

Item 339 : Trouble de l'hémostase et de la coagulation

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I	Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique à la recherche d'un trouble hémorragique.....	3
I.1	Interrogatoire.....	3
I.2	Examen clinique.....	4
II	Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?.....	5
II.1	Temps de céphaline + activateur.....	5
II.2	Temps de Quick.....	6
II.3	Temps de saignement.....	6
III	Diagnostic d'une pathologie hémorragique acquise ou constitutionnelle de l'hémostase primaire.....	6
III.1	Thrombopathies.....	7
III.2	Maladie de Willebrand.....	7
III.3	Saignements secondaires à une anomalie vasculaire.....	9
IV	Diagnostic d'une pathologie hémorragique acquise de la coagulation.....	10
IV.1	Insuffisance hépatocellulaire.....	10
IV.2	Coagulations intravasculaires disséminées.....	11
IV.3	Hypovitaminose K.....	15
IV.4	Anti-VIII acquis.....	16
V	Diagnostic d'une pathologie hémorragique constitutionnelle de la coagulation.....	17
V.1	Hémophilie congénitale.....	17
V.2	Autres déficits constitutionnels de la coagulation, en dehors de l'hémophilie.....	19
VI	Diagnostic d'un trouble de l'hémostase favorisant les thromboses.....	20
VI.1	Facteurs de risque acquis.....	20
VI.2	Facteurs de risque constitutionnels de thrombose.....	20

OBJECTIFS

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires.

Une anomalie de l'hémostase peut être évoquée au décours d'un événement clinique évocateur (hémorragie inexplicée, thrombose insolite) ou en raison d'un bilan biologique anormal prescrit systématiquement avant une chirurgie par exemple, ou dans le cadre d'une pathologie sous-jacente.

Quel que soit le contexte, l'interrogatoire et l'examen clinique orientent la prescription des examens biologiques.

I CONDUITE DE L'INTERROGATOIRE ET DE L'EXAMEN CLINIQUE À LA RECHERCHE D'UN TROUBLE HÉMORRAGIQUE

I.1 INTERROGATOIRE

Essentiel, il doit préciser :

- les antécédents hémorragiques personnels :
 - date de début (en postnatal, dans l'enfance, à l'âge adulte) ;
 - type de saignement (cutané, muqueux, viscéral, articulaire) ;
 - caractère spontané ou provoqué : saignements après des gestes invasifs ou une chirurgie (extraction dentaire, intervention ORL ou tout autre acte vulnérant) ayant nécessité une reprise chirurgicale, et/ou une transfusion...
- chez la femme, des ménorragies, en déterminant leur abondance ;
- des antécédents d'anémie et/ou de traitement par le fer ;
- des antécédents hémorragiques familiaux, en établissant un arbre généalogique si plusieurs sujets sont atteints ;
- les traitements médicamenteux récents, tout particulièrement ceux interférant avec l'hémostase (antiplaquettaires et antithrombotiques)

I.2 EXAMEN CLINIQUE

Il doit rechercher des signes évoquant une maladie hémorragique :

- un saignement cutané (purpura pétéchial, ecchymoses), muqueux (bouche, pharynx), profond (hématome musculaire) ou articulaire (hémarthrose) ;
- des signes évoquant une anémie, une carence martiale ;
- des signes en faveur d'une pathologie sous-jacente : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, infection, maladie dite « de système » ou auto-immune (lupus...), hémopathie maligne, cancer.

L'interrogatoire et l'examen clinique aident à distinguer une pathologie de l'hémostase primaire d'une maladie de la coagulation, et orientent vers une étiologie constitutionnelle ou acquise (**Tableau1**).

Tableau 1. Éléments d'orientation vers une pathologie de l'hémostase primaire ou de la coagulation

Atteinte de l'hémostase primaire	Atteinte de la coagulation
Hémorragies cutanéomuqueuses Purpura pétéchial et/ou ecchymotique Saignements spontanés et/ou provoqués Saignement précoce	Hémorragies touchant les tissus profonds (articulation, muscle, etc.) Saignement provoqué par un traumatisme minime Saignement retardé

II EXAMENS BIOLOGIQUES D'ORIENTATION : COMMENT LES INTERPRÉTER ?

En dehors de la numération plaquettaire (items 330 et (335 : http://umvf.univ-nantes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_335/site/html)), le temps de céphaline + activateur (TCA) [appelé aussi TCK si l'activateur de contact utilisé est le kaolin] et le temps de Quick (TQ), improprement dénommé TP (taux de prothrombine) sont les deux examens biologiques les plus fréquemment prescrits pour le dépistage d'une maladie hémorragique, qu'elle soit acquise ou constitutionnelle.

Fréquemment, un allongement du TCA et/ou du TQ implique la prescription d'autres analyses biologiques afin de préciser le trouble de l'hémostase.

