

UE6 Tissu Sanguin
ED n°5 d'hématologie
13/11/2017 de 9h à 11h30
Roneotypeur : Chiara Benoit
Roneoficheur : Cécile Cheam

ED n°5 d'UE6 : Syndrome hémorragique et hémostase

Le CC d'hématologie portera sur tous les cours et tous les ED.

CAS CLINIQUE N°1

I. .Orientation clinique devant un syndrome hémorragique

- a) Interrogatoire clinique
- b) examen clinique
- c) orientation clinique
- d) signe de gravité d'un syndrome hémorragique

II. Exploration de l'hémostase

- a) rappel sur la coagulation
- b) exploration de la coagulation
 - 1) TCA : exploration de la voie endogène
 - 2) TP exploration de la voie exogène
 - 3) cas particulier : les AVK

III. Hypertension portale

CAS CLINIQUE N°2

I. Test de correction du TCA

II. Orientation clinique

CAS CLINIQUE N°3

I. Inhibiteurs de la coagulation

- a) Système de la protéine C
- b) Antithrombine
- c) TFPI

II. Conclusion du cas clinique

CAS CLINIQUE N°1

Données sur le patient :

- Homme, 58 ans
- Chute de vélo
- Epistaxis, ecchymoses et hématomes multiples avec une notion d'antériorité
- Hépatomégalie, Splénomégalie
- Subictère conjonctival
- 2 bouteilles par jour d'alcool depuis plusieurs années

Hémogramme :

- Globules rouges : 3,5 T/L → taux normal
- **Hémoglobine : 11,8 g/dl → taux diminué**
- **VGM = Hte/GR x10 = 103 fl → augmenté**
- CCMH = Hb/Hte x100 = 32,6 → normal
- Hématocrite : 36,2 % → taux diminué (la prof n'en a pas tenu compte)
- **Plaquettes : 93 G/L → taux diminué**
- Globules blanc : 4,5 G/L → taux normal
- **Polynucléaires neutrophiles : 1,38 G/L → taux diminué**
- Polynucléaires éosinophiles : 0,13G/L → taux normal
- Monocytes : 0,09 G/L → taux diminué mais considéré comme normal
- Lymphocytes : 2,90 G/L → taux normal

Le patient présente donc une **anémie normochrome macrocytaire**, associée à une **neutropénie modérée** et une **thrombopénie**. Soit une **pancytopénie**.

Attention : une pancytopénie est l'association d'une anémie, d'une thrombopénie et d'une neutropénie. Les leucocytes n'entrent pas dans la définition, seuls les polynucléaires neutrophiles sont impliqués.

Bilan d'hémostase :

- **TCA = 1,52 → Allongement du TCA (N≤1,2)**
- **TP = 45% → baisse du TP (N≥ 70%)**
- **Fibrinogène : 1,60 g/l → taux diminué (2 g/l < N <4 g/l)**
- **Dosage des facteurs : II, VII, X, V → Tous les facteurs explorés par le TP sont diminués**

Taux de prothrombine et TQ temps de Quick sont équivalents et s'expriment en % mais la plupart des médecins préfèrent l'exprimer en secondes car il s'agit d'un temps (les deux sont finalement valables). Le TQ et le TP évaluent l'hémostase secondaire (la coagulation). Mais si on a un temps de Quick exprimé en secondes, on a une anomalie si le TQ est allongé.

Examens complémentaires :

- **Albumine diminuée**
- **gamma GT augmentés**

I. Orientation clinique devant un syndrome hémorragique

a) Interrogatoire clinique

La présence d'épistaxis, d'ecchymoses et d'hématome témoigne d'un syndrome hémorragique. A

l'interrogatoire on recherche :

- Le contexte : Intoxication alcoolique, maladie hépatique associée , syndrome infectieux. Noter la présence de traces d'ecchymoses plus anciennes qui témoignent d'un caractère chronique
- Caractère spontané ou provoqué, intervalle de temps, la date des premières manifestations.
- Prise de médicaments : antiagrégants plaquettaires (Aspirine), anticoagulants, AINS.
- Antécédents personnels d'interventions chirurgicales ou d'extractions dentaires, si elles ont été accompagnées de saignement, rechercher si le patient a du être transfusé à cette occasion.
- Antécédents hémorragiques familiaux : Arbre généalogique

