

UE6 Tissu sanguin

ED 5

13/11/2018 de 9h à 11h30

Ronéotypeur : Serena Legeais / Jade Le Berrigaud

Ronéoficheur : Serena Legeais / Jade Le Berrigaud

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

*Notre chargée de Td a refusé de relire la ronéo.*

*Le CC2 portera sur tous les cours et tous les TD.*

*Les diapos n'ont pas changé par rapport à celles de l'année dernière.*

## SOMMAIRE

### I. Cas clinique 1

#### A. Orientation clinique devant un syndrome hémorragique

- Interrogatoire clinique
- Examen clinique
- Orientation clinique
- Signes de gravité d'un syndrome hémorragique

#### B. Exploration de l'hémostase

- Rappel sur la coagulation
- Exploration de la coagulation
- Exploration de la voie endogène : TCA
- Exploration de la voie exogène : TP
- Mécanisme et cause de la situation du patient

#### C. Hypertension portale

#### D. Résumé du cas clinique 1 : corrélation entre signes cliniques et biologiques

### II. Cas clinique 2

#### A. Démarche diagnostique

#### B. Test de correction du TCA

### III. Cas clinique 3

#### A. Orientation clinique du cas clinique 3

- Présentation du cas
- Facteurs déclenchant de la thrombose
- Cause de la pathologie et traitement

#### B. Inhibiteurs de la coagulation

## I. CAS CLINIQUE 1

Rappel de la démarche à entreprendre :

- Etude du **cas clinique** (Présentation du cas, antécédents, symptômes)
- Etude du **cas biologique** (Bilan NFS, hémostase...)
- Mettre en **lien** la clinique et la biologie (Poser un diagnostic, expliquer les symptômes, proposer un traitement).

**Monsieur M, 58 ans**, est admis aux urgences après une **chute de vélo**. Il souffre d'une abondante **épistaxis, d'ecchymoses et d'hématomes multiples**. L'examen clinique de Monsieur M montre des traces **d'ecchymoses plus anciennes** sur les bras et les jambes et l'existence d'une **hépatomégalie, d'une splénomégalie** et d'un **subictère conjonctival**.

En réponse aux questions du médecin, Monsieur M précise que sa **consommation d'alcool** est de **2 bouteilles par jour en moyenne depuis plusieurs années**.

Présentation du cas :

Homme de 58 ans

Consulte après une chute : **pathologie récente provoquée**.

Alcoolisme (Ethyliisme) chronique : **pathologie chronique**.

Interprétation de la NFS :

Globules rouges : 3,5 T/L → taux diminué

Hémoglobine : 11,8 g/dl → taux diminué : **anémie modérée**.

Hématocrite : 36,2 % → taux diminué

Plaquettes : 93 G/L → taux diminué : **thrombopénie modérée**.

Globules blancs : 4,5 G/L → taux normal

Polynucléaires neutrophiles : 1,38 G/L → taux diminué : **neutropénie modérée**.

Polynucléaires éosinophiles : 0,13G/L → taux normal

Monocytes : 0,09 G/L → taux diminué (monocytopenie)

Lymphocytes : 2,90 G/L → taux normal

Réticulocytes (demandés en + de l'hémogramme) : 39 G/L → < 150 G/L : arégénératif

Il manque le VGM et le CCMH pour caractériser l'anémie, on doit donc les calculer :

$VGM = HT / NB \text{ GR} \times 10 = 103 \text{ fl} \rightarrow$  **macrocytaire**

$CCMH = HB / HT \times 100 = 32,6 \rightarrow$  **normochrome**

Ainsi nous avons une **anémie macrocytaire, normochrome arégénérative** associée à une **neutropénie** et une **thrombopénie**. Ceci correspond à la définition de la **pancytopénie** atteinte des 3 lignées).

