

PATHOLOGIE de la COAGULATION

PATHOLOGIE de la COAGULATION

Rappel de la physiologie de la coagulation et des tests d'exploration

I - ALLONGEMENT ISOLE DU TEMPS DE QUICK (TQ)

A - Intreprétation des résultats

B - TQ allongé, TCA normal

II - ALLONGEMENT ISOLE DU TPS DE CEPHALINE ACTIVE (TCA)

A - Intreprétation des résultats

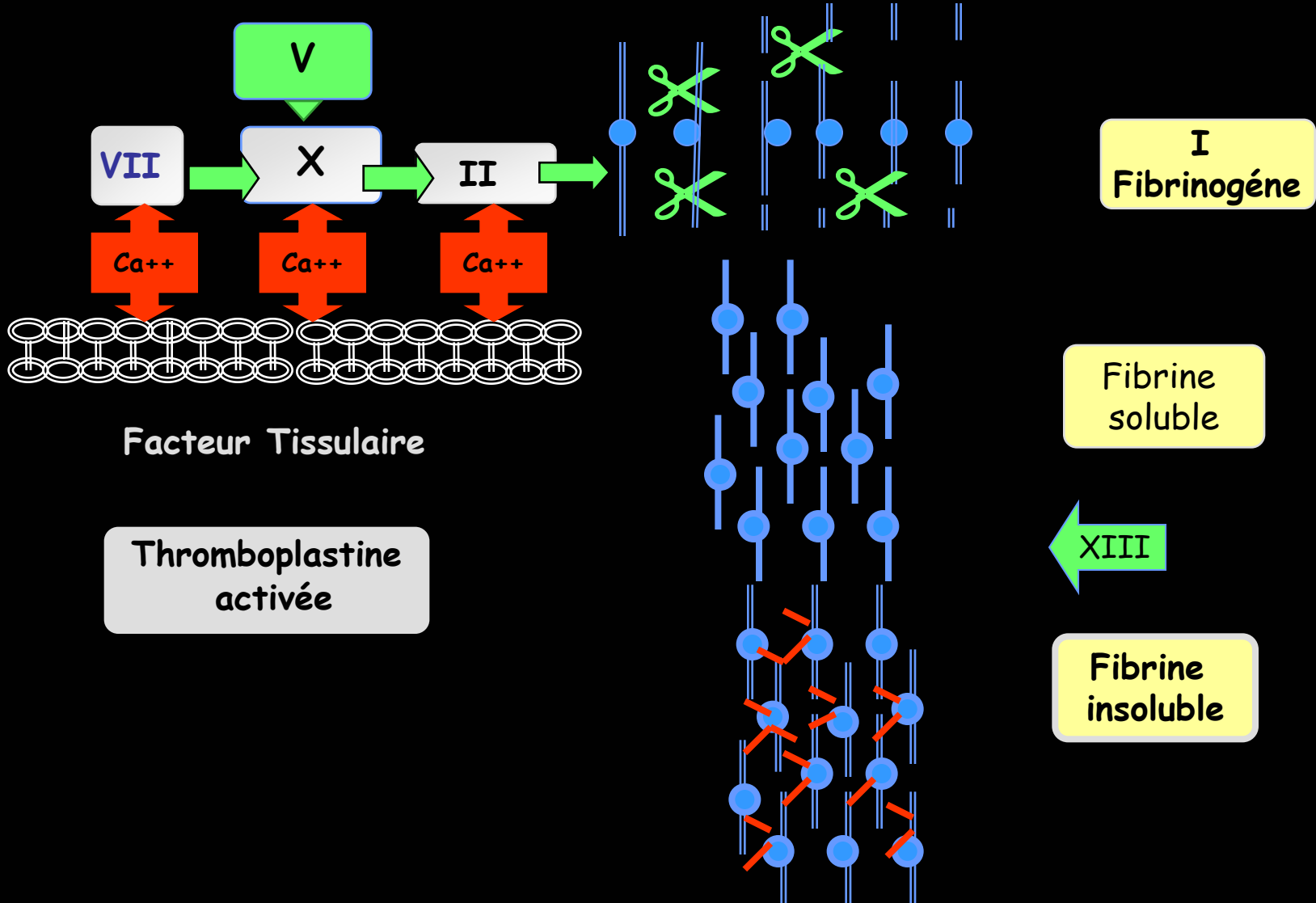
B - TCA allongé, TQ normal

III - ALLONGEMENT ASSOCIE du TCA + TQ

IV - HEMOPHILIE

V - WILLEBRAND

**SCHEMA de la
COAGULATION PLASMATIQUE
par voie exogène**



SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE par voie endogène

F Fletcher
F Flaageac
XII
XI

VIII

IX

V

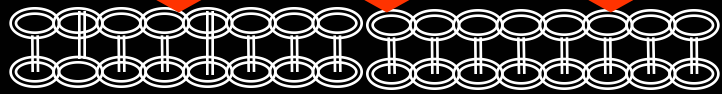
X

II

Ca⁺⁺

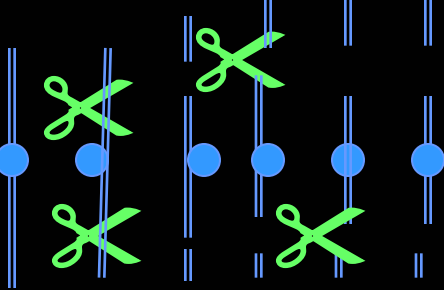