II.1 TEMPS DE CÉPHALINE + ACTIVATEUR

Il mesure le temps de coagulation après recalcification d'un plasma citraté appauvri en plaquettes et activation de la phase contact de la coagulation. La céphaline se substitue dans ce test aux phospholipides procoagulants plaquettaires. Les valeurs de référence chez l'adulte sont habituellement comprises entre 30 et 40 secondes (selon le réactif utilisé). Un allongement significatif du TCA est défini par un rapport temps malade/temps témoin supérieur à 1,2.

Le TCA allongé permet de dépister :

- lorsqu'il est isolé, un déficit en facteur antihémophilique : FVIII (facteur antihémophilique A), FIX (facteur antihémophilique B), ou un déficit en FXI ;
- un déficit en FXII, non hémorragique ;
- lorsqu'il est associé à un allongement du TQ, un déficit en FX, FV, FII et/ou fibrinogène.

Le TCA détecte également les anticoagulants circulants, qu'ils soient dit « lupiques » ou spécifiques d'un facteur de la coagulation (autoanticorps).

L'allongement du TCA peut être d'origine médicamenteuse et dû à la présence non signalée ou accidentelle dans le prélèvement d'héparine non fractionnée, à rechercher systématiquement.

En résumé, l'allongement d'un TCA peut révéler :

- une anomalie à risque hémorragique (déficit en FVIII, FIX ou FXI) ;
- une anomalie à risque thrombotique (type anticoagulant circulant lupique) ;
- un déficit asymptomatique, ne prédisposant pas à l'hémorragie (déficit en FXII).

II.2 TEMPS DE QUICK

Il explore la voie directe (dite « extrinsèque ») de la coagulation. Il mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, après recalcification et activation par une thromboplastine (source de facteur tissulaire [FT] et de phospholipides procoagulants). Le TQ est rendu insensible à la présence d'héparine par ajout d'un inhibiteur de celle-ci. Très court par rapport au TCA (12 à 13 secondes chez le sujet normal), le résultat du TQ doit être comparé au temps du témoin normal, mais il est souvent exprimé en pourcentage de la normale (TP). L'expression en INR est à réserver aux surveillances des traitements AVK.

Un allongement du TQ permet de dépister :

- s'il est isolé, un déficit en FVII, très exceptionnel, ou un début d'hypovitaminose K ; le FVII, ayant la demi-vie la plus courte (6 à 8 heures), est le premier abaissé ;
- s'il est associé à un allongement du TCA : un déficit isolé en FII, FV, FX ou un déficit combiné affectant ces trois facteurs mais aussi le FVII, et parfois le fibrinogène.

II.3 TEMPS DE SAIGNEMENT

C'est un examen vulnérant et d'un intérêt pratique discuté, bien qu'il explore l'hémostase primaire dans sa globalité. Le temps de saignement (TS) est opérateur-dépendant, avec une reproductibilité et une sensibilité médiocres. De plus, le résultat obtenu n'est pas prédictif du risque hémorragique. Le TS est allongé (supérieur chez l'adulte à 10 minutes selon la méthode d'Ivy) en cas de thrombopénie franche (en règle inférieure à 70 G/L), de déficit en facteur Willebrand (vWF) ou de thrombopathie constitutionnelle ou acquise et notamment induite par des médicaments. Mais le TS est allongé aussi en cas d'anémie franche (si l'hématocrite est < 30 %) ou de déficit profond en fibrinogène (< 0,5 g/l).

Il a été proposé de remplacer le TS par la mesure d'un temps d'occlusion in vitro à l'aide d'un appareil appelé PFA 100™. Cette méthode d'analyse effectuée avec du sang total citraté est, comme le TS, inefficace pour prédire un risque de saignement, mais semble assez sensible pour le dépistage d'un déficit en vWF. Néanmoins, son intérêt clinique reste à démontrer.

III DIAGNOSTIC D'UNE PATHOLOGIE HÉMORRAGIQUE ACQUISE OU CONSTITUTIONNELLE DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Les maladies de l'hémostase primaire incluent les thrombopénies, qui sont fréquentes ((item 335 : http://umvf.univ-nantes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_335/site/html/)), les thrombopathies, le plus souvent acquises, et la maladie de Willebrand, la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase.

III.1 THROMBOPATHIES

Une thrombopathie est évoquée devant des saignements cutanéomuqueux inexpliqués, associés à une numération plaquettaire normale, un TCA et un TQ normaux.

Thrombopathies acquises

- Thrombopathies médicamenteuses très fréquentes :
 - médicaments inhibant les fonctions plaquettaires : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, thiénoopyridines (clopidogrel, prasugrel, etc.) ;
 - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ;
 - pénicillines à doses élevées.
- Certaines hémopathies : gammopathies monoclonales, syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasies.