Ici, le patient pourrait présenter une intoxication alcoolique avec une maladie hépatique associée (ces deux causes semblent les plus probables dans ce cas clinique, la chute à vélo n'est pas considérée comme la cause principale de ce syndrome). Le syndrome présente un caractère chronique du aux ecchymoses anciennes (antécédents personnels). Il est provoqué et retardé. Il n'y a pas de notions de transfusion.

b) Examen clinique :

Il faut préciser le type d'hémorragie, qui peuvent être :

Cutanée (évoque une anomalie de l'hémostase primaire)

- Purpura pétéchial: Extravasation de sang dans le derme, sous forme d'éléments punctiformes, qui ne s'efface pas à la vitropression.
- Ecchymoses : Hémorragies sous-cutanées sous forme de plaques bleu-violacées dont la couleur évolue en fonction de la dégradation de la bilirubine locale.

Muqueuse (évoque une anomalie de l'hémostase primaire)

- Épistaxis
- Gingivorragie
- Hématémèse (hémorragies digestives plutôt haute)
- Méno-métrorragie (Règles anormalement abondantes.)

Profonde (évoque une anomalie de la coagulation)

- Hématome : hémorragie profonde intra-musculaire
- Hémarthrose : hémorragie intra-articulaire

Ici , le patient présente à la fois des hémorragies cutanéomuqueuse et profondes.

c) Orientation clinique devant un syndrome hémorragique

1) Anomalie de l'hémostase primaire

Interrogatoire clinique :

- hémorragie provoquée : post amygdalectomie, extravasation dentaire, post partum
- Médicaments : anti-agrégants, aspirine, AINS
- Antécédents personnels et familiaux

Examen clinique, type d'hémorragie :

- cutanée : ecchymose, purpura ne s'effaçant pas à la vitropression
- muqueuse : gingivorragie, épistaxis, ménorragies, métrorragies, hémorragie digestive
- immédiate

Bilan d'hémostase

- Temps d'occlusion plaquettaire normal ou allongé

- Plaquettes normales ou diminuées
- TCA +/- allongé
- Taux de prothrombine (TP) normal
- Fibrinogène normal ou diminué

Le TCA explore la voie endogène et donc les facteurs IX, XI, VIII, X, V, et le fibrinogène. Un allongement du TCA peut témoigner d'un déficit du facteur VIII. Il existe donc un lien entre le TCA et la coagulation mais aussi un lien entre le TCA et l'hémostase primaire. Le facteur von Willebrand retrouvé dans l'hémostase primaire se lie aux plaquettes et a aussi pour rôle la protection du facteur VIII dans le plasma. Donc si on a un déficit en facteur von Willebrand, le facteur VIII ne sera plus protégé et on aura donc une baisse du facteur VIII et un allongement du TCA.

Rappel : Dans l'hémostase primaire, le fibrinogène fait le lien entre les plaquettes. Dans la coagulation il est le produit final.

2) Anomalie de la coagulation :

Interrogatoire clinique :

- Hémorragie provoquée : chute, chirurgie, chute du cordon, hémorragie du SNC, post partum
- Antécédents personnels et familiaux

Examen clinique :

- Hémorragie profonde : Hématome et Hémathrose
- Hémorragie retardée

Bilan d'hémostase :

- Plaquettes normales
- Temps d'occlusion plaquettaire normal
- TCA +/- allongé
- Taux de prothrombine +/- allongé
- Fibrinogène normal ou diminué

On repère une hémorragie cérébrale à l'interrogatoire lorsque le patient se plaint de mal de tête.

d) Les signes de gravités d'un syndrome hémorragique :

- la présence d'un purpura limité ou généralisé ?
- une chute d'hémoglobine > 2 g/dl
- des antécédents de transfusion
- localisation méningée : dans ce cas l'hémorragie peut avoir des conséquences très graves
- en cas de thrombopénie sévère : on recherche des bulles hémorragiques intra-buccales et une hémorragie rétinienne, signe d'une hémorragie intra-cérébrale, détectée par la réalisation d'un fond de l'oeil.

II. Exploration de l'Hémostase

a) Rappel sur la coagulation

Le foie synthétise la plupart des facteurs de coagulation (les facteurs II, V, VII, IX, X, XI, XII, PK, KHBM et le fibrinogène qui sont exclusivement synthétisés par le foie) et leur inhibiteurs.