Ca⁺⁺

Ca⁺⁺



Facteur 3 plaquettaire

Thromboplastine activée

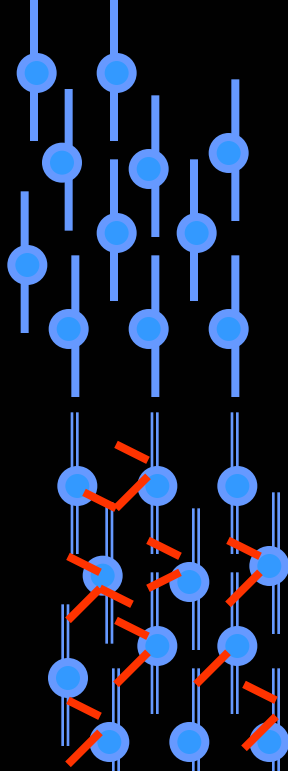


I Fibrinogène

Fibrine soluble

XIII

Fibrine insoluble

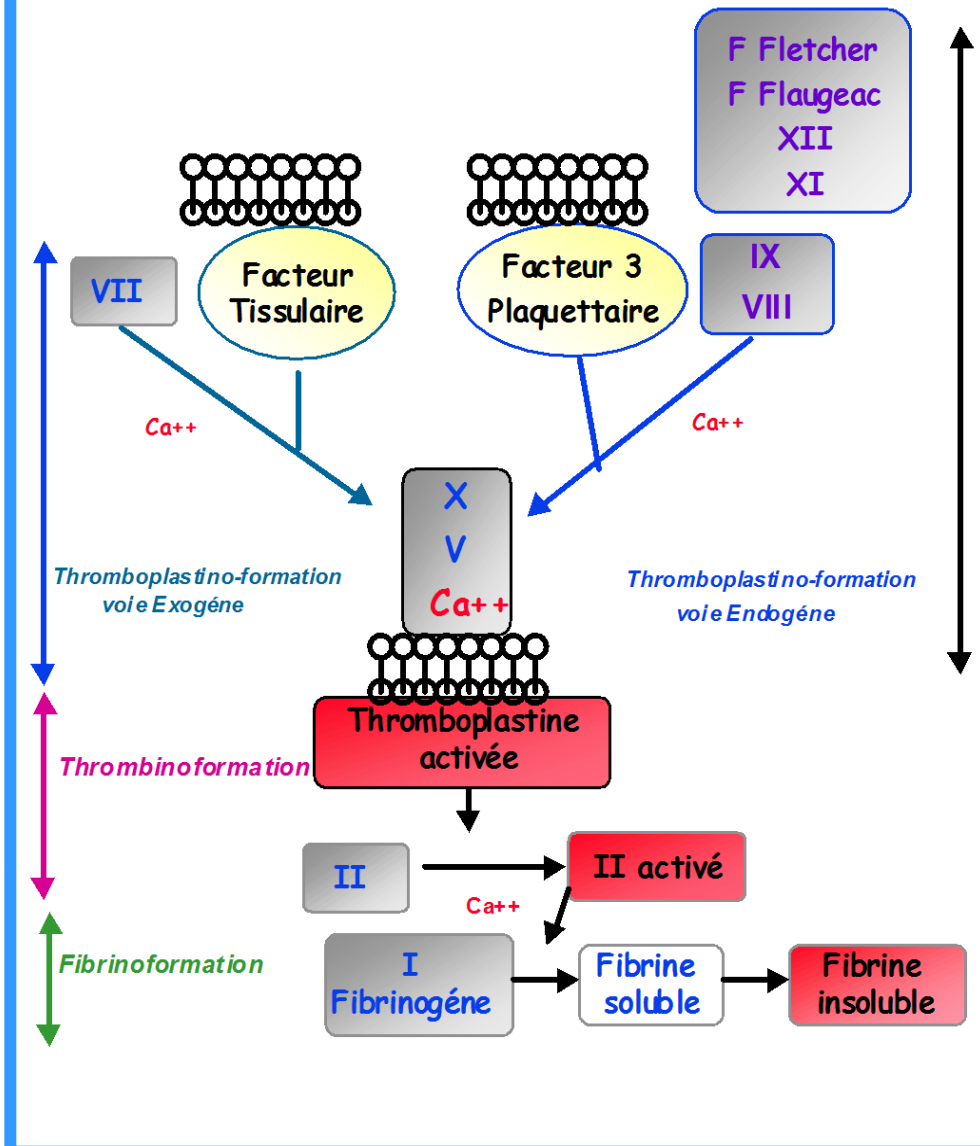


PATHOLOGIE de la COAGULATION

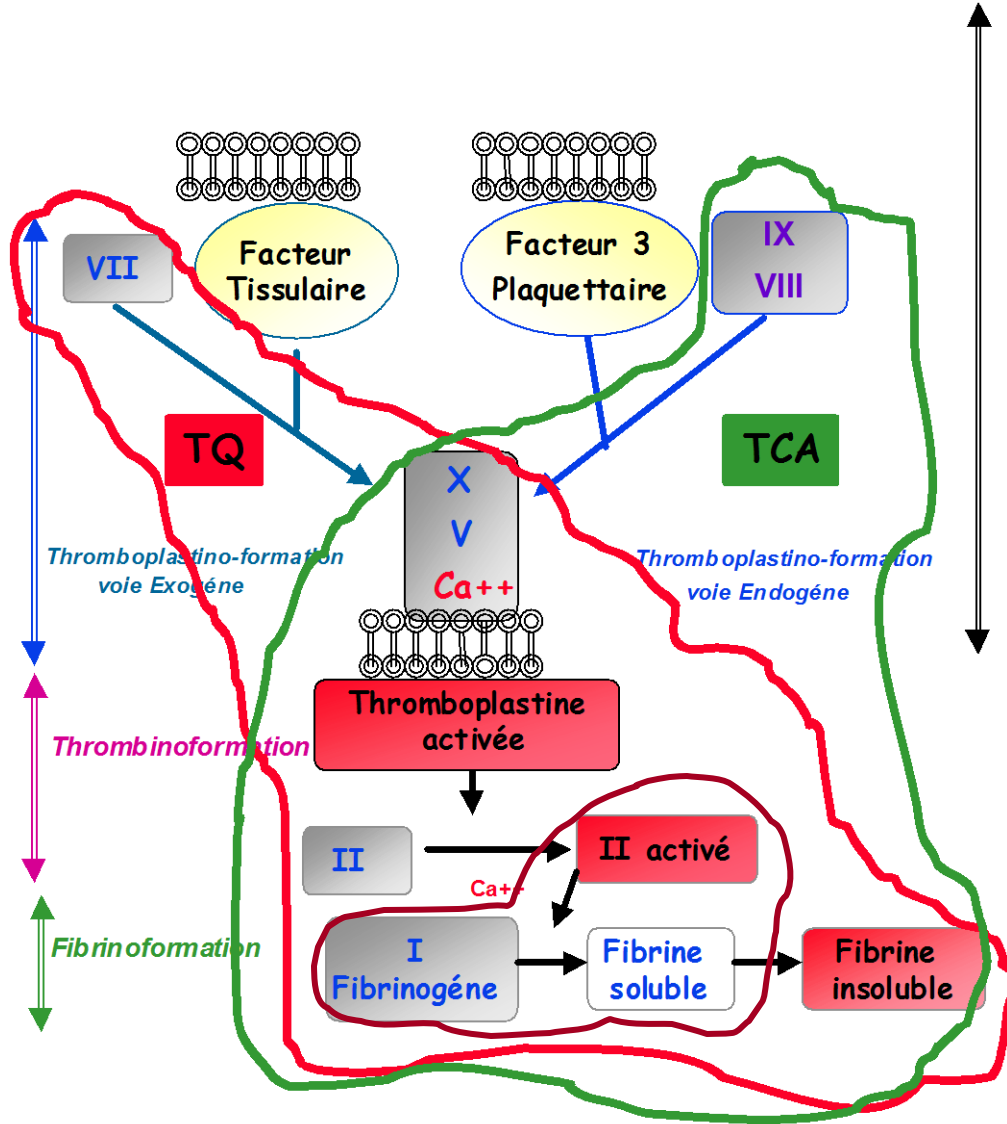


- ◆ **Manifestations cliniques des saignements liés à une pathologie de la coagulation**
 - saignements cutanés à type d'hématomes
 - saignements muqueux : épistaxis, gingivorragies...
 - saignements viscéraux : hématuries +++
 - saignements digestifs
 - ménorragies et/ou métrorragies
 - hémorragies au fond d'œil
- pas de purpura**
- ◆ **Interrogatoire sur les antécédents hémorragiques:**
 - personnels lointains
 - familiaux et mode de transmission