Thrombopathies constitutionnelles

Beaucoup plus rares, elles sont plus facilement évoquées chez l'enfant et s'il existe des antécédents familiaux de saignement. Leur diagnostic, porté grâce à l'étude fonctionnelle des plaquettes, relève de centres spécialisés : thrombopathies affectant l'adhésion (syndrome de Bernard-Soulier), la sécrétion (déficit enzymatique ou en granules plaquettaires) ou l'agrégation plaquettaire (thrombasthénie de Glanzmann).

III.2 MALADIE DE WILLEBRAND

Elle est habituellement recherchée devant des saignements cutanéomuqueux inexpliqués, ou dans le cadre d'une enquête familiale.

Maladie de Willebrand

- C'est la plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase.
- La maladie de Willebrand est due à un déficit quantitatif ou qualitatif du vWF, protéine qui permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium ; un déficit en FVIII est en général associé car le vWF a pour autre fonction de stabiliser le FVIII dans le plasma. La maladie de Willebrand est transmise dans la majorité des cas selon un mode autosomal dominant (déficit quantitatif ou qualitatif) et très rarement autosomal récessif (déficit profond), et affecte les deux sexes.

Le taux plasmatique du wWF est compris chez le sujet normal entre 50 et 150 %. Il est plus bas chez les sujets de groupe O, pour lesquels il peut être voisin de 50 %, voire inférieur.

L'expression clinique de la maladie de Willebrand est très hétérogène. Cliniquement, en cas de déficit en vWF inférieur à 50 %, les saignements rencontrés sont :

- cutanés : ecchymoses ;
- muqueux : épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies.

Ils peuvent être spontanés ou provoqués lors d'extraction dentaire ou après amygdalectomie, et sont de gravité variable selon le déficit. Ils sont très sévères dans le type 3 (déficit sévère, voire complet en vWF), exceptionnel.

Dans les formes les plus fréquentes (type 1), les signes biologiques typiques sont les suivants :

- diagnostic d'orientation : syndrome hémorragique cutanéomuqueux avec :
 - nombre de plaquettes normal ;
 - allongement du TCA, variable selon le taux de FVIII plus ou moins abaissé ;
 - le TS et le temps d'occlusion plaquettaire, s'ils sont pratiqués, sont allongés mais peuvent aussi être normaux.
- confirmation du diagnostic :
 - dosage de l'activité cofacteur du vWF (vWF:RCo) ;
 - taux antigénique (vWF:Ag) ;
 - dosage du FVIII (VIII:C).

Ces analyses permettent de caractériser le type de déficit présenté par le malade : quantitatif (type 1 : le plus courant [vWF:RCo abaissé, < 50 %, dans les mêmes proportions que le vWF:Ag et le VIII:C], type 3 : très rare homozygote avec des taux de vWF < 1 %) ou qualitatif (type 2) [vWF:RCo plus bas que le vWF:Ag et le VIII:C]. La caractérisation phénotypique permet, dans une étape ultime, d'identifier les sous-types rares, mais repose sur des tests très spécialisés

Enfin, dans certains cas, le déficit en vWF est acquis et non constitutionnel.

Les modalités de traitement de la maladie de Willebrand constitutionnelle sont les suivantes

- contre-indication de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants, sauf avis spécialisé ;
- pas d'injection intramusculaire ;
- pas de chirurgie ni de geste invasif sans traitement approprié ;

- administration de desmopressine (DDAVP) en première intention dans le déficit de type 1 par voie intraveineuse ou intranasale ;
- chez les « bons répondeurs » au DDAVP : augmentation très rapide (30 minutes) des taux du vWF ($\times 3$ à $\times 6$). La réponse de chaque malade à ce médicament doit être systématiquement évaluée (épreuve thérapeutique). L'administration de desmopressine peut être répétée 12 ou 24 heures après une première injection, mais avec une efficacité moindre. L'effet s'épuise en général au bout de trois injections (tachyphylaxie). Une restriction hydrique est essentielle pour prévenir la survenue d'une hyponatrémie ;
- administration de concentrés de vWF purifié, par voie intraveineuse, indiquée dans tous les cas où la desmopressine n'est pas efficace ou insuffisante.

Maladie de Willebrand acquise

Elle peut être évoquée chez le sujet âgé et en l'absence d'antécédents familiaux.

Il convient de rechercher systématiquement :

- une hypothyroïdie ;
- une cardiopathie valvulaire (par exemple, un rétrécissement aortique) ;
- une dysprotéïnémie monoclonale, plus souvent de type IgM ;
- une thrombocytémie essentielle ;
- un autoanticorps souvent difficile à mettre en évidence.

III.3 SAIGNEMENTS SECONDAIRES À UNE ANOMALIE VASCULAIRE

Ils doivent être distingués des maladies de l'hémostase primaire.