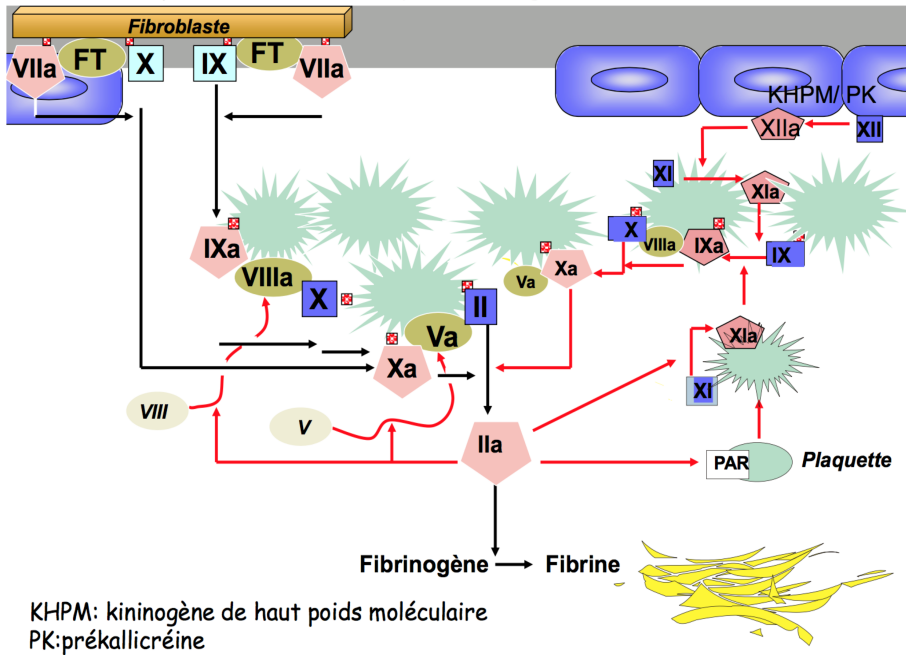
Le facteur VIII est synthétisé par le foie, le poumon, la rate, le rein et le cerveau. Le facteur XIII par le foie, les monocytes et les mégacaryocytes

Les inhibiteurs de la coagulation comme l'anti-thrombine et la protéine C par le foie. La protéine S est

synthétisée par le foie et les cellules endothéliales.

Les protéines de la coagulation Vitamine K dépendantes (ici on parle de protéine pas seulement des facteurs donc cela inclue aussi les inhibiteurs) sont le FII, FVII, FIX, FX et les protéines C et s. Elles subissent une carboxylation au niveau de l'hépatocyte qui transforme les résidus acide glutamiques (Glu) en acides gamma-carboxyglutamiques (Gla). Le cofacteur de cette réaction est la Vitamine K sous forme réduite. Cette réaction permet aux protéines vitamines K dépendantes de se lier aux phospholipides chargés négativement par une liaison Gla et calcium dépendante.

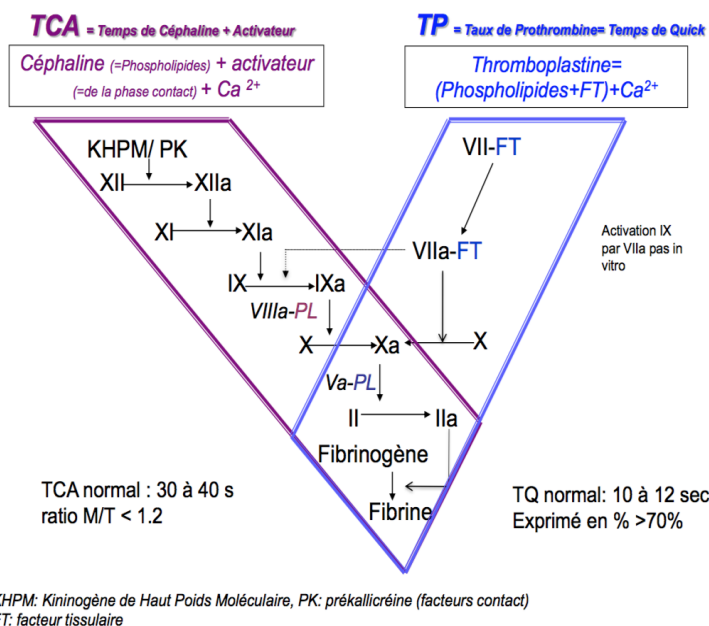
Schéma général de la coagulation in vivo :



In vivo la voie du facteur tissulaire est prépondérante.

