'auscultation pulmonaire est normale.

L'hémogramme montre : Hb : 5g/dl, VGM : 98fl, CCMH : 32%, GB : 11000/mm³, PNN : 80%, plaquettes : 350000/mm³. Test de Coombs négatif. Temps de saignement : 12 minutes (normal inférieur à 5 min), TCK : 65s (T : 34s), TP : 100%, fibrinogène : 4g/l.

- a- Interpréter l'hémogramme et le bilan d'hémostase.
- b- Quel est le diagnostic le plus probable ?
- c- Quels examens de première intention permettent de le confirmer ?
- d- Quel traitement proposez-vous à cette malade devant cette situation urgente ?

➤ **Solution :**

- a- Anémie normochrome normocytaire, hyperleucocytose discrète, allongement du temps de saignement, allongement du TCA.
- b- Maladie de Willebrand.
- c- Dosage du facteur VIII, dosage du facteur de Willebrand, dosage du cofacteur à la ristocétine.
- d- Supplémentation en concentrés de facteur de Willebrand.

- **Cas clinique 6 :**

Patiente âgée de 24 ans ayant des antécédents de thromboses veineuses profondes spontanées et récidivantes sous traitement anticoagulant, de siège variable, admise au service de médecine interne pour orthopnée et douleur de l'hypocondre droit.

L'examen clinique avait objectivé un livédo étendu aux membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale, un syndrome d'épanchement pleural bilatéral, une ascite avec œdème des deux membres inférieurs à prédominance à droite.

Un bilan biologique avait objectivé une légère perturbation de la fonction hépatique, avec GOT à deux fois la normale et les GPT à 2,5 la normale, le TP et le TCA étaient normaux. Le bilan rénal était normal. Le diagnostic d'une hépatopathie en décompensation était retenu.

Le scanner couplé à l'écho-Doppler avait montré une thrombose de la veine cave inférieure et de l'artère pulmonaire.

a- Quel bilan il faut demander ?

b- Pourquoi ?

c- Le bilan demandé a objectivé : la présence des anticorps antiphospholipides selon la technique *enzymoimmunoassay* (EIA) (AC anti-2 GPI fortement positifs successivement à des taux supérieurs à 42 et 47 UGPL à deux reprises et à 12 semaines d'intervalle).

Le reste de bilan est négatifs. A partir de ces résultats qu'il est le diagnostic en cause ?

d- Quel traitement on doit administrer à la patiente ?


➤ **Solution :**

a- Bilan de thrombophilie : NFS-plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, TT, recherche de déficit en antithrombine, recherche de déficit en Protéine C, recherche de déficit en Protéine S, recherche de résistance à la Protéine C activée et recherche de la mutation du facteur V Leiden, recherche de Mutation G20210A du facteur II , recherche des Anticorps antiphospholipides.


b- Devant : l'âge jeune (24 ans), antécédents de thromboses veineuses profondes spontanées et récidivantes, le caractère insolite de la thrombose (thrombose de la veine cave inférieure et de l'artère pulmonaire).

c- Syndrome des antiphospholipides.

d- Le traitement à base d'antalgiques et d'anticoagulants (HBPM ou HNF).



CONCLUSION



Ce guide est élaboré dans la perspective de concéder à l'étudiant en médecine un document qui va lui faciliter la compréhension de l'hémostase qui fait souvent peur par sa complexité et lui apporter les informations utiles sur les déficiences de l'hémostase, ainsi que les principes de traitement, en passant par la clinique et le diagnostic.

Nous espérons que ce livre va pouvoir répondre aux attentes des étudiants en médecine et qu'ils puissent y trouver une source de données leur permettant d'enrichir davantage leurs connaissances pré-cliniques ainsi que leurs compétences cliniques au cours des stages hospitaliers.



RÉSUMÉS



Résumé

Notre travail a consisté en l'élaboration d'un guide d'hémostase destiné à l'étudiant en médecine.

À travers ce guide, nous essayons d'apporter à l'étudiant l'information essentielle en hémostase, qui lui sera utile et bénéfique au cours de ses études médicales.