Cliniquement : hémorragies cutanéomuqueuses associées à une numération des plaquettes et à des tests fonctionnels plaquettaires normaux. Le TS, s'il est pratiqué, est classiquement non allongé. Les anomalies vasculaires peuvent être :

- secondaires, avec un purpura souvent infiltré, contrairement au purpura thrombopénique.
 - Chez l'enfant : purpura rhumatoïde (item 330).
 - Chez l'adulte : purpura vasculaire d'origine immunologique (dysprotéïnémie monoclonale), infectieuse ou métabolique (diabète) [item 330].

- primitives, dues à :
 - une maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie hémorragique héréditaire, de transmission autosomale dominante. Épistaxis, hémorragies digestives et télangiectasies au niveau des doigts, du nez, des lèvres et de la bouche ;
 - un syndrome d'Ehler-Danlos, affection génétique rarissime du tissu élastique.

IV DIAGNOSTIC D'UNE PATHOLOGIE HÉMORRAGIQUE ACQUISE DE LA COAGULATION

Les pathologies hémorragiques acquises de la coagulation surviennent dans des circonstances très variées, et sont en règle facilement évoquées. Elles regroupent l'insuffisance hépatocellulaire, les coagulopathies de consommation avec les CIVD (coagulations intravasculaires disséminées) à distinguer des exceptionnelles fibrinolyse aiguës primitives, l'hypovitaminose K et les plus rares inhibiteurs acquis de la coagulation, dominés par l'hémophilie acquise.

IV.1 INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

- *Elle entraîne une coagulopathie* dont les signes dépendent de la gravité de l'atteinte hépatique quelle qu'en soit l'origine (hépatite, cirrhose éthylique...), et qui résulte d'un déficit de synthèse des protéines de la coagulation (activateurs et inhibiteurs) ainsi que d'une clairance diminuée pour certains d'entre eux.
- Elle entraîne des anomalies variables avec, selon les cas :
 - un allongement du TQ :
 - par diminution précoce du taux de FVII ;
 - diminution plus tardive du FII et du FX ;
 - diminution du FV : signe de gravité témoignant d'une hépatopathie sévère ;
 - diminution du fibrinogène dans les insuffisances hépatiques sévères par baisse de la synthèse et hyperfibrinolyse.
 - un allongement du TCA, avec un taux de FVIII normal, voire élevé dans les cas sévères ;
 - un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (ou test de Von Kaulla) traduisant une hyperfibrinolyse ;
 - une thrombopénie le plus souvent modérée, majorée par un hypersplénisme en cas d'hypertension portale.

IV.2 COAGULATIONS INTRAVASCULAIRES DISSÉMINÉES

Conséquence d'une activation diffuse de la coagulation

Elle est le plus souvent liée à une expression en excès de FT [**Tableau 2**] :

- par les monocytes (infection) ;
- par les cellules endothéliales lésées (choc, polytraumatisme, infection, accidents transfusionnels via les complexes antigènes-anticorps) ;
- par les lésions d'organes riches en FT (placenta, prostate, poumon...) ;
- par les cellules tumorales (poumon, pancréas, prostate, cellules leucémiques).

Cette surexpression de FT se traduit par une génération incontrôlée de thrombine qui entraîne une consommation des facteurs de coagulation, avec une réaction fibrinolytique variable (génération de plasmine).

D'autres causes sont exceptionnelles : embolie graisseuse, morsure de serpent venimeux, déficit homozygote protéine C (PC) ou S (PS).

Tableau 2. Principales étiologies des CIVD

Pathologies médicales Infections sévères, virales, bactériennes (à bacilles à Gram négatif), parasitaires (paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i>) Cancers (poumon, pancréas, prostate), leucémies (LAM 3) Accidents transfusionnels et hémolyses sévères intravasculaires
Pathologies obstétricales Hématome rétroplacentaire Embolie amniotique Toxémie gravidique, éclampsie
Pathologies médicales Infections sévères, virales, bactériennes (à bacilles à Gram négatif), parasitaires (paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i>) Cancer (poumon, pancréas, prostate), leucémies (LAM 3) Accidents transfusionnels et hémolyses sévères intravasculaires
Mort foetale in utero Môle hydatiforme Placenta praevia

Chirurgies et traumatismes

Chirurgies lourdes (pulmonaire, cardiaque avec circulation extracorporelle, prostatique...)

Polytraumatismes et brûlures étendues

Autres causes

Morsures de serpents

Embolies graisseuses

Malformations vasculaires (hémangiomes, anévrismes, vascularites)

Aspects cliniques

Une CIVD aiguë peut entraîner des manifestations hémorragiques et/ou thrombotiques :

- des saignements cutanéomuqueux spontanés (purpura, ecchymoses), plus rarement viscéraux, souvent provoqués par un geste vulnérant (chirurgie, ponction), un accouchement ou un traumatisme ;
- des microthromboses touchant de gros organes (rein, foie, poumon) avec des conséquences fonctionnelles parfois sévères (défaillance multiviscérale) ;
- une atteinte cutanée extensive et nécrotique (purpura fulminans) peut se voir dans certaines infections bactériennes (bacilles à Gram négatif, méningocoque) ou chez le nouveau-né lors de rares déficits homozygotes en PC ou PS.