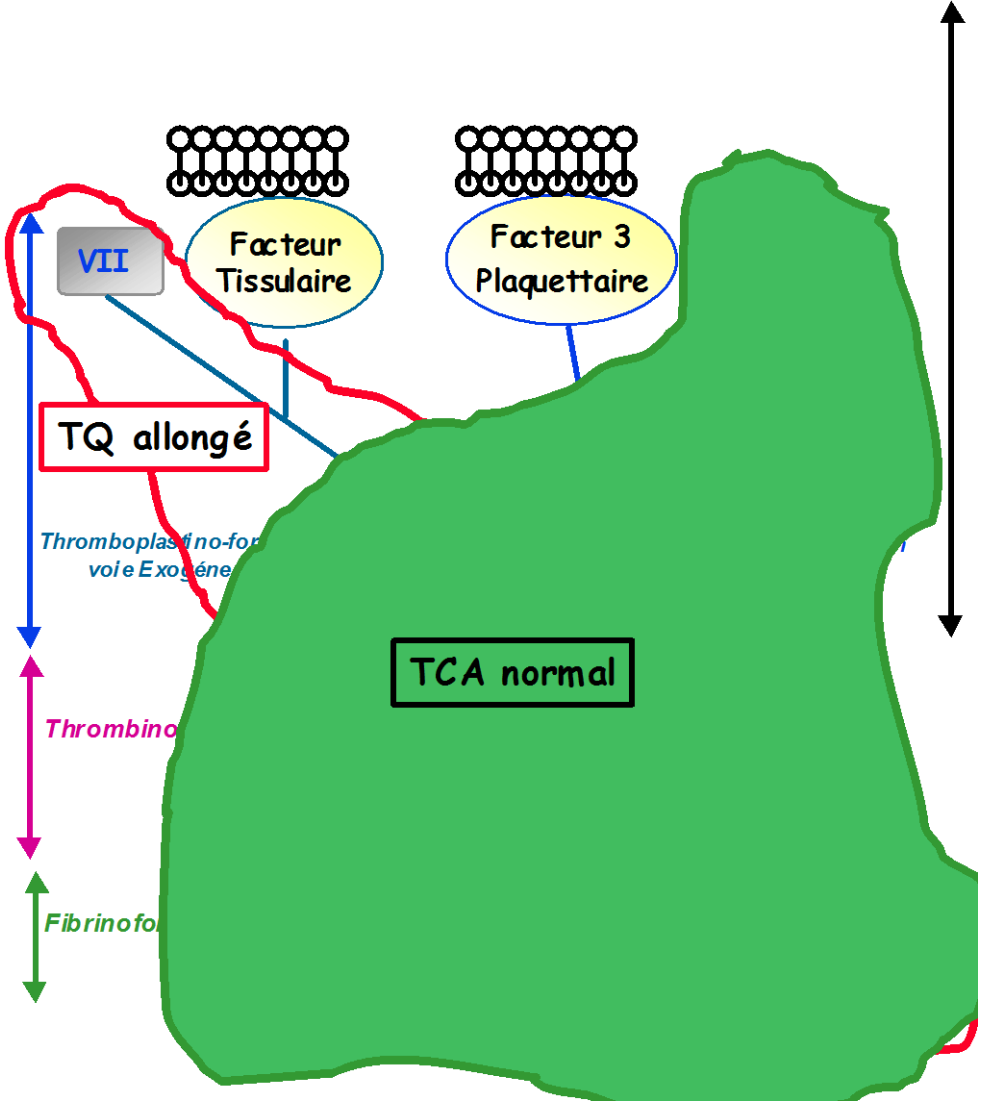
SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE



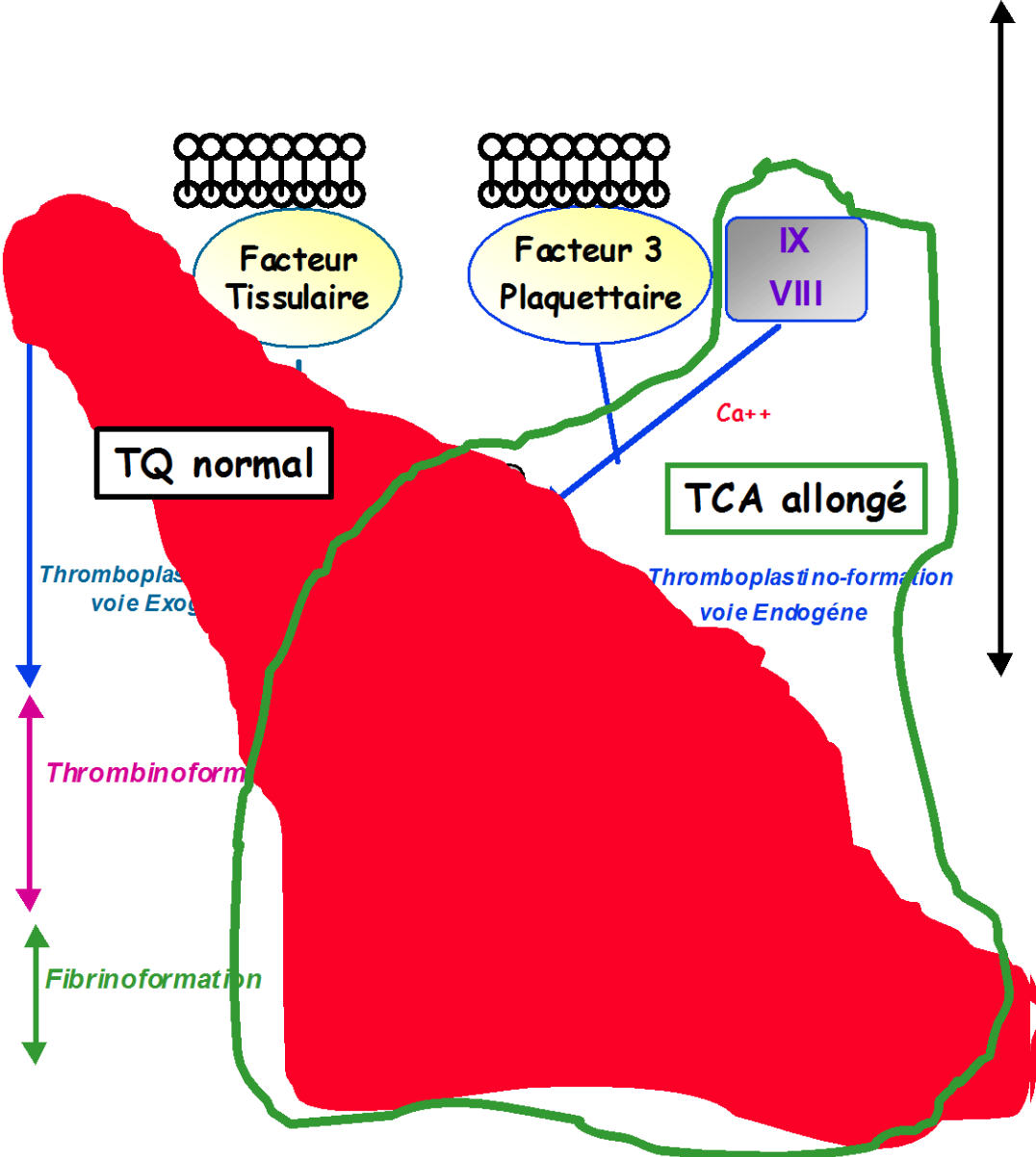
**SCHEMA de la
COAGULATION PLASMATIQUE**