Le guide aborde de manière simplifiée les chapitres suivants : les bases physiologiques de l'hémostase, les méthodes d'exploration de l'hémostase. En outre, le guide met l'accent sur les principales pathologies de l'hémostase aussi bien hémorragiques que thrombosantes ; il expose également les modalités thérapeutiques utilisées sans oublier les orientations diagnostiques pour un meilleur apprentissage.

Le tout est illustré par un ensemble de schémas, figures, tableaux et arbres décisionnels.

A la fin de ce guide, nous avons mis une série de cas cliniques, de QROC et de QCM servant à l'auto-évaluation des connaissances et pouvant éventuellement servir d'instrument d'entraînement aux questions d'examen.

Summary

Our work consisted of the development of a hemostasis guide for the medical student.

Through this guide, we try to provide the student with essential information on hemostasis, which will be useful and beneficial to him during his medical studies.

The guide covers in a simplified way the following chapters: the physiological bases of hemostasis, the methods of exploration of hemostasis. In addition, the guide focuses on the main pathologies of hemostasis, both hemorrhagic and thrombotic; it also exposes the therapeutic modalities used without forgetting the diagnostic guidelines for a better learning.

Everything is illustrated by a set of diagrams, figures, tables and decision trees.

At the end of this guide, we have put together a series of clinical cases, QROCs and MCQs for self-assessment of knowledge that can be used as a training tool for exam questions.

ملخص

الهدف من عملنا هو إنجاز كتاب دليل الإرقاء موجه لفائدة طلبة الطب.

من خلال هذا الدليل ، نحاول تزويد الطالب بمعلومات أساسية عن الإرقاء ، والتي ستكون مفيدة له خلال

دراساته الطبية.

يغطي الدليل بطريقة مبسطة الفصول التالية: الأسس الفيزيولوجية للإرقاء ، طرق استكشاف الإرقاء .

علاوة على ذلك، يركز الدليل على أبرز اضطرابات الإرقاء الدموي بما في ذلك الأمراض النزفية و كذا

الإعتلالات المؤدية إلى ارتفاع قابلية تخثر الدم داخل الأوعية مما يؤدي إلى انسدادها. كما يعرض الطرق

المعتمدة في علاجها دون نسيان الإرشادات التشخيصية من أجل تعلم أفضل.

لقد تم تقديم محتوى هذا الدليل اعتمادا على جملة من الصور و الجداول بالإضافة إلى مخططات توضيحية

على شكل أشجار قرار.

في نهاية هذا الدليل ، قمنا بتجميع سلسلة من الحالات السريرية ، أسئلة قصيرة الإجابة و الأسئلة متعددة

الخيارات من أجل التقييم الذاتي للمعرفة و التي يمكن استخدامها كأداة تدريب لأسئلة الامتحان.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Hémorragies et thromboses : du diagnostic aux traitements**
Samama MM et collaborateurs
Édition Masson ; 2011.
2. **Hémostase : de la physiologie à la pathologie**
Mhamed Harif
2006.
3. **Les référentiels des collèges- hématologie**
Société française d'hématologie
Édition Masson ; 2014.
4. **Abrégés hématologie et transfusion**
Lévy J. P / Varet B /Clauvel J. P / Lefrère F /Bezeaud A / Guillin M. C
Édition Masson ; 2001.
5. **Du symptôme à la prescription en médecine générale**
Olivier Blétry / Ibrahim Marroun
Édition Masson ; 2014.
6. **Cahiers des ECN : hématologie**
Karlin L / Coman T
Édition Masson ; 2009.
7. **L'ECN en fiches : hématologie**
Emmanuel Bachy / Rach Houot
Édition Ellipse ; 2015.
8. **Hématologie clinique et biologique**
Gérard Sébahoun
Édition Arnette ; 2003.
9. **Aide-mémoire d'hémostase**
Michèle Gouault-Heilmann
Édition Médecine-Sciences Flammarion ; 1999.
10. **Abrégé-Cardiologie**
Collège National des Enseignants de Cardiologie et de la Société Française de Cardiologie
Édition Masson ; 2010.