De plus, on est dans un contexte d'éthyliisme chronique qui entraîne une insuffisance hépatocellulaire. Le patient présente un syndrome hémorragique cutanéomuqueux évoquant une anomalie de l'**hémostase primaire** (**épistaxis, ecchymoses**) et un syndrome hémorragique profond évoquant une anomalie de la **coagulation** (**hématomes**).

## Interprétation du bilan d'hémostase :

### Bilan hémostase :

TCA : 47/31 sec, ratio 1,52 (N < 1,2)

TP : 45 % (N > 70%)

Fibrinogène : 1,60 g/L (2 < N < 4 g/L)

### Les examens complémentaires :

Dosage des facteurs II, VII, X et V

- FII : 40 %

- FVII : 42 %

- FX : 41 %

- FV : 45 %

Hypoalbuminémie et augmentation des gamma GT

À retenir : les valeurs normales des dosages des facteurs de la coagulation sont entre 70 et 100 %.

On constate donc :

- Allongement du **TCA** et baisse du **TP** (en %) : anomalie de la **coagulation**
- Diminution du **fibrinogène**
- Diminution des facteurs explorés par le TP (II, VII, X et V)
- Une **hypoalbuminémie** et l'**augmentation des gamma GT** (signes d'une insuffisance hépatocellulaire ou d'une dénutrition).

### A. Orientation clinique devant un symptôme hémorragique

- Interrogatoire clinique

- **Contexte, comorbidités** → *éthylisme chronique*

- Caractère spontané/provoqué : date des premières manifestations

- **Médicaments** : anti-agrégants plaquettaires (aspirine), anticoagulants, AINS

- **ATCD hémorragiques personnels** ( interventions chirurgicales/extractions dentaires accompagnées de saignements/ transfusions)

- **ATCD hémorragiques familiaux** : arbre généalogique

- Examen clinique

- Localisation : cutané-muqueuse ou profonde

**Cutanée** : purpura pétéchial, ecchymose.

**Muqueuse** : Gingivorragie, hématomèse, ménorragie, métrorragie, hémorragie digestive.

**Profonde** : hématome, hémarthrose.

- Orientation clinique

## Orientation clinique devant un syndrome hémorragique

- Anomalie de l'hémostase primaire
  - Hémorragie provoquée
    - post amygdalectomie, extraction dentaire, post-partum
  - Médicaments
    - anti-agrégants, aspirine
    - AINS, ...
  - ATCD personnels et familiaux
- Anomalie de la coagulation
  - Hémorragie provoquée
    - chute, chirurgie, chute du cordon, SNC, post-partum
  - ATCD personnels et familiaux
- Interrogatoire : contexte
- Examen clinique : Type d'hémorragie
  - Cutanée
    - Ecchymose
    - Purpura ne s'effaçant pas à la vitropression
  - Muqueuse
    - gingivorragies, épistaxis
    - ménorragies, métrorragies, hémorragie digestive
  - Immédiate
  - Profonde
    - Hématome
    - Hémarthrose
  - Retardée

- Signes de gravité à rechercher dans le cadre d'un syndrome hémorragique

- Chute d'hémoglobine > 2 g/dl
- Antécédents de transfusion
- Hémorragie de localisation méningée : grave +++
- Signes neurologiques
- En cas de thrombopénie sévère :
  - Réalisation d'un fond d'oeil (FO) à la recherche d'une **hémorragie rétinienne** (témoin du risque d'hémorragie cérébrale)
  - Recherche de **bulles hémorragiques** intra-buccales

### B. Exploration de l'hémostase

- Rappel sur la coagulation

La coagulation représente l'ensemble des réactions enzymatiques (cascade) aboutissant à la formation d'un **réseau de fibrine** (filament insoluble) qui va stabiliser l'agrégat plaquettaire.

Il existe deux voies : la voie **exogène** (celle du Facteur Tissulaire) et la voie **endogène**.