COAGULATION PLASMATIQUE
TCA normal et TQ allongé



COAGULATION PLASMATIQUE
TCA allongé et TQ normal



I - ALLONGEMENT ISOLE DU TEMPS DE QUICK (TQ)

A - Interprétation des résultats

◆ Taux de Prothrombine (TP) ou temps de quick (TQ) :

➤ définition

*temps de coagulation du plasma déplaquetté décalcifié, recalcifié en présence de thromboplastine tissulaire
TQ : 12 " à 13 " ou en INR*

➤ explore

- ↳ *thromboplastinoformation exogène*
- ↳ *thrombinoformation*
- ↳ *fibrinoformation sauf le FXIII*

➤ VII, X, V, II, I

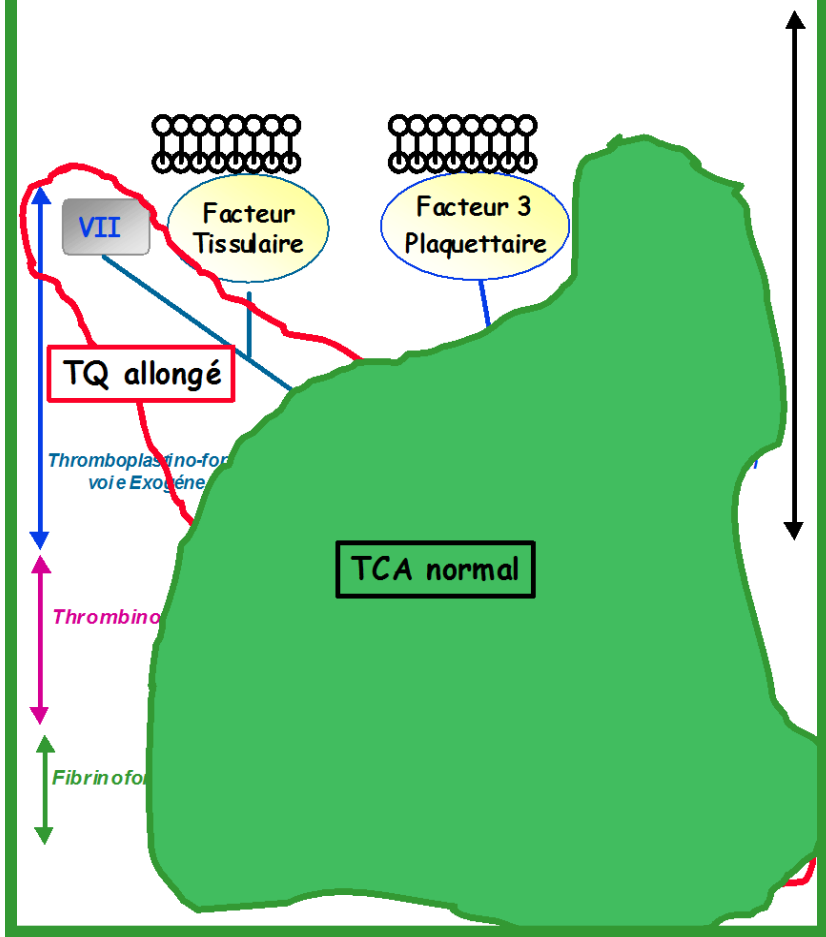
◆ Il peut s'agir:

➤ déficit d'un facteur

- ↳ *congénital*
- ↳ *acquis*

➤ Anticoagulant circulant= ACC

COAGULATION PLASMATIQUE
TCA normal et TQ allongé



B - TQ pathologique, TCA normal

Dosage du VII

- ◆ **déficit congénital rare** (1/5000000)
- ◆ **avitaminose K débutante** : car le facteur

VII

est le 1er atteint
(1/2 vie 6 H : la plus brève)

II - ALLONGEMENT ISOLE DU TPS DE CEPHALINE ACTIVEE

A - Interprétation des résultats:

◆ TCA ou TCK définition:

tps de coagulation du plasma déplaqueté décalcifié, recalcifié en présence de céphaline (équivalent du fct 3 pq,) et d'un activateur (kaolin).

TCA :30 " à 50 " rapport malade/té >1.2

↳ explore

- ↳ Thromboplastinoformation endogène
- ↳ thrombinoformation
- ↳ fibrinoformation