11. **Les référentiels des collèges–cardiologie**
Collège national des enseignants de cardiologie et de la Société française de cardiologie
Édition Masson ; 2015.
12. **Hématologie et transfusion**
François lefrère
Édition De Boeck ; 2011.
13. **New fundamentals in hemostasis**
Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH
Physiol Rev 2013; 93 (1):327–358.
14. **Thrombus formation in vivo**
Furie B, Furie BC
J Clin Invest 2005; 115 (12):3355–3362.
15. **Approach to the diagnosis and management of common bleeding disorders**
Rydz N, James PD.
Semin thromb Hemost 2012; 38 (7):711–719.
16. **Physiologie de l'hémostase primaire**
Belluci S
EMC–Hématologie 13–019–A–05, 2002, 9p.
17. **Exploration de l'hémostase primaire**
Huisse MG, Faille D, Ajzenberg N
EMC–Hématologie 2015 ; 10 (1) :1–7.
18. **Récepteurs et mécanismes d'activation plaquettaire**
Bachelot C, Falet H, rendu F
Sang Thromb Vaiss 1995 ; 7 :39–44.
19. **Mechanism of platelet aggregation**
Savage B, Cattaneo M, Ruggeri Z.
Curr Opin Hematol 2001; 8:270–276.
20. **Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle**
Tie JK, Stafford DW
J thromb Haemost 2016 (2):236–247.

21. **Exploration de la coagulation**
Frère C, Aillaud MF, Alessi MC
EMC-Hématologie 2017 (2) :1-6.
22. **Physiologie de la coagulation**
Beazeaud A, Guillin MC
EMC-Hématologie 2011; P: 1-7.
23. **Biological variation in tests of hemostasis**
Banfi G, Del Fabbro M
Semin Thromb Hemost 2008 (7): 635-641.
24. **The multi-functional serpin, protein C inhibitor: beyond thrombosis and hemostasis**
Suzuki K
J Thromb Haemost 2008 (12):2017-2026.
25. **Fibrin formation, structure and properties**
Weisel JW, Litvinov RI
Subcell Biochem 2017 (82):405-456.
26. **Physiologie et exploration de la fibrinolyse**
Gaussem P, Anglès-Cano E
EMC-Hématologie 2014 (3) :1-12.
27. **The plasmin-antiplasmin system : structural and finctional aspects**
Schaller J, Gerber SS
Cell Mol Life Sci 2011 (68):785-801.
28. **Approach to the patient with bleeding and thrombosis**
Al Shafer
Goldman-Cecil medicine 201- (171):1154-1159.
29. **Clinical approach to the patient with bleeding or bruising**
CPM Hayward
Hematology: basic principles and pratice 2016 (130):1847-1856.
30. **Introduction à la démarche diagnostique de l'hémostase**
Morange PE, Chambost H, Alessi MC
EMC Hématologie 2014 (9) :1-6.

- 31. A systematic approach to the bleeding patient : correlation of clinical symptoms and signs with laboratory**
Craig M
Consultative hemostasis and thrombosis 2013: 16-32.
- 32. Approach to the bleeding patient**
Abshire T, Charles A
Transfusion medicine and hemostasis: clinical and laboratory aspects 2013: 593-599.
- 33. Les étapes pré-analytiques en hémostase**
Ellouze R, Guermazi S
Ann Biol Clin 2013 (4):401-407.
- 34. Les étapes préanalytiques en hémostase**
Gris J.C
EMC Biologie médicale 2011 ; 6 (3) :1-7.
- 35. Le pré-analytique en hémostase et les recommandations du groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)**
Leblanc Rose-Marie
Option Bio 2009 ; 20 (417) :20-21.
- 36. Exploration de l'hémostase primaire**
Trzeciak MC, Bordet JC
EMC-Hématologie, 2002.
- 37. Exploration de l'hémostase primaire**
Huisse MG, Faille D, Ajzenberg N
EMC-Hématologie 2015 ; 10 (1) : 1-7.
- 38. Exploration de la coagulation**
Bezeaud A, Guillin MC
EMC-Hématologie, 2001.
- 39. Exploration de la coagulation**
Frère C, Aillaud M.-F, Alessi M.-C
EMC-Hématologie 2017 ; 12 (2) :1-6.
- 40. Système du plasminogène et son exploration**
Lebrazi J, Samama MM, Bachmann F
EMC-Hématologie, 2003.