Aspects biologiques

Il n'existe aucun signe biologique pathognomonique de CIVD et aucune anomalie n'est retrouvée de façon constante. Les résultats sont variables selon la sévérité de la CIVD.

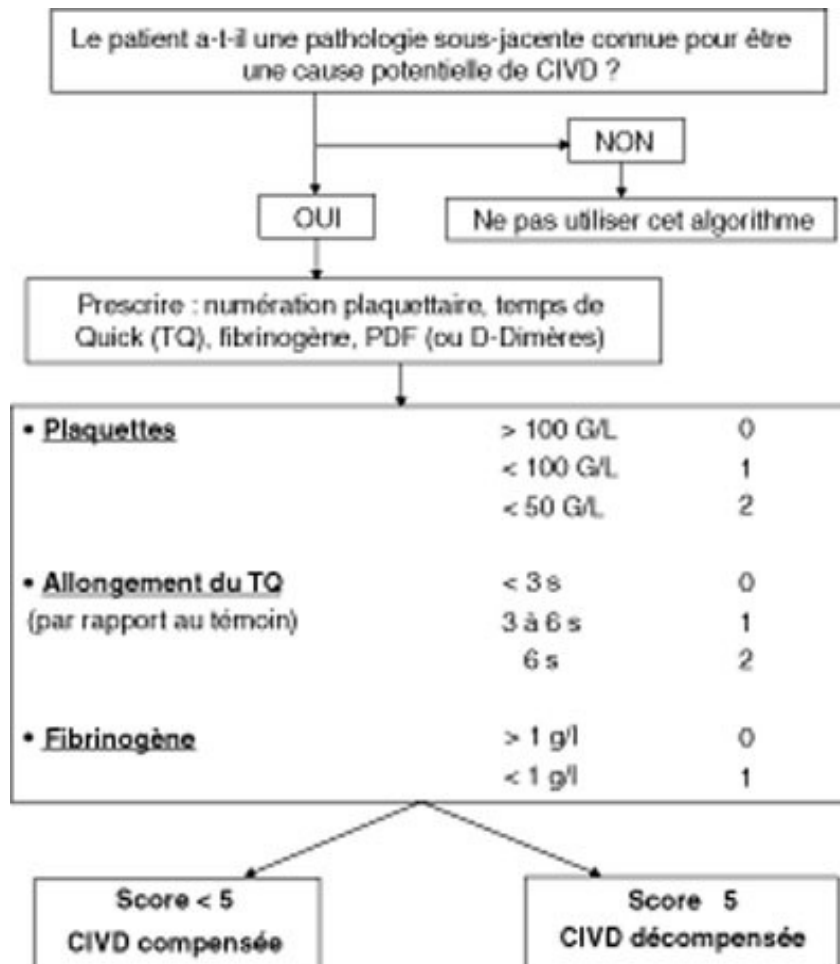
Les anomalies les plus caractéristiques sont :

- la thrombopénie ;
- l'hypofibrinogénémié : ces anomalies peuvent être absentes dans une CIVD compensée, mais la diminution relative du taux de fibrinogène et du nombre des plaquettes entre deux prélèvements a alors la même valeur diagnostique ;
- l'allongement du TCA et du TQ est variable, souvent modéré, voire absent au début ;
- la diminution variable des facteurs affecte plus sévèrement le FV (substrat de la thrombine) que les FII, FVII et FX ;

- l'hyperfibrinolyse secondaire est variable et se traduit par :
 - une augmentation des PDF et des D-dimères qui sont souvent, en pratique, les seuls marqueurs d'hyperfibrinolyse mesurés chez les patients pour lesquels une CIVD est suspectée ;
 - un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (test de Von Kaulla), inférieur à 3 heures, variable, mais ce test est réalisé de façon inconstante en pratique.

L'utilisation d'un score établi à partir de tests simples (plaquettes, fibrinogène, TQ en secondes et taux de D-dimères ou de PDF) éventuellement répétés peut être utile pour le diagnostic de CIVD.

Algorithme pour le diagnostic d'une CIVD



Comité de standardisation sur les CIVD de l'Internal Society of Thrombosis and Haemostasis. *J Tromb Haemost* 2007 ; 5 ; 604-6

Fibrinolyse aiguë primitive

Une fibrinolyse aiguë primitive, diagnostic différentiel d'une CIVD, est facilement éliminée dans la plupart des cas. Exceptionnelle, elle est due à la libération massive d'activateurs du plasminogène lors de certaines chirurgies (hépatique ou pulmonaire notamment) ou de cancers. Elle peut être associée à une hémorragie grave avec un saignement en nappe.