Voie exogène : lors d'une brèche vasculaire, le **FT** est exposé et va activer le **FVII** puis le **FIX** et le **FX**. Le FT va initier la coagulation. Les facteurs de coagulation ont besoin d'être activés par protéolyse pour acquérir leur activité biologique.

Le **foie** synthétise tous les **facteurs de coagulation** ( facteurs II, V, VII, IX, X, XI, XII, PK, KHPM et le fibrinogène) **sauf le FVIII** (endothélium) et leurs **inhibiteurs** .

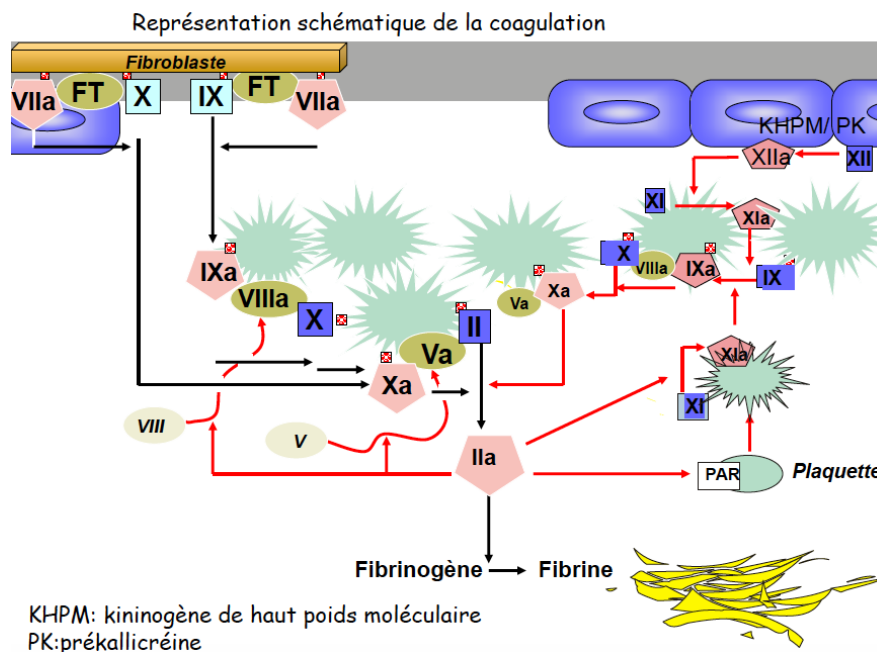
Les facteurs **Va** et **VIIIa** sont les **cofacteurs** respectifs du **Xa** et du **IXa** : ils vont augmenter l'efficacité des réactions enzymatiques.

Le **FXa** va ensuite activer le facteur **II** (prothrombine) en **FIIa** (thrombine). Celle-ci va activer les plaquettes, cliver le fibrinogène en fibrine, stimuler les cofacteurs FV et FVIII et s'auto-amplifier.

Les protéines de la coagulation **Vitamine K dépendantes** 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**). Cette réaction leur permet de se **lier aux phospholipides** chargés négativement par une liaison Gla et calcium dépendante.

**Voie endogène** : résulte du contact entre le **sous-endothélium** et **4 protéines plasmatiques** si lésion : les zymogènes (PK, FXI, FXII) et le cofacteur KHPM. Le système participe à l'amplification de la thrombine mais a un rôle mineur dans l'activation de la coagulation.

Vision globale :



• Exploration de la coagulation

La coagulation se fait par la voie **exogène**, la voie **endogène** et la voie **commune**.

L'hémostase est explorée à l'aide d'un **tube citraté** (citrate = chélateur des ions Ca<sup>2+</sup>). Les tubes doivent être **bien remplis** avec 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (pour ne pas fausser les résultats) puis on les **centrifuge** à grande vitesse.

Au laboratoire, on ajoute ce qui manque dans le plasma pour réaliser un test et initier la coagulation:

- Du **Ca<sup>2+</sup>**
- Des **phospholipides**
- Un **activateur** : soit du FT (active le FVII) pour réaliser un TP, soit un contact (kaolin, silice, acide éllagique) pour un TCA.