- 41. Physiologie et exploration de la fibrinolyse**
Gaussem P, Anglés-Cano E
EMC-hématologie 2014 ; 9 (3): 1-12.
- 42. Bilan préopératoire**
Schaeffer E, Masson Y, Paries M, Raux M
EMC - Traité de Médecine Akos 2016;11(3):1-5.
- 43. Examens préinterventionnels systématiques**
Molliex S, Pierre S, Bléry C, Marret E, Beloeil H
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31 (2012) 752-76.
- 44. Le bilan d'hémostase avant une intervention est-il inutile ?**
Bonhomme F
Le Praticien en anesthésie réanimation (2013) 17, 135-139.
- 45. Thrombophilie : exploration biologique**
Alhenc-Gelas M, Darnige L
EMC - Biologie médicale 2017;12 (1):1-10.
- 46. Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ?**
Roux A, Sanchez O, Meyer G
Réanimation (2008) 17, 355-362.
- 47. Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante**
Gouault-Heilmann M, Ajzenberg N, Alhenc-Gelas M, Conard J, Dreyfus M, Verdy E
Recommandations- Sang Thrombose Vaisseaux (2006). 18, n° 1 : 29-42.
- 48. Bilan de thrombophilie**
Renard Edmond
Mars 2016 - Laboratoire Dr. Collard SC/SPRL synlab.
- 49. Bilan de thrombophilie**
El Jeljal Nadia
Avril 2012.
- 50. Purpura**
Descamps V
EMC - Traité de Médecine Akos 2013;8(3):1-7.

51. **Purpura chez l'enfant et chez l'adulte**
Annales de Dermatologie et de vénéréologie 2005. Volume 132.P : 212-216.
52. **Item 211- UE 7 Purpura chez l'enfant et chez l'adulte**
CEDEF
Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2015. Volume 142. P : s181-s186.
53. **Découverte d'un purpura**
Petit C, Kamara M, Auffret Y
SFMU- urgence 2015. Chapitre 6.
54. **ITEM 330 – Purpura chez l'enfant et chez l'adulte**
Bergis M
Cahiers des ECN-dermatologie.2^e édition.2011.P :237-249.
55. **Thrombopénies**
Godeau B, Bierling P
EMC Traité de Médecine Akos 2012;7(1):1-9.
56. **Item 335 – thrombopénie**
Société française d'hématologie (SFH)
Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010-2011.
http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_335/site/html/cours.pdf. Consulté le 25/02/2018.
57. **Allongement du temps de saignement**
Horellou MH, Cornard J et Samama M
EMC. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.1-1170.2001.3p.
58. **Orientation diagnostique devant les anomalies du temps de saignement, du temps de céphaline activé, du temps de Quick et de l'international normalized ratio**
Hafian H, Furon V, Mauprivez C
Médecine buccale chirurgie buccale 2003. 9 (3): 185-190.
59. **Allongement du temps de céphaline + activateur**
Horellou MH, Cornard J et Samama M
EMC. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.1-1175.2001.4p.
60. **Allongement du temps de céphaline avec activateur**
Calmette L, Jourdi G, de Maistre E, Hurtaud MF, Gouin-Thibault I, Siguret V
EMC – Traité de Médecine Akos 2017;12(3):1-8.