In vitro la coagulation se fait par la voie endogène, la voie exogène et la voie commune, ce n'est pas valable in vivo. In vitro il n'y a pas d'activation du FIX par le FVII. Cela permet exploration de la coagulation par le TCA et le TP.

Schéma de la coagulation in vitro :



b) Exploration de la coagulation

In vitro, l'hémostase est explorée à l'aide d'un tube citraté (on n'utilise l'EDTA que pour la NFS pas pour l'exploration de l'hémostase). Le citrate est un chélateur du calcium.

On remplit ensuite le tube avec un volume suffisant, il faut environ un volume de citrate pour 9 volumes de sangs sinon le tube ne sera pas conforme et les résultats seront faussés (on utilise des tubes adaptés pour les bébés). On centrifuge ensuite le tube qui sédimente pour jusqu'à obtention du plasma.

Attention on n'explore bien le plasma et non le sérum. Le sérum correspond au plasma sans les facteurs de coagulation et le fibrinogène (justement ce que l'on veut explorer).

Au laboratoire on rajoute ensuite du calcium et des phospholipides et un activateur spécifique :

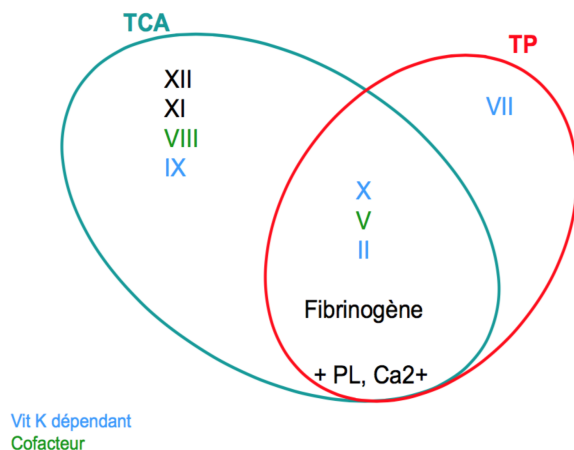
- pour le TP on rajoute le facteur tissulaire pour activer le FVII
- pour le TCA on rajoute un contact: kaolin, silice, acide ellagique.

Ensuite on incube le tube et on mesure le temps nécessaire à la formation du caillot de fibrine.

1) TCA : exploration de la voie endogène et de la voie commune

Le TCA explore la voie endogène et la voie commune. Il explore donc tous les facteurs sauf le VII.

Après ajout de phospholipides, de calcium, d'un contact et incubation, on obtient un temps de coagulation en secondes, qu'on compare à un temps témoin. On l'exprime surtout sous forme de ratio : $TCA = \frac{TCA \text{ du malade}}{TCA \text{ du témoin}}$. Un ratio non pathologique est inférieur ou égal à 1,2.



Si le TCA est allongé de **manière isolée** on a un ralentissement de la coagulation, qui peut être dû à :

- un déficit en FVIII (hémophilie A) ou FIX (hémophilie B)
- un déficit en FXI, dans ces cas le TQ est normal
- la présence d'un anticoagulant circulant

2) TP : exploration de la voie exogène et de la voie commune.

Le TP explore la voie exogène (FVII) et la voie commune (FX, FV, FII, FI).

Il s'exprime en % si on parle du taux de prothrombine et en secondes si on utilise le temps de Quick.

On ajoute un réactif : la thromboplastine qui correspond aux phospholipides, au Calcium et au FT qui est le facteur déclenchant. Il explore donc aussi le FT.

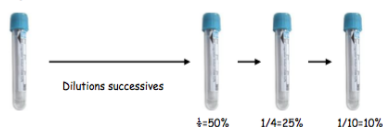
Le TP est considéré comme anormal si il est inférieur à 70%.

Si le TP est trop bas et que :

- le TCA est normal : on a un déficit en FVII
- le TCA est anormal : on peut avoir un déficit en Vitamine K (carence ou prise d'anti vitamine K) ce qui entraîne une baisse du FII, FVII et FX. On peut aussi avoir une insuffisance de synthèse hépatique avec une diminution du FII, FVII, FX, FV et du Fibrinogène.