Enfin on a une incubation dans un automate d'hémostase et on mesure le temps nécessaire à la formation du caillot de fibrine.

• Exploration de la voie **endogène** : **TCA**

Le **TCA** (Temps de céphaline + activateur) explore la voie **endogène** et donc tous les facteurs **sauf le VII**.  
On obtient un rendu en **secondes** qu'on compare à un temps témoin, on exprime donc le résultat sous forme d'un ratio.

**Ratio normal < 1,2**

• Exploration de la voie **exogène** : **TP**

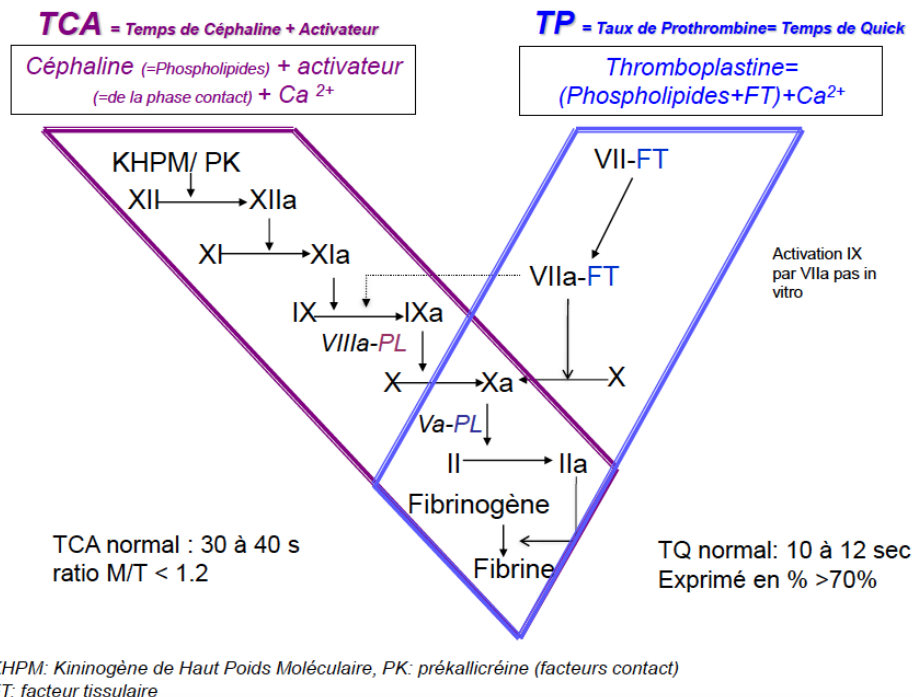
Ce test explore la voie **exogène** (VII) et la voie **commune** (X, II, V, Fibrinogène). Il s'exprime en % si on parle du **TP**, et en **secondes** pour le **TQ** mais ils sont équivalents. (*TQ et TP sont équivalents et peuvent tous deux s'exprimer en %*).

On ajoute alors les réactifs : **thromboplastine** (PL + FT) et **Ca<sup>2+</sup>**

**Valeur normale TP > 70%**

Si le TP est abaissé (ou le TQ est allongé en s) :

- De manière **isolée** (TCA normal) → déficit en VII
- Avec **TCA anormal** → avitaminose K si baisse de II, X, VII mais pas V ou insuffisance hépatocellulaire si baisse du VII, V, II, X
- **CIVD (TCA anormal)**



• Mécanisme et cause de la situation du patient

Pour revenir à notre patient, rappelons son bilan d'hémostase :

- Allongement du TCA et baisse du TP (en %) : anomalie de la coagulation
- Diminution du fibrinogène
- Diminution des facteurs explorés par le TP (II, VII, X et V)

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**. Or ici, le facteur V, qui n'est pas Vitamine K dépendant est aussi diminué, ce qui exclut une avitaminose K. On s'oriente donc vers une anomalie de synthèse hépatique (dû à son alcoolisme). Le FV reflète la fonction hépatique.