- 61. Temps de Quick (taux de prothrombine), INR**
Jourdi G, Calmette L, de Maistre E, Hurtaud MF, Siguret V, Gouin-Thibault I
EMC – Traité de Médecine Akos 2017;12(3):1–7.
- 62. Allongement du temps de Quick**
Horellou MH, Conard J, Samama M
EMC. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.1–1185.2001.3p.
- 63. Thrombopénie orientation diagnostique**
Evelyne Dupuy
La revue du praticien (Paris).1999, 49.Pages : 995–1000.
- 64. Purpura thrombopénique**
Lefrère J –J. Samama M
Impact internat Janvier 1994. Pages : 41–46.
- 65. Purpura thrombopénique immunologique**
Godeau B
Hématologie 2015 (3) :1–13.
- 66. Thrombopénies de l'enfant**
Stephan JL, Sevrez C, Thouvenin-Doulet S
EMC – Pédiatrie 2015;10(2):1–15.
- 67. Thrombocytopenia**
Abrams S
Goldman-Cecil medicine 2016(1):1159–1167.
- 68. Purpura vasculaire**
Maillard H, Lambert M, Hachulla E
EMC – Angéiologie 2015; 10(1):1–7.
- 69. Purpuras**
Berbis P
EMC–Dermatologie Cosmétologie 2 (2005) 189–203.
- 70. Purpuras vasculaires**
Hachulla E
EMC. Angéiologie. 19–2560.2002.7p.

- 71. Microangiopathies thrombotiques**
Gay J, Stépanian A, Gilardin L, Galicier L, Veyradier A, Coppo P, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)
EMC hématologie 2013 ; 8 (4) :1-9.
- 72. Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement**
Gilardin L, Stépanian A, Veyradier A, Coppo P, pour le Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)
Hématologie 2013 ; 8 (3) :1-8.
- 73. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome**
McCrae KR, Sadler JE, Cines D
Hematology: basic principle and practice 2013 (1):1925-1939.
- 74. How I treat refractory thrombocytopenic purpura?**
Farzana A. Sayani, Charles S. Abrams
Blood 2015 (6):3860-3867.
- 75. Disseminated intravascular coagulation**
Levi M, Ten Cate H
New England Journal of Medicine 1999; 341(8): 586-592.
- 76. Coagulation and fibrinolysis**
Mariasanta N
Henry's Clinical Diagnosis and management by laboratory methods. 2017 (1):794-811.
- 77. Coagulation intravasculaire disséminée**
Stephan M
Médecine interne de Netter. 2011 (1) : 538-543.
- 78. Traitement des anomalies de la coagulation**
Nerich V
Pharmacie clinique et thérapeutique 2012 (1) : 423-446.
- 79. Thrombopathies acquises et congénitales**
Elalamy I
EMC-Hématologie, 13-021-A-10, 2006.
- 80. Thrombopathies constitutionnelles**
Bellucci S, Caen J.P
Médecine/sciences. 1985.1. Pages: 404-411.

- 81. Current and emerging approaches for assessing von Willebrand disease in 2016**
Federici A
Int J Lab Hematol 2016 (5):41–9.
- 82. State of the art: von Willebrand disease**
James A
Haemophilia 2016 (7):54–9.
- 83. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update**
Favaloro E
Pathology 2016 (6) :303–18.
- 84. Maladie de Willebrand et grossesse**
Marrache D
Le praticien en anesthésie-réanimation 2004,287–291.
- 85. Hémophilie : diagnostic, génétique, complications**
Negrier C, Vinciguerra C, Pinson S, Plancha H
La Revue du Praticien 1998 (48) : 657–659.
- 86. Hemophilias A and B**
Bolton P
Lancet 2003, (9371):1801–09.
- 87. Hemophilia**
Fred F
Ferri's Clinical Advisor 2017 (1):559–560.
- 88. Hemorrhagic disorders: coagulation factor deficiencies**
Margaret V
Glodman-Cecill Medicine 2016 (1): 1172–1181.
- 89. Fibrinogène**
Henneuse A, Frere C
EMC – Biologie médicale 2016;11(1):1–7.
- 90. Diagnostic des anomalies congénitales du fibrinogène**
Lebreton A, Alessandro Casini A
Ann Biol Clin 2016 ; 74 (4) : 405–12.