Mode de calcul du Taux de prothrombine (=Temps de Quick)

Pool plasma normal



À partir de chaque dilution on mesure un temps de coagulation (ex Temps de Quick):
on ajoute Ca^{2+} et la thromboplastine (phospholipides+ FT)
on obtient un temps d' autant plus long que le plasma est dilué

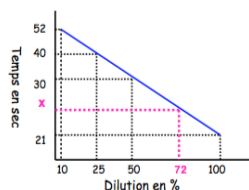
dilution	Pur (100%)	50%	25%	10%
Temps (sec)	21	30	40	52

On réalise une courbe d'étalonnage
En abscisse le %
En ordonnée le temps

Plasma à analyser



On fait un temps de coagulation à partir du plasma du patient
on obtient un temps
On lit le % de la normale sur la courbe
On obtient le TP du patient : 72%



3) Cas particulier : prise d'AVK

Les Anti Vitamines K (AVK) sont suivies par $INR = TQ \text{ du patient} / TQ \text{ du témoin}$ ^ISI

ISI est un indice permettant de comparer la coagulation quelque soit le laboratoire alors que le TP est propre au témoin utilisé qui dépend du laboratoire.

Les AVK (Sintron, Coumadine, Previscan) impactent les Facteurs Vit K dépendant, il permettent de fluidifier le sang et empêchent la thrombose. Un patient sous AVK aura un INR compris entre 2 et 3. Un patient sans AVK aura un INR=1.

Sous AVK, on a :

- un allongement du TCA du à l'impact des AVK sur le FIX et les facteurs de la voie commune
- une diminution du TP du au FVII et les facteurs de la voie commune.

Attention tous les patients n'aura pas un allongement du TCA sous AVK, ça va dépendre du FIX.

Retour au cas clinique :

On a :

- Un allongement du TC
- Une diminution du TP
- Une diminution du fibrinogène et des facteurs explorés par le TP

Mécanismes pouvant expliquer ces diminutions :

Tous les facteurs sont synthétisés par le foie. Les facteurs II, VII et X sont vitamine K dépendants. Le patient peut donc avoir soit une insuffisance hépatique, soit un déficit en Vitamine K. Cependant, le facteur V, qui n'est pas Vitamine K dépendant est aussi diminué, ce qui exclu une avitaminose K. On s'oriente donc vers une anomalie de synthèse hépatique. Le FV reflète la fonction hépatique.

Le patient présente une pancytopenie avec :

- une **anémie macrocytaire arégénérative** due à l'éthylisme chronique. On a une intoxication alcoolique qui détruit les érythroblastes et oriente donc vers une origine centrale. Les signes cliniques traduisant l'anémie sont : ictère et la spléno-mégalie dus à une hémolyse intra médullaire.
- une **neutropénie** à la fois d'origine périphérique avec un trouble de la répartition due à l'hypersplénisme, et d'origine centrale lié à l'éthylisme qui induit des carences vitaminiques (notamment B9-B12).

- une **thrombopénie** à la fois d'origine périphérique avec un trouble de la répartition due à l'hypersplénisme, et d'origine centrale (acquise) lié à l'éthylisme qui induit des carences vitaminiques (notamment B9-B12). Les signes hémorragiques liés à la thrombopénie sont : les hémorragies superficielles comme les hémorragies cutanéomuqueuses, épistaxis, ecchymoses.

La pancytopénie est donc multifactorielle car elle a une origine à la fois périphérique et centrale.

- Les troubles de la coagulation plasmatique se manifestent par des hémorragies profondes (hématomes), provoqués par l'insuffisance hépatique. L'hypoalbuminémie et l'augmentation des gamma GT confirment l'insuffisance hépatocellulaire.

III. Hypertension portale

Définition : élévation du gradient de pression entre la veine porte et la veine cave.

Causes :

- Obstacles à la circulation porto-hépatique dans le foie (bloc intra-hépatique) ex: cirrhose
- Obstacle sur la veine porte (bloc sous-hépatique)
- Obstacle sur les veines hépatiques ou sur la partie terminale de la veine cave inférieure (bloc sus-hépatique).

L'organisme réagit en mettant en place une circulation collatérale porto systémique. Il y a un risque de rupture des vaisseaux et donc d'hémorragie digestive.

Signes cliniques : Circulation collatérale sous cutanée abdominale, (développement d'anastomoses entre le système porte et le système cave.), splénomégalie, hémorragies digestives par rupture de varices œsophagogastriques ou par gastropathie congestive.