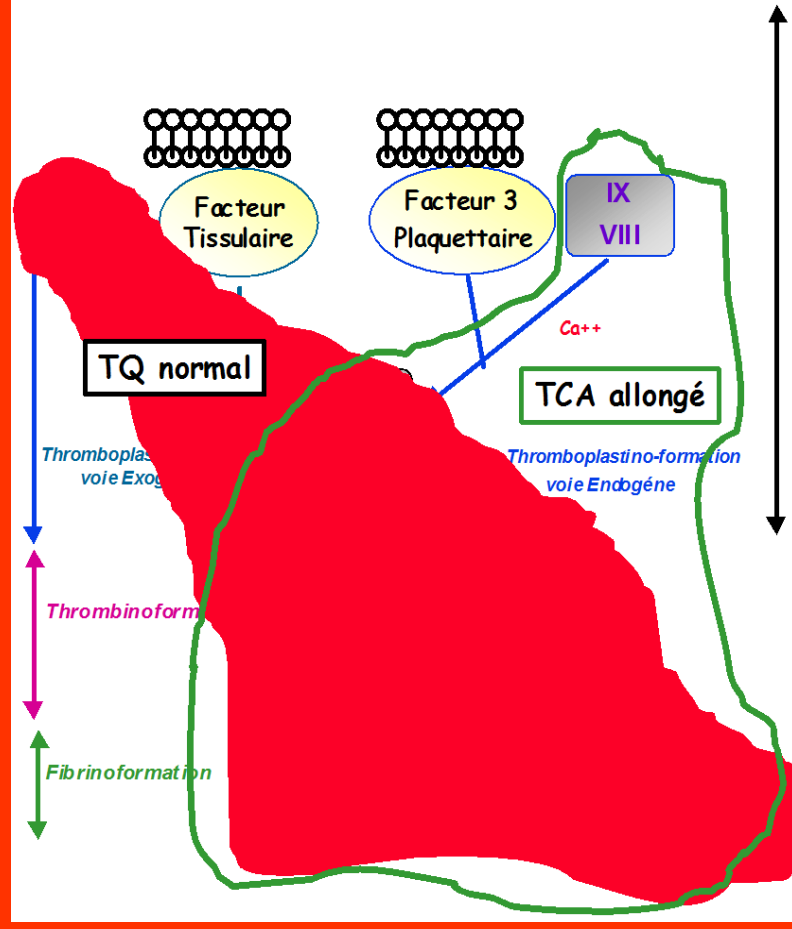
↳ **XI, XII, IX, VIII, X, V, II, I sauf F3 plaquettaire**

◆ En fonction du contexte clinique :

- ↳ **déficit congénital** d'un facteur acquis d'1 ou plusieurs facteurs
- ↳ **anticoagulant circulant**, mis en évidence par l'allongement du TCA malade + témoin

◆ Interpréter en fonction des autres tests : TP, TT

COAGULATION PLASMATIQUE
TCA allongé et TQ normal

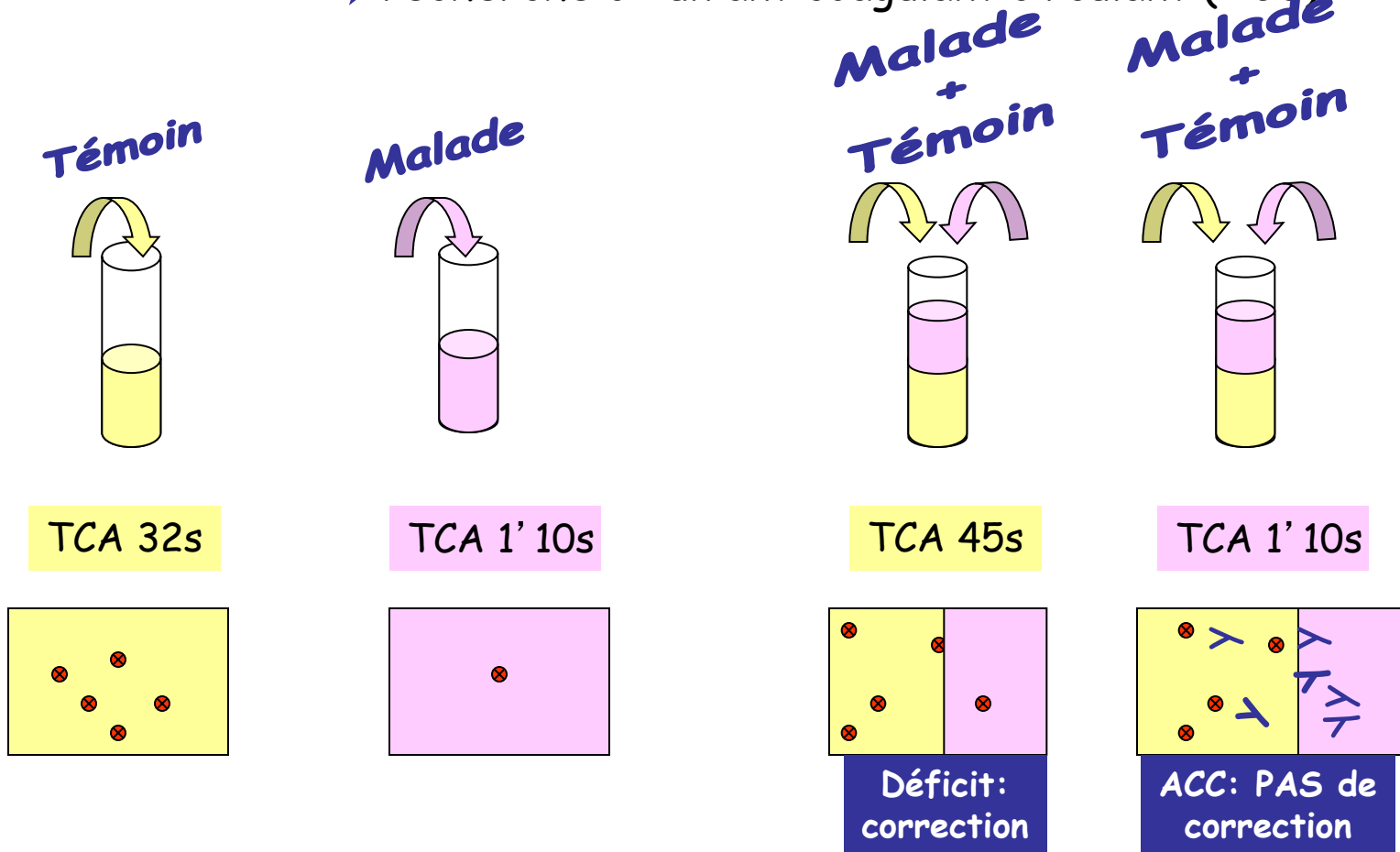


B - TCA allongé, TQ normal

◆ Déficits en facteurs du système endogène

↳ dosage analytique des facteurs

↳ recherche d'un anticoagulant circulant (ACC)



B - TCA allongé, TQ normal

1 - Déficits en facteurs du système endogène

- ↳ dosage analytique des facteurs
- ↳ recherche d'un anticoagulant circulant (ACC)

◆ Il peut s'agir :

- ↳ *déficit en VIIIc : hémophilie A*

- ↳ *déficit en IX : hémophilie B*

- ↳ *déficit en XII :*

- congénital ou acquis (sd néphrotique)
- tendance à la thrombose (non hémorragique) car action sur le système fibrinolytique.