91. **Congenital fibrinogen disorders : an update**
De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M
Semin Thromb Hemost 2013; 39: 585-95.
92. **Hémophilie A acquise et hémopathies lymphoïdes : revue de la littérature**
Le Cam-Duchez V
La revue de médecine interne 2015; 36 (12): 834-839.
93. **L'hémophilie acquise par autoanticorps anti-facteur VIII : modèle d'auto-immunité**
Cabane J, Bossi P
La Revue de Médecine Interne 1996. Volume 17. P : 115-116.
94. **Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation**
Fourrier F
Réanimation 2002. Volume 11. P : 341-348.
95. **Coagulations intra-vasculaires disséminées**
Fourrier F
Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ; 15 (6) : 333-339.
96. **Thrombose veineuse profonde**
Moumneh T, Penaloza A, Roy PM
EMC - Traité de Médecine Akos 2017;12(4):1-6.
97. **Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs**
Mahhou Sennouni F, Robert-Ebadi H, Righini M
EMC - Cardiologie 2015;10(1):1-9.
98. **Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs**
Robert-Ebadi H, Mahhou Sennouni F, Righini M
EMC - Angéiologie 2016;11(1):1-14.
99. **Les thromboses veineuses Superficielles**
Minvielle F
AMC pratique. N°231.pages 21-30. octobre 2014.
100. **Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ?**
Roux A, Sanchez O, Meyer G
Réanimation 2008. Volume 17.P : 355-362.

- 101. Enquête étiologique au cours de la maladie veineuse thromboembolique**
Delluc A., Le Gal G., Mottier D
EMC–Pneumologie, 6–024–B–21, 2010.
- 102. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose veineuse**
Suchon P, Ibrahim M, Morange PE
EMC – Traité de Médecine Akos 2017;12(4):1–8.
- 103. Thrombophilie : exploration biologique**
Alhenc–Gelas M, Darnige L
EMC – Biologie médicale 2017;12(1):1–10.
- 104. Fiche 111 : thromboses veineuses**
Elisabeth Vidal–Cathala
120 diagnostics à ne pas manquer (2e édition). 2009. P : 389–393.
- 105. Bilan de thrombophilie dans la maladie thromboembolique veineuse**
Manzocchi Besson S, Fontana P
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux– Pratique, 2015, Volume 2015. P : 20–22.
- 106. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un patient porteur d'une thrombocytose**
Cheminant M, Delarue R
La Revue de médecine interne 34 (2013) 465–471.
- 107. Conduite à tenir devant une thrombocytose**
Viallard J.–F
La Revue de médecine interne 31S (2010) S333–S338.
- 108. Thrombocytose : conduite à tenir au laboratoire**
Bruge–Debreu J, Charpentier A
EMC – Biologie médicale.2013;8 (2):1–8.
- 109. Syndrome des antiphospholipides**
Yelnik CM, Caron C, Dubucquoi S, Hachulla E, Lambert M
EMC – Hématologie 2017;12(4):1–8.
- 110. Syndrome des antiphospholipides**
Meyer O
EMC–Appareil locomoteur, 14–244–A–30, 2010.

- 111. Syndrome des anticorps antiphospholipides**
Francès C, Chasset F
EMC – Dermatologie 2018;13(2):1–12.
- 112. Syndrome des anticorps antiphospholipides**
Arnaud L, Amoura Z
EMC – Traité de Médecine Akos.2012;7(2):1–4.
- 113. Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides**
Saadoun D, Piette J.-C, Wahl D, Costedoat-Chalumeau N
La Revue de médecine interne 33 (2012) 217–222.
- 114. Hémostase et grossesse**
Itzhar-Baikian N, Stepanian A.
EMC – Hématologie 2017 ; 12 (2):1–11.
- 115. Hémostase et grossesse**
Boyer-Neumann C
EMC-Gynécologie/Obstétrique 2011 ; 6 (4): 1–9.
- 116. Hémostase et grossesse**
Leblanc Rose-Marie
Option Bio. 2015 ; 26 (530): 20–21.
- 117. Hémostase pédiatrique : de la physiologie à la pathologie**
Favier R
EMC – Biologie médicale 2012;7(2):1–14.
- 118. Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologies**
Gruel Y
Archives de pédiatrie 2010. Volume 17. P : S93–S100.
- 119. Hémostase, thrombose et anticoagulants en néonatalogies : physiopathologies et thérapeutique**
Vayne C, Gruel Y
Néonatalogie : bases scientifiques, 2017. P : 683–693.
- 120. Hémostase fœtale humain : de la physiologie à la pathologie intra-utérine et périnatale.**
Pascale Reverdiau-Moalic, Yves Gruel
Volume 3. Numéro 6. 1997. P : 491–499.