Les signes cliniques sont essentiellement hémorragiques et le tableau biologique typique associe :

- une hypofibrinogénémie sévère (< 1 g/l) ;
- une numération plaquettaire normale ;
- le taux de D-dimères, qui est de peu d'appoint car ces produits sont élevés dans les pathologies où se rencontrent les hyperfibrinolyse ;

- un temps de lyse des euglobulines très court (< 30 minutes).

Traitement d'une CIVD

C'est avant tout celui de l'étiologie sous-jacente. En cas d'hémorragie grave, le traitement symptomatique peut nécessiter :

- des concentrés plaquettaires ;
- l'injection de concentrés de fibrinogène ou de plasma frais congelé.

IV.3 HYPOVITAMINOSE K

Une carence en vitamine K entraîne une synthèse de protéines vitamine K-dépendantes (FII, FVII, FIX, FX, PC, PS) non fonctionnelles. Bien qu'elle affecte les activateurs et les inhibiteurs de la coagulation, elle se traduit essentiellement par des saignements.

Étiologies

Elles diffèrent selon l'âge.

- Chez le nouveau-né, l'hypovitaminose K est secondaire à l'immaturité hépatique éventuellement associée à une carence d'apport maternelle. Elle se manifeste dès quelques jours de vie par des saignements digestifs, du cordon, et parfois intracrâniens. Elle est aujourd'hui rare, grâce à l'apport systématique de vitamine K1 per os à la naissance.
- Chez l'adulte, elle peut être due à :
 - l'absorption thérapeutique (antivitamines K) ou accidentelle (empoisonnement) de produits bloquant le métabolisme de la vitamine K ;
 - rarement à une carence d'apport, pouvant survenir lors de dénutritions sévères (anorexie) ou d'alimentation parentérale exclusive sans compensation
 - un déficit d'absorption, secondaire à une obstruction des voies biliaires (cholestase) ou à une malabsorption (résection intestinale étendue, maladie coeliaque...) ;
 - une destruction de la flore intestinale par une antibiothérapie qui peut aussi entraîner une hypovitaminose K.

Diagnostic biologique et traitement

- TQ et TCA sont allongés, avec une diminution du taux des FII, FVII et FX, mais avec un FV et un fibrinogène normaux. Le FIX est lui aussi abaissé, mais cette donnée est inutile au diagnostic.
- La numération plaquettaire est normale.
- L'administration de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente corrige les anomalies de la coagulation en 6 à 12 heures.
- En cas de saignements graves (item 182), en plus de l'apport de la vitamine K en intraveineuse lente, une perfusion de complexe prothrombinique (ou PPSB) est nécessaire pour corriger rapidement le déficit.

IV.4 ANTI-VIII ACQUIS

Les anticorps interférant avec la coagulation s'accompagnent soit d'un risque thrombotique (voir plus bas), soit d'un risque hémorragique. Ils sont dirigés spécifiquement contre un facteur de la coagulation. Le FVIII est la protéine de coagulation la plus fréquemment inhibée par un autoanticorps ; le malade présente alors une hémophilie acquise.

Hémophilie acquise

• *Étiologies variables*

Elles affectent majoritairement les sujets très âgés, ou plus rarement les femmes jeunes dans le postpartum ou à distance d'un accouchement. Un anticorps anti-VIII peut être associé à une pathologie auto-immune, un cancer ou une hémopathie maligne. Pour les patients âgés, aucune cause sous-jacente n'est identifiée dans la moitié des cas.

• *Diagnostic d'une hémophilie acquise*

Il est évoqué devant des saignements inexplicables : hématomes, ecchymoses, plus rarement hémorragie digestive ou rétropéritonéale, hématurie chez un patient n'ayant pas d'antécédent hémorragique significatif.

- Le TCA est constamment allongé et non corrigé par l'apport de plasma témoin normal.
- Le taux de FVIII est diminué, souvent < 5 %, parfois effondré : < 1 %.
- Les autres paramètres de l'hémostase sont classiquement normaux.
- Dans le plasma du malade, il existe un anticorps anti-FVIII. Sa recherche doit être demandée au laboratoire devant toute découverte d'un déficit en FVIII, particulièrement chez l'adulte.

• *Les deux objectifs du traitement d'une hémophilie acquise*

- Contrôler les saignements par l'apport de complexes prothrombiniques activés ou de FVII activé recombinant.
- Inhiber la synthèse de l'anticorps par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs. En dépit de ce traitement, la mortalité est élevée, voisine de 30 %.

Autres inhibiteurs de la coagulation

Les autres inhibiteurs de la coagulation, anti-FIX, anti-FV, anti-FII, sont très rares, voire anecdotiques.

V DIAGNOSTIC D'UNE PATHOLOGIE HÉMORRAGIQUE CONSTITUTIONNELLE DE LA COAGULATION

Les pathologies hémorragiques constitutionnelles de la coagulation sont dominées par l'hémophilie, due à un déficit en FVIII ou en FIX. Plus rarement, elles concernent une autre protéine de la coagulation et sont diagnostiquées à un âge variable, parfois chez l'adulte.