L'hypothèse est donc : alcool → une cirrhose → hypertension portale se manifestant par une splénomégalie. La cirrhose a également provoquée une hépatomégalie qui peut être responsable d'une choléstase (une diminution de l'excrétion des acides biliaires, diminuant l'absorption des Vitamines K) se manifestant par des problèmes de la coagulation, une augmentation des Gamma GT et un subictère.

CAS CLINIQUE N°2

Données sur le patient :

- Garçon de 2 ans
- gonflement d'une articulation
- contexte de chute = provoqué
- coude rouge et douloureux
- antécédents personnels d'ecchymoses et d'hématome post traumatique.

Hémogramme :

- Hémoglobine : 15,3 g/dl → taux normal (on ne s'occupe pas du VGM)
- Leucocytes : 6,5 G/L → taux normal
- PNN : 3,5 G/L → taux normal
- Plaquettes : 360 G/L → taux normal

Exploration de l'hémostase :

- TP normal
- Fibrinogène normal
- **TCA : 2,24 → allongé**

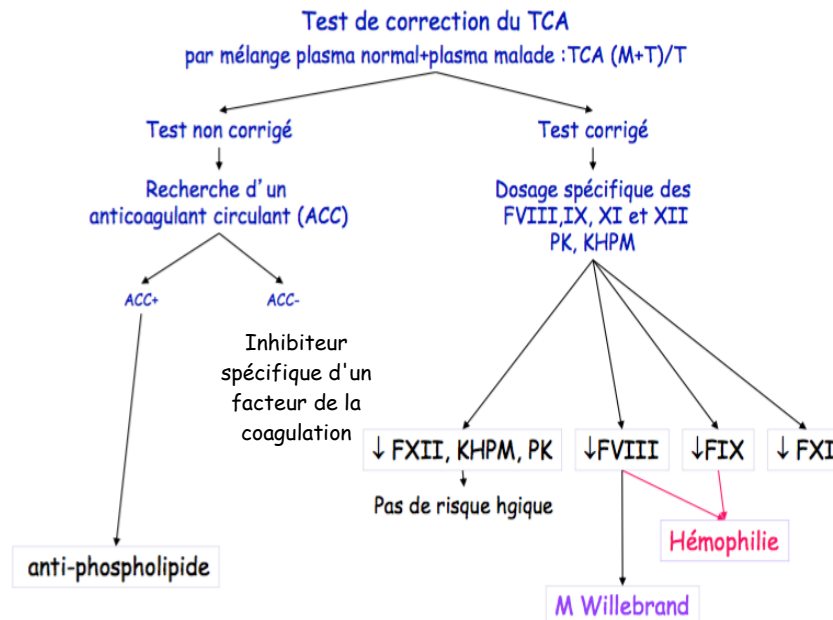
On a donc un **allongement isolé du TCA** qui explique une anomalie de la coagulation à associer aux hémorragies profondes. Pour explorer l'allongement isolé on fait un test de correction du TCA.

I. Test de correction du TCA

Il s'agit d'un test fonctionnel, qui explore l'allongement isolé du TCA grâce à l'exploration des facteurs de la voie endogène de la coagulation : FVIII FIX et FXI (pas les FXII, KHPM, PK car ils ne sont pas associés à une risque hémorragique).

On mélange le plasma du patient à un plasma sain et on observe si le TCA se corrige. On mesure le ratio (malade + témoin)/ temps du témoin, et voir si le ratio s'est amélioré ou non.

- Si le TCA se corrige, le plasma témoin a apporté les facteurs manquant dans le plasma du patient. On en déduit que le patient avait un déficit en facteurs de coagulation. On recherche donc le facteur manquant.
- Si le TCA ne se corrige pas, on recherche la présence d'un anticoagulant circulant dans le plasma.



Le patient peut avoir à la fois des anticoagulants circulants et un déficit en facteur.

Dans ce cas on fait d'autres tests : le TCK. On utilise comme contact le kaolin et non le silice, le teste est donc moins sensible à l'ACC. Il est important de connaître le contexte clinique. Si le patient a une thrombose on recherche plus un anticoagulant circulant.