- 121. Cirrhose et hémostase**
Sinegre T, Lebreton A
Revue francophone des laboratoires 2017. Volume 2017. P : 56–63.
- 122. Pathologies hépatiques et hémostase**
Carole Emile
Option/Bio 2010. Volume 21. P : 16–17.
- 123. Anomalies de l'hémostase dans les maladies du foie**
Marie-Hélène Denninger
Volume 5. Numéro 2. 1998. P : 121–131.
- 124. Insuffisance rénale chronique et syndrome hémorragique**
Pepion C, Jacob L, Samama C–M
Mini-revue. Sang Thrombose Vaisseaux (STV) 2003 ; 15 (8): 442–448.
- 125. Troubles de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale chronique**
Brunet P, Faure V, Moal V, Berland Y
EMC–Néphrologie, 18–062–C–11, 2007.
- 126. Troubles de l'hémostase et insuffisance rénale**
Laurent Jacob
L'insuffisance rénale aiguë. © Springer–Verlag France, 2007. P : 265–270.
- 127. Syndrome néphrotique**
Desprez J, Maisonneuve–Housieaux N, Vrigneaud L
EMC – Traité de Médecine Akos 2015;10(3):1–5.
- 128. Syndrome néphrotique**
Deschênes G
EMC–Médecine d'urgence, 25–140–H–20, 2008.
- 129. Thèse : Troubles de l'hémostase au cours du syndrome néphrotique**
Sabo Issoufou Fatimata
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto–Stomatologie. Année universitaire 2004–2005.
- 130. Chapitre 13 : Antiagrégants plaquettaire**
Cracowski J.–L, Laporte S
Pharmacologie Cardio–Vasculaire et Respiratoire 2016. P : 103–110.

- 131. Antiagrégants plaquettaires**
Sébastien Faure
Actualités Pharmaceutiques 2012. Volume 51. P : 53–58.
- 132. Nouveaux antiagrégants plaquettaires**
Bellemain A, Collet J-P, Montalescot G
La presse Médicale 2008 ; 37 (6). P : 1055–1068.
- 133. Traitements antiplaquettaires**
Gaussem P, Ajzenberg N
EMC – Traité de Médecine Akos 2015;10(1):1–9.
- 134. Anticoagulants : utilisation pratique**
Rossi A, Messas E
EMC – Cardiologie 2016;11(1):1–12.
- 135. Héparines non fractionnées**
Faure S
Actualités pharmaceutiques 2013. Volume 52. P : 53–55.
- 136. Héparine de bas poids moléculaire**
Faure S
Actualités pharmaceutiques 2013. Volume 52.P : 55–58.
- 137. Thrombopénies induites par l'héparine**
Elalamy I
EMC–Hématologie, 13–022–D–30, 2011.
- 138. Thrombopénie immunologique induite par l'héparine**
Alhenc–Gelas M, Lillo–Lelouët A, Fischer A–M
EMC– Anesthésie–Réanimation 2012;9(2):1–8.
- 139. Les thrombocytopénies induites par l'héparine : données récentes**
Gruel Y, Rollin J, Leroux D, Pouplard C
La Revue de Médecine Interne 2014. Volume 35. P : 174–182.
- 140. Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine : physiopathologie, diagnostic et traitement**
Gruel Y
La Revue de Médecine Interne 2004. Volume 25. P : 35–45.