- ↳ *déficit en XI :*

- congénital : rare, RA
- juif d'Europe centrale
- tendance hémorragique

- ↳ *déficit en prékallicréine et kininogène de haut*

2 - Anticoagulants circulants

- ◆ Dg : TCA malade: élevé
TCA témoin: normal
☒ TCA m+té: allongé

◆ ACC antiprothrombinase ou type lupique

- antiphospholipide (IgG > IgM)
 - ↳ LED, PAN
 - ↳ vaccinations
 - ↳ infections virales (HIV...)
 - ↳ hémopathies (Hodgkin, Myélofibrose)
 - ↳ ttt : Chlorpromazine, penicilline.....
- **Risques :**
 - ↳ thromboses
 - ↳ fausses couches à répétition (sd de Soulier-Boffa)

◆ ACC antifacteurs de la coagulation

- anti-VIII :
 - ↳ Allo Ac: Hémophile polytransfusé => A (5 à 10%)
 - ↳ AutoAC: - LED, grossesse, Crohn, RCH,
- PAN, allergie
- ttt par Penicilline
 - ↳ Iglo monoclonale.
- anti IX : LED ou hémophilie => B (3 à 4% des cas)
- **risque est hémorragique.**

III - ALLONGEMENT ASSOCIE du TCA + TQ

◆ Dosage analytique des fcts du complexe prothrombinique

II, VII + X, V, I,

◆ Temps de Thrombine

➤ **définition**

temps de coagulation du plasma

décalcifié,

recalcifié en présence de Thrombine

activée

TT : 18 " à 20 " pathologique > 6 "

témoin

➤ **explore**

↪ *fibrinoformation sauf le FXIII*

↪ **I**

◆ à compléter par:

➤ *un dosage du Fibrinogène*

VN 2 à 4g/l

➤ *un temps de reptilase*

A - Déficit plurifactoriel

1 - Carence en vitamine K (PPSB)

↳ *baisse du VII, X, II
le V est normal*

◆ antivitamines K

- intoxication par les AVK
- intoxication par les raticides...
- potentialisation de l'AVK par:
 - ↳ aspirine
 - ↳ anti-inflammatoire
 - ↳ hypocholesterolémiant

◆ carences en vitamine K

- défaut d'absorption=
 - ↳ sd de malabsorption: sprue, polypose,
 - ↳ chirurgie= résection étendue du grêle
 - ↳ ictère par rétention
- défaut de synthèse / carence microbienne
 - ↳ alimentation parentérale
 - ↳ antibiothérapie de DCI

◆ *diagnostic différentiel avec l'insuffisance hépatique*

↳ **maintien du V et du I**

↳ test de Koller + correction par inj. de vitamine K+++

◆ *thérapeutique*

↳ *curatif*: vit K IV à la dose de 20 à 40mg
PPSB (unité 10mL) action immédiate

↳ *préventif*: inj de vit K IM à la dose de 20 mg par semaine

2 - Insuffisance hépatocellulaire

◆ diminution

- ↳ non seulement PPSB (**II, VII, IX, X**)
- ↳ du **V, I** et XIII, plasminogène
- ↳ **des inhibiteurs = ATIII, protéine C**

◆ *contexte clinique :*

- ↳ cirrhoses hépatiques
- ↳ hépatites cytolytiques, infectieuses ou toxiques
- ↳ choc avec foie anoxique
- ↳ hépatites chroniques = HCA, surcharges = fer, cuivre

◆ *diagnostic différentiel avec hypovitaminose K*

- ↳ abaissement du V et du I
- ↳ test de Koller -
non correction par inj. de vitamine K+++

3 - Coagulopathie de consommation QS

4 - Anomalie de la fibrinoformation

TT allongé, fibrinogène abaissé.

◆ par fibrinopénie

↳ défaut de synthèse, rare ++++

↳ excès de consommation: CIVD

↳ fibrinolyse

◆ par fibrinopathie

↳ cirrhose, Hépatite virale, K du foie

↳ congénitale

↳ iglo monoclonale

5 - Héparinothérapie

◆ dosage analytique normal, TT élevé.

◆ temps de reptilase normal.

B - Déficit localisé d'un facteur

- ◆ Dg par le dosage analytique
les antécédents familiaux
- ◆ il peut s'agir:
 - ↳ déficit congénital autosomique
 - ↳ déficit acquis: **amylose** (*diminution X*)
 - ↳ ACC

RESUME

1 - Déficit isolé d'un facteur

↳ déficit congénital

2 - Déficits associés

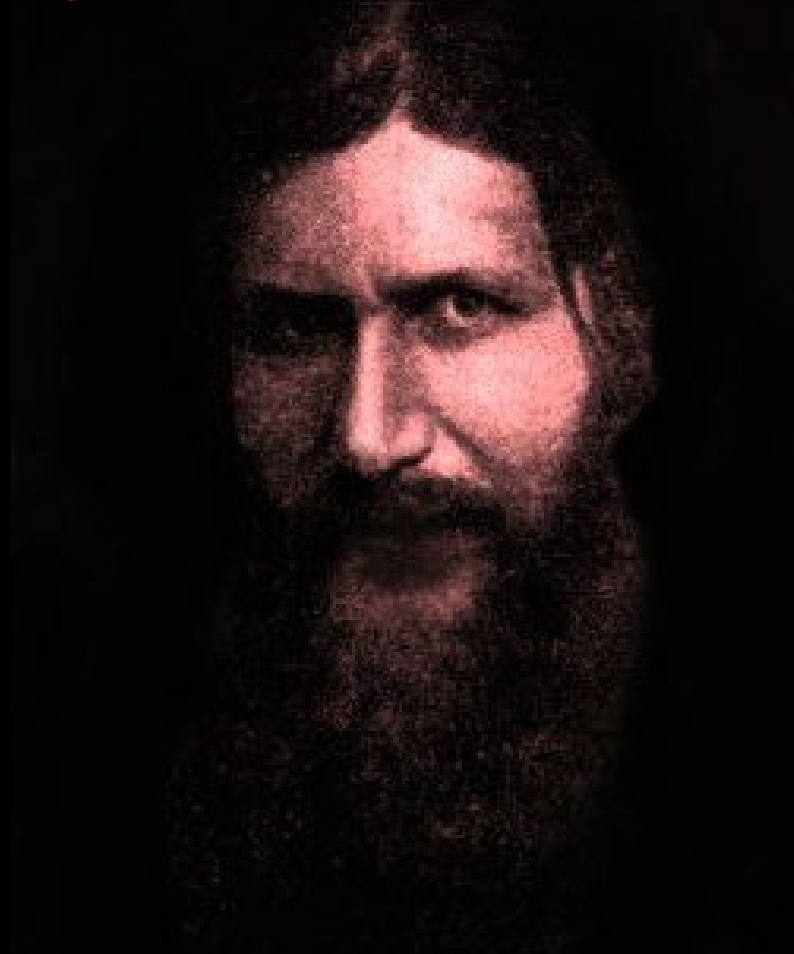
↳ II, VII + X, (IX) : avitaminose K

↳ II, V, VII + X, I : Insuffisance

hépatique.