II. Orientation clinique

Retour au cas clinique :

On considère que le test est corrigé, des examens complémentaires donnent les résultats suivant :

- FVIII=3%
- FIX=85%
- FXI= 75% (N>60%)
- Dosage du facteur Willebrand normal

On a donc un **déficit isolé en FVIII du à une Hémophilie A**, maladie récessive lié à l'X (les garçons sont atteints et la mère est vectrice, elle ne présente donc pas la maladie). L'Hémophile A est une maladie de la coagulation, ce qui explique la présence d'hémorragies profondes : hématome et hémarthrose.

Rappel : l'hémophilie B est associée à un déficit en FIX.

La gravité des syndromes hémorragiques dépend de la sévérité du déficit :

- Sévère si le taux < 1%
- modéré entre 1% et 5%
- mineur entre 5% et 30%
- frustre entre 30% et 50% car la découverte est fortuite et asymptomatique

L'enfance évoque le caractère constitutionnel. Les hématomes et hémarthroses évoquent une hémophilie modérée causée par des chocs importants (post traumatiques). (Différent d'une hémophilie sévère provoquée par traumatismes minime).

CAS CLINIQUE N°3

Données sur le patient :

- Femme de 23 ans
- douleur basithoracique et au niveau du mollet gauche
- jambe gauche chaude et rouge et douleur dans la cuisse gauche
- eupnéique = respiration normale
- embolie pulmonaire
- thrombose veineuse profonde
-

Données biologiques :

- NFS normale
- TP, TCA et fibrinogène normal
- Antithrombine : 45% → diminuée
- Protéines C et S normales

La patiente présente donc un **déficit isolé en antithrombine**.

I. Inhibiteurs de la coagulation :

Les inhibiteurs de la coagulation sont les **protéines C et S** qui sont vitamines K dépendantes, **l'antithrombine, le TFPI**. Il ont un mode d'action anticoagulant pour éviter que le caillot au niveau de la brèche vasculaire ne s'étende à distance.

a) Système de la protéine C = Protéine C + Protéine S

- La protéine C est produite par le foie
- La protéine s par les cellules endothéliales et le foie.
- Elles sont vitamine K dépendantes.

La thrombine a pour rôle la transformation du fibrinogène en fibrine.

Elle agit également sur les inhibiteurs de la coagulation. Elle active la protéine C, qui se lie sur ses récepteurs membranaires au niveau de la cellule endothéliale : l'EPCR et la thombomoduline (TM). La thrombine se fixe ensuite sur la TM et perd ses propriétés pro coagulantes. Elle active la protéine C qui a besoin de son

cofacteur, la protéine s pour fonctionner. Le complexe inactive le FVa et FVIIIa (cofacteurs). Cela entraîne le ralentissement de la production de thrombine .

Une mutation génétique au niveau de FV rend l'inactivation impossible par la protéine C.

b) Antithrombine

- Serpine : inhibiteur de sérine protéases
- Produite par le foie
- se lie à heparane sulfate au niveau des cellules endothéliales, entraînant un changement de conformation de l'AT, qui va ensuite inhiber la Thrombine, le FXa, le FXIa, le FIXa et le FXIIa
- Ces propriétés sont à la base du traitement par heparine (anticoagulant)

c) TFPI

- Produit que par cellule endothéliale
- se fixe sur Glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire. Il se fixe ensuite au Fxa pour former le complexe TFPI-FXa qui se fixe sur complexe FT-FVIIa et donc bloque l'initiation de la coagulation

II. Conclusion du cas clinique :

La patiente présente donc un déficit en antithrombine, elle n'est donc pas capable de freiner sa coagulation, la coagulation veineuse augmente, ce qui entraîne des thromboses et l'embolie pulmonaire.

Mademoiselle B est traitée par rivaroxaban Xarelto® (anticoagulant oral) anti Xa direct, qui empêche cette coagulation anormale.

Dédicace :

Aux Bich'alcoolo, team de défis préwei devenue la famille (kiss sur vos fesses bande de fous) !

A Lilian, mon gars sûr, qui n'ouvrira surement pas cette ronéo avant le mois de janvier.

A tous les Brice de Nice du weekend surf et vos Brétimurs qui m'ont fait adorer typer cet ED le lundi matin. Spéciale dédicace à Pierre Dumas et à Ben le pigeon, meilleur compagnon de route.

Au meilleur parrain et son sourire ultra bright, je t'attend au weekend fillot avec ton vase!

A tous les parrains deux et à mes co-fillottes pour leurs talents de cuistots.

A tous les P2 de la promo, bon courage pour le CC !!