- 141. Thrombopénie induite par l'héparine**
Société française d'anesthésie et de réanimation
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2003. Volume 22. P : 150–159.
- 142. Données actualisées sur les thrombopénies induites par l'héparine**
Wayne C, Guery E–A, Gruel Y, Pouplard C
Revue Francophone des Laboratoires 2017. Volume 2017. P : 41–53.
- 143. Thrombopénies induites par l'héparine**
Ben Saida M, Guermazi S
Revue Francophone des Laboratoires 2013. Volume 2013. P : 51–59.
- 144. Antivitamines K : utilisation pratique**
Simonnet V, Cambus JP, Léger P, Boneu B
EMC–Hématologie. 13–022–D–50. 2003. 10p.
- 145. Antagonistes de la vitamine K : utilisation pratique**
Lesteven E, Cavalié C, Siguret V
EMC – Hématologie. 2018;13(1):1–13.
- 146. Antivitamines K**
Faure S
Actualités pharmaceutiques 2013. Volume 52.P : 57–61.
- 147. Thrombolytiques**
Bellemain–Appaix A, Beygui F
EMC – Cardiologie 2013;8(4):1–15.
- 148. Traitements fibrinolytiques**
Susen S, Zawadzki C, Asseman P et Jude B
EMC–Hématologie. 13–022–E–10.2003. 8p.
- 149. Chapitre 14 : Thrombolytiques**
G. Bricca Relecteurs : S. Laporte, P. Mismetti
Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. 2016. Pages : 111–117.
- 150. Traitement des anomalies de la coagulation**
Monnot T, Gérard B, Bertrand M–A, Fournel A, Nerich V
Pharmacie clinique et thérapeutique 2018. Chapitre 25. P : 397–419.

- 151. Les agents hémostatiques chirurgicaux**
About A-Y. Basle B
Pharm hosp. 2008.43. P : 2-8.
- 152. Actualité de la vitamine K**
Armengaud A
Journal de Pédiatrie et de Puériculture. Volume 1. Issue 5. 1988. Pages : 282-286
- 153. Antagonistes de la vitamine K : utilisation pratique**
Lesteven E, Cavalié C, Siguret V
EMC - Hématologie 2018;13(1):1-13.
- 154. Que faire face au risque hémorragique des hypovitaminoses K et des traitements par les antivitamines K ?**
Sié P
Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation 1998. Volume 17. P : 14s-17s.
- 155. Vitamine K, antivitamine K et alimentation**
Claire Bal dit Sollier, Ludovic Drouet
Cahiers de nutrition et de diététique (2009) 44, 273-277.
- 156. Nouveaux antithrombotiques veineux**
Boyer-Neumann C, Wolf M, Parent F
EMC-Hématologie, 13-022-G-10, 2006.
- 157. Les nouveaux antithrombotiques : une thérapeutique en mutation, des perspectives d'avenir**
Girardel J.-M, Samama C.M
Réanimation 15 (2006) 117-123.
- 158. Les nouveaux anticoagulants oraux**
Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J
Gériatrie 2012. Volume 12. P : 144-150
- 159. Les anticoagulants oraux directs ou AOD**
Faure S, Buxeraud J
Actualités pharmaceutiques 2014. Volume 53. P :1-10.
- 160. Nouveaux anticoagulants oraux**
Faure S
Actualités pharmaceutiques 2013. Volume 52. P : 55-58.

161. Les nouveaux anticoagulants vont-ils changer la donne ?

Godier A, Samama C.-M

Journal des Maladies Vasculaires (2010) 35, 146—154.

162. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase

Sophie Yavordios

Revue francophone des laboratoires. 2014. N°463. pages :35-51.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض
والآلم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

دليل الإرقاء موجه لفائدة طالب الطب

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/02/07

من طرف

الأنسة مينة بتكرين

المزداة في 05 أكتوبر 1993 بأكاير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أمراض الدم - دليل - إرقاء - طالب

اللجنة

الرئيس

م. شكور

السيد

أستاذ في طب أمراض الدم

المشرف

إ. تازي

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم السريرية

م. آيت عامر

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم الحيوية

س. زاوي

السيدة

أستاذة مبرزة في علم العقاقير

الحكام