↳ V, I, (ATIII) : CIVD V III

Hémophilie



Raspoutine

III - HEMOPHILIE

- déficit plasmatique hémorragique constitutionnel fréquent
☒ *1 cas/ 5000 naissances mâles en France*
- taux du facteur déficitaire < 30%
- gènes connus ☒ *dépistage in utero en biologie moléculaire*

A - Définition et physiopathologie

◆ Hémophilie A : (80 à 85%)

- ☒ déficit partiel ou complet en facteur VIIIc
- ☒ structure du facteur VIII :

macromolécule de PM élevé avec plusieurs activités :

- ↳ activité procoagulante VIIIc
=> *voie intrinsèque de la coag*
- ↳ activité Willebrand VIII vwf
cofacteur de la Ristocetine
=> *hémostase primaire.*
- ↳ activité antigénique : VIII Ag.

◆ Hémophilie B : (15 à 20%) déficit en facteur IX.

◆ Points communs :

☒ variantes moléculaires :

- ↳ absence de facteur : hémophilie A/B
- ↳ présence de facteur inactif : hémophilie A+/B+

☒ degré d'intensité :

- ↳ majeure < 1 %
- ↳ modérée 2 à 5 %
- ↳ mineure 5 à 25 %

◆ demi-vie des facteurs est différente :

- ↳ VIII : 10 à 16 H
- ↳ IX : 18 à 24 H

B - Génétique +++

1 - *Maladie récessive liée au sexe :*

tare portée par le chromosome X :

☒ garçons sont hémophiles

☒ filles sont conductrices.

2 - *Descendance des garçons atteints*

☒ toutes les filles sont conductrices

☒ tous les garçons sont indemnes

3 - *Descendance des filles conductrices*

☒ 25 % garçons sont hémophiles

☒ 25 % garçons sont sains

☒ 25 % filles conductrices

☒ 25 % filles saines

4 - *Taux VIII ou IX chez les filles conductrices*

est abaissé, mais variabilité du tx > 30 %

5 - *Hémophilie peut être sporadique :*

☒ mutation ponctuelle

6 - *Hémophilie féminine existe rarement*

☒ homozygote pour la tare

C - Diagnostic clinique

- Dg est d'autant plus précoce, que la forme est sévère.
- Clinique identique mais différée selon l'intensité du déficit

A - Hémophilie majeure

- ☒ début environ vers 1 an
 - ↳ période NN : apprentissage de la marche
 - ↳ spontanées ou provoquées par 1 trauma minime

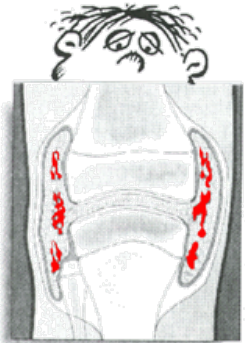


1) Hémarthroses

- ✦ grosses articulations (genoux, chevilles, coudes)
- ✦ articulation gonflée, tendue, douloureuse, rouge, chaude = impotence fctelle.
- ✦ caractère récidivant : séquelles avec destruction cartilagineuse et amyotrophie.
- ✦ au maxi : arthropathie hémophilique chronique



1) Hémarthroses expliquées aux enfants



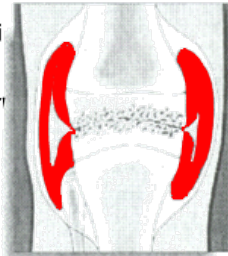
Saignement qui débute



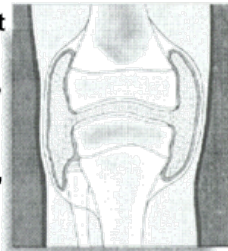
Beaucoup de sang est accumulé dans la jointure

Jointure endommagée

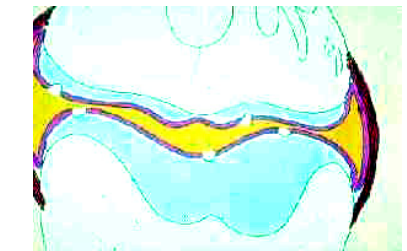
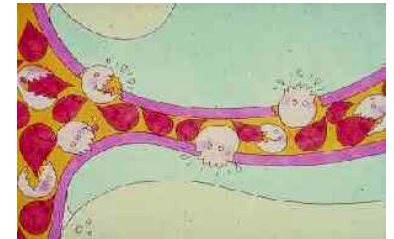
Des saignements qui n'ont pas été traités
Ne laisse pas ceci devenir ton histoire



Les saignements qui sont traités rapidement:
Ton histoire

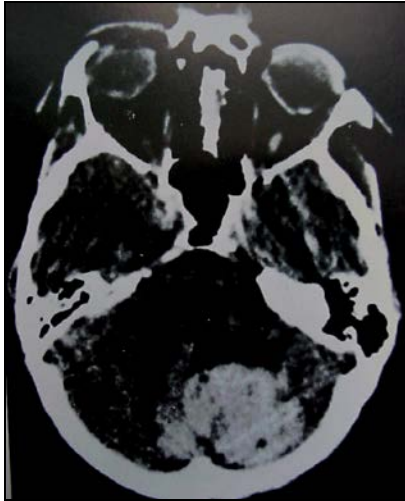


Halte: Le saignement s'arrête ici!



2) Hématomes superficiels : ecchymoses « bleus »

3) Hématomes profonds qui peuvent mettre en jeu :



☒ le PN vital.

- ↳ larynx
- ↳ plancher de la bouche
- ↳ psoas (tableau pseudo chirurgical)
- ↳ cérébral.

☒ le PN fonctionnel :

- ↳ creux axillaire
- ↳ loge des avant bras (sd de Volkmann)
- ↳ fesse (paralyse sciatique)



4) Hémorragies extériorisées

- ☒ saign + + + coupure
- ☒ hémorragies muqueuses (gingivorragies, épistaxis).
- ☒ hématurie, colique néphrétique par caillot. beaucoup plus rares.

B - HEMOPHILIES LEGERES

- ☒ plusieurs formes :
 - ↳ modérées 1-5 %
 - ↳ mineures 5-25 %
 - ↳ frustes 25-30 %

- ☒ hémorragies provoquées +++
 - ↳ extractions dentaires
 - ↳ chirurgie des amygdales...sont **retardées et prolongées**

D'où l'importance de contrôler systématiquement le TCA en pré-opératoire ++

D - Dg biologique

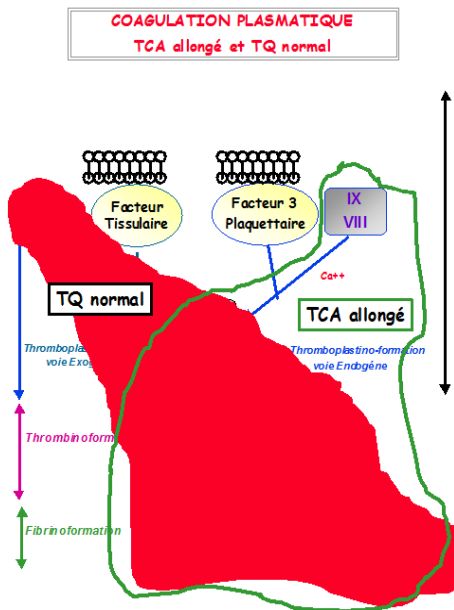
1) Hémostase primaire normale +++++

- ↳ TS, numération des plaquettes
- ↳ fonctions plaquettaire (agregation à la ristocétine)

2) tests de coagulation :

- ↳ **allongement isolé du TCA +++**
- ↳ normaux TP, TT, dosage du F
- ↳ dosage analytique VIII et du IX
- ↳ épreuve de correction du déficit par mélange plasma déficitaire + plasma normal.