V.1 HÉMOPHILIE CONGÉNITALE

Elle est due à un déficit en FVIII (hémophilie A, touchant 1 garçon pour 5000 naissances) ou en FIX (hémophilie B, 5 fois moins fréquente). L'hémophilie est transmise selon un mode récessif lié au sexe, les gènes des FVIII et IX étant localisés sur le chromosome X. Seuls les garçons sont donc atteints (sauf cas exceptionnel), et les femmes sont conductrices. Environ 30 % des cas sont dus à une mutation de novo, sans antécédent familial.

La gravité du syndrome hémorragique dépend de la sévérité du déficit en FVIII ou FIX : le déficit peut être sévère (taux < 1 %), modéré (taux entre 1 et 5 %) ou mineur (taux entre 5 et 30 %). Si le taux de FVIII ou de FIX est compris entre 30 et 50 %, l'hémophilie est dite frustrée, car le plus souvent de découverte fortuite et asymptomatique.

Manifestations cliniques

Elles sont dominées par les saignements provoqués par un choc parfois minime. Le diagnostic d'hémophilie sévère se fait habituellement à l'âge de la marche.

- Les hémarthroses sont les manifestations les plus typiques. Elles touchent surtout les genoux, les coudes et les chevilles. Récidivantes, elles peuvent entraîner une arthropathie évolutive dont la forme la plus évoluée est la destruction articulaire, avec malformations et rétractions tendineuses conduisant à une invalidité sévère.
- Les hématomes des tissus sous-cutanés ou affectant les muscles peuvent être graves de par leur volume ou leur localisation, avec un risque fonctionnel ou vital :

hématome du plancher de la bouche (risque d'asphyxie), de la loge antérieure de l'avant-bras (risque de syndrome de Volkmann), du creux axillaire ou du creux poplité (risque de compression vasculaire), rétro-orbitaire (risque de cécité). Un hématome du psoas est parfois difficile à évoquer lorsqu'il est révélateur d'une hémophilie, pouvant simuler une appendicite aiguë ; le plus souvent, il faut avoir recours à une échographie pour confirmer le diagnostic.

- Les hématomes intracrâniens sont très rares, mais parfois révélateurs chez le nouveau-né.

Diagnostic d'une hémophilie

Il est en règle assez aisé ; associé à la symptomatologie clinique, il repose sur la mise en évidence :

- d'un allongement isolé du TCA, sans anticoagulant circulant (allongement corrigé après addition de plasma témoin normal), avec un TQ et un TS normaux ;
- d'un déficit isolé en FVIII ou FIX (le taux de FXI est normal).

En cas de déficit en FVIII, il convient aussi de vérifier que le taux plasmatique de vWF est normal (vWF:Ag et vWF:RCo > 50 %).

Principes du traitement d'un hémophile et surveillance

- Tous les hémophiles doivent être suivis par un centre spécialisé et posséder une carte précisant notamment le type et la sévérité de la maladie, ainsi que le(s) médicament(s) habituellement utilisé(s) pour traiter et prévenir les saignements.
- Les gestes vulnérants (injections intramusculaires), les situations à risque (sports violents), les médicaments modifiant l'hémostase (aspirine et autres médicaments antiplaquettaires) sont à proscrire. Toute ponction veineuse ou injection sous-cutanée (pour une vaccination par exemple) nécessite une compression prolongée et un pansement compressif.
- Le patient et sa famille doivent bénéficier d'une éducation précise et encadrée afin de connaître la maladie et les modalités de traitement. De même, un conseil génétique et une démarche visant à permettre un diagnostic anténatal sont à proposer chez les conductrices d'hémophilie sévère.
- Le traitement substitutif repose sur l'injection de concentrés de FVIII ou de FIX d'origine plasmatique ou recombinante. Le rythme des injections et la posologie dépendent de l'indication (saignement, chirurgie ou prophylaxie), du poids corporel, et de la demie-vie du facteur injecté (proche de 8 heures pour le FVIII et 12

heures pour le FIX). Deux risques principaux sont associés à ces traitements substitutifs.

- Le risque majeur actuellement est celui d'un inhibiteur anti-FVIII ou plus rarement anti-FIX, particulièrement élevé chez l'hémophile A sévère, au décours des premières injections. L'inhibiteur est suspecté en cas d'inefficacité du traitement et systématiquement recherché lors du suivi du patient.
- Le risque infectieux est devenu aujourd'hui exceptionnel, même avec les facteurs d'origine plasmatique, mais nécessite cependant la surveillance des sérologies virales (hépatite B, hépatite C et virus de l'immunodéficience humaine [VIH]). Il est considéré comme nul avec les FVIII et FIX recombinants.
- Chez l'hémophile A, dans les formes mineures, l'utilisation de la desmopressine (DDAVP) permet souvent de corriger de façon transitoire le déficit en FVIII. Tout comme pour la maladie de Willebrand, il convient de vérifier que le patient est bon répondeur à ce médicament qui n'est utilisable que pour des saignements mineurs ou des interventions chirurgicales associées à un risque de saignement relativement faible.

V.2 AUTRES DÉFICITS CONSTITUTIONNELS DE LA COAGULATION, EN DEHORS DE L'HÉMOPHILIE

Ils sont exceptionnels (prévalence des homozygotes $\leq 1/106$ sauf pour le déficit en FVII, un peu plus fréquent) et caractérisés par une expression clinique et biologique variable. En règle, seuls les homozygotes sont symptomatiques.

VI DIAGNOSTIC D'UN TROUBLE DE L'HÉMOSTASE FAVORISANT LES THROMBOSES

Une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est favorisée par des facteurs de risque acquis ou constitutionnels affectant l'équilibre de la coagulation.

VI.1 FACTEURS DE RISQUE ACQUIS

Ils sont dominés par les anticorps dits « antiphospholipides », spécifiques de complexes associant des phospholipides anioniques (retrouvés in vivo sur la cellule endothéliale et la plaquette activées) et des protéines qui peuvent être la b2-glycoprotéine I (b2-GPI) mais aussi la prothrombine, l'annexine V ou la PC.

Les événements cliniques évocateurs surviennent le plus souvent chez l'adulte, avec :

- des thromboses artérielles ou veineuses, ces dernières affectant les membres inférieurs mais aussi d'autres vaisseaux (veines splanchniques, cérébrales, rénales...);
- des accidents obstétricaux, fausses couches précoces (≥ 3), morts fœtales tardives inexplicées.

D'autres manifestations sont possibles : thrombopénie, livedo réticulaire, valvulopathie cardiaque inexplicée...

Le diagnostic est affirmé par :

- la mise en évidence d'un allongement isolé du TCA non corrigé par l'addition d'un plasma normal et sans autre anomalie de la coagulation associée (sauf parfois un allongement du TQ), ces éléments évoquant un anticoagulant circulant de type lupique (antiprothrombinase) qui sera confirmé par des tests de laboratoire spécifiques ;
- a découverte d'IgG ou d'IgM anticardiolipide et/ou anti-b2-GPI par méthode ELISA.

VI.2 FACTEURS DE RISQUE CONSTITUTIONNELS DE THROMBOSE

Cinq facteurs héréditaires de risque (FHR) sont clairement associés avec la MTEV : les déficits en antithrombine (AT), PC et PS ainsi que les polymorphismes du gène du FV (*FV Leiden*) et du gène de la prothrombine (*FII20210A*). Ils entraînent une majoration du risque thrombotique veineux variable selon l'anomalie et le statut génétique. Le déficit en AT est le plus thrombogène (même à l'état hétérozygote), mais le plus rare. Les polymorphismes du

FV et du FII sont très fréquents, mais peu thrombogènes à l'état hétérozygote. Le risque thrombotique augmentant lorsque plusieurs de ces FHR sont associés, lorsqu'un bilan de thrombose est indiqué, tous les FHR doivent être recherchés.

Dans quel cas les rechercher ?

- Après un premier épisode de thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire idiopathique avant 6 ans, a fortiori s'il existe des antécédents familiaux, pour adapter la durée du traitement anticoagulant.
- Chez les femmes en âge de procréer, que l'accident thromboembolique soit spontané ou provoqué, compte tenu de l'impact potentiel du résultat sur la prise en charge des grossesses ultérieures et le risque thrombotique associé à la prise d'estroprogestatifs.
- Au décours d'une TV insolite inexplicée (cérébrale, splanchnique, du membre supérieur).
- Devant toute récurrence de TV proximale ou d'EP, ou de TV distale idiopathique.

Les examens sont inutiles au décours d'une TV profonde après 60 ans, en cas de TV superficielle, de premier épisode de TV distale ou en cas de thromboses artérielles sauf cas particulier.

Quand prescrire les examens ?

- La PC et la PS peuvent être dosées sous héparine, à distance de tout traitement par AVK (après au moins 3 semaines d'arrêt). La PS doit être dosée en dehors d'une grossesse et après au moins deux cycles suivant l'arrêt d'un traitement estroprogestatif (déficit acquis).
- Les analyses de biologie moléculaire (*FV Leiden FII20210A*) sont réalisables sans restriction. Elles nécessitent un consentement éclairé singé du patient.
- Il importe de savoir aussi que :
 - à la phase aiguë d'une TV, l'AT peut diminuer sous héparine ;
 - un déficit en inhibiteur ne peut être affirmé qu'après avoir contrôlé sa persistance avec un autre dosage à distance du premier ;
 - en plus de la recherche de ces FHR, un hémogramme (à la recherche d'un syndrome myéloprolifératif) et une recherche d'anticorps antiphospholipides sont le plus souvent nécessaires.