- ◆ **déficit** : le plasma témoin corrige le plasma déficitaire
 - ↳ TCA té+Ma normal
- ◆ **ACC** : inhibition du plasma témoin
 - ↳ TCA té+Ma s'allonge.
- ◆ puis titrage du déficit



E - Diagnostic différentiel si hémophilie A

	Willebrand	Hémophilie A
Contrôle Génétique	Dominant autosomique	Récessif lié à X
Synthèse	endothélium mégacaryocyte	Foie
PM	1 million	260 000
Role in vivo	Hémostase primaire	coagulation
Activité biologique	TS agreg plaquettaire	TCA
TS	↗	normal
plaquettes	Normales (<i>sauf le 2B</i>)	normales
TCA	↗	↗
VIIIc	déficit modéré	↘
VIIIAg	↘ (<i>sauf le 2N</i>)	normal
VIIIvw	↘ (<i>sauf le 2N</i>)	normal

F- Evolution et pronostic

- ◆ risque hémorragique exceptionnel mais existe
- ◆ risque fonctionnel +++ : maladie orthopédique
- ◆ risques iatrogènes :
 - ↳ survenue d'un ACC
 - ↳ hépatites post-transfusionnelles HVC, HIV, +++

G - Traitement

☒ PRISE EN CHARGE EN MILIEU SPECIALISE +++++

1) RESPECT des Interdits :

- Pas d'Aspirine, ticlid, anti-inflammatoires
- Ponction ou Chirurgie avec préparation +++
- Pas d'IM

2) Traitement local :

- compression, glace
- kinésithérapie

3) Traitement substitutif :

- Urgence+++ ne pas faire attendre le patient
- but : remonter le facteur déficitaire à **30 %** +++
- moyens :

☞ VIII : **facteurs recombinants**

fct VIII hyperconcentré (20 U/ml)
selon l'importance de l'hémorragie
20 à 50 UI/kg
demi-vie : toutes les 12 H

☞ IX : **facteurs recombinants**

PPSB (25 UI/ml) apport 20-30 UI/kg
toutes les 24 H.



4) Cas particulier: Traitement des Hémophiles avec inhibiteur

☒ PRISE EN CHARGE EN MILIEU SPECIALISE +++++

◆ A rechercher systématiquement :

de 15 à 30 % des hémophiles traités +++

◆ moyens :

↳ Titre faible < 5 U Bethesda

→ **saturation de l' inhibiteur** avec des doses massives de F VIII
réponse anamnesticque avec relance de AC

↳ Titre fort > 5 U Bethesda

→ **F VII activé recombinant**

→ **Complexe Prothrombinique activé**

4) Prévention +++

☒ INFORMATION du PATIENT +++++

↳ Donner une Carte d'Hémophile

↳ *liste des centres spécialisés*

↳ *brochures et sites d' information des patients*

☒ DG ANTE-NATAL : PRELEVEMENT SANG FOETAL

IV - MALADIE DE WILLEBRAND

- ◆ découverte en 1926 par von Willebrand
- ◆ le plus fréquent des déficits constitutionnels de l' hémostasie: 1% population
- ◆ F W : structure multimérique

1 - Déficit quantitatif ou qualitatif en *f. Willebrand*.

2 - Génétique : *DA* => *filles + garçons*

3 - Role:

hémostase primaire: adhésion des plaquettes au collagène
adhésion des plaquettes entr 'elles
coagulation protéine porteuse du FVIII

4 - Synthèse du f Willebrand par

- ◆ *cellules endothéliales*
- ◆ *mégacaryocytes*

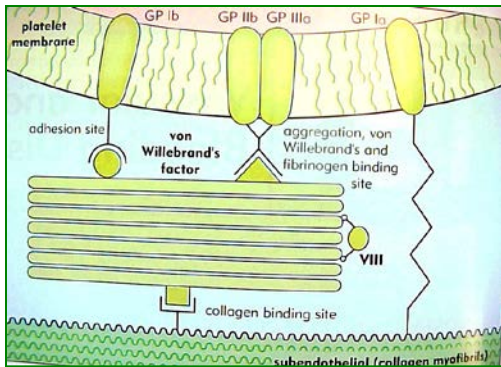
5 - Clinique :

- ◆ *hémorragies muqueuses +++*
- ◆ *ménorragies, épistaxis...*
 - ↳ *f graves = hémarthrose*
 - ↳ *f frustes = acte opératoire, ou bilan*

6 - Dg biologique

type I le plus fréquent (70%):

- **TS allongé** (8 à 15') lié au défaut de l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium



↳ hypoagrégabilité pq à la ristocétine

↳ typage du déficit:

FvWAg : déficit quantitatif (dosage immuno)

FvWCoR: déficit qualitatif (dosage fonctionnel)

variable: ↗ si grossesse, stress, infection, inflammation.....

↘ dans les groupes sanguins O

- **TCA allongé**

↳ dosage du **FVIIIc** abaissé

- normalité : TQ, TT, F, taux de plaquette

- recherche d'un ACC

7 - Traitement : Faire test au DDVAP

↳ DDAVP dérivé de la vasopressine

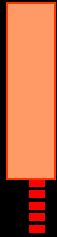



Minirin® 0,3µg/kg IV en 20minutes:

- si F VIII >20% → F Willebrand 30 à 50 u/Kg

- si F VIII <20% → F Willebrand 30 à 50 u/Kg
+ FVIII 30 à 50 u/Kg

si test positif : faire dDVAP en spray nasal sur tout dans les types 1

Les différents sous-types de la maladie de Willebrand et leurs caractéristiques biologiques

	Type 1 (70-80 %)	type 2A (10-12 %)	type 2B (3-5 %)	type 2N (?)	type 3 (1-3 %)
vWF : Ag	↘	↘	↘	normal	< 1 %
vWF : RCo	↘	↘ ↘ ↘	↘ ↘	normal	< 1 %
Facteurs VIIIc	↘	N ou +/- ↘	N ou +/- ↘	↘ ↘	3-7 %
agrégation à la ristocétine	absente	absente	augmentée	absente	absente
multimères		 Liaison avec les pq			absents