**Si baisse du TP avec FV normal : carence en vit K**  
**Si baisse du TP avec FV anormal : anomalie synthèse hépatique**

C. Hypertension portale (point très rapidement présenté par la professeure)

**Hypertension portale** = élévation du gradient de pression porto cave > 5mmHg entre la veine cave inférieure et la veine porte car fibrose du foie.

Causes d'hypertension portale :

- **Obstacle 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 la partie terminale de la veine cave inférieure.** (bloc sus-hépatique)

Conséquences :

- Développement d'une **circulation collatérale porto-systémique** et **risque d'hémorragie digestive**

Signes cliniques :

- **Splénomégalie**
- **Circulation veineuse collatérale sous cutanée abdominale** : développement d'anastomoses entre les systèmes porte et cave (clinique : grosses veines visibles dilatées sur l'abdomen)
- **Hémorragies digestives** par rupture de varices oesophago-gastriques ou par gastropathie congestive

D. Résumé du cas clinique 1 : corrélation entre signes cliniques et biologiques

Notre patient présente une **anémie normochrome macrocytaire arégénérative** associée à une **pancytopénie**.

•La **thrombopénie** est responsable du **syndrome hémorragique cutanéomuqueux** (épistaxis et ecchymoses) de l'hémostase primaire.

•La **neutropénie** et la **thrombopénie** sont d'origine périphérique et résultent d'une **séquestration des PNN et des plaquettes** dans la **rate** (trouble de la répartition) : splénomégalie et hypersplénisme.

•Étiologie de l'**anémie macrocytaire** : **éthylisme chronique** et la **probable carence en folates des personnes alcooliques**.

•L'**allongement du TCA**, la **diminution du TP**, du **fibrinogène** et des **facteurs de la coagulation**, ainsi que la présence d'**hématomes** témoignent d'une **anomalie de la coagulation**.

L'hypothèse est que la consommation d'**alcool** du patient a entraîné une **insuffisance hépatocellulaire** (signes biologiques : hypoalbuminémie et augmentation des gamma GT). Celle-ci entraîne une **baisse de synthèse des facteurs de la coagulation**, elle explique donc les anomalies chroniques de la coagulation.

L'insuffisance hépatocellulaire est responsable de l'**hypertension portale**, l'**hépatomégalie**, la **splénomégalie** et le **subictère conjonctival**.



**Alcool → Insuffisance hépatique → anomalies de la coagulation → syndrome hémorragique**  
**Alcool → Insuffisance hépatique → hépto/splénomégalie → cytopénie**

## II. CAS CLINIQUE 2

**Alphonse** âgé de **2 ans** arrive aux urgences accompagné de sa mère pour un **gonflement d'une articulation** (coude droit) survenue après une **chute**. Le coude est **rouge et douloureux**. La douleur entraîne une position **antalgique** en flexion. Le reste de l'examen physique est normal. La mère nous apprend que l'enfant a déjà eu des **ecchymoses et un hématome post-traumatique** au niveau de la fesse. Il n'a jamais subi d'intervention chirurgicale.

### A. Démarche diagnostique

Il s'agit d'un enfant de 2 ans, souffrant d'une hémarthrose suite à une chute (provoquée) et présentant des ATCD perso d'hématomes post-traumatiques. En raison de son jeune âge, il faut explorer les ATCD familiaux. Il ne prend pas de médicaments.

Le patient a un syndrome hémorragique de type profond : hémarthrose (hémorragie intra articulaire) et hématome (hémorragie profonde intra musculaire).

L'hémarthrose et les hématomes sont les signes d'un trouble de la coagulation. L'hémarthrose est un symptôme caractéristique de l'hémophilie.

Sa **NFS** est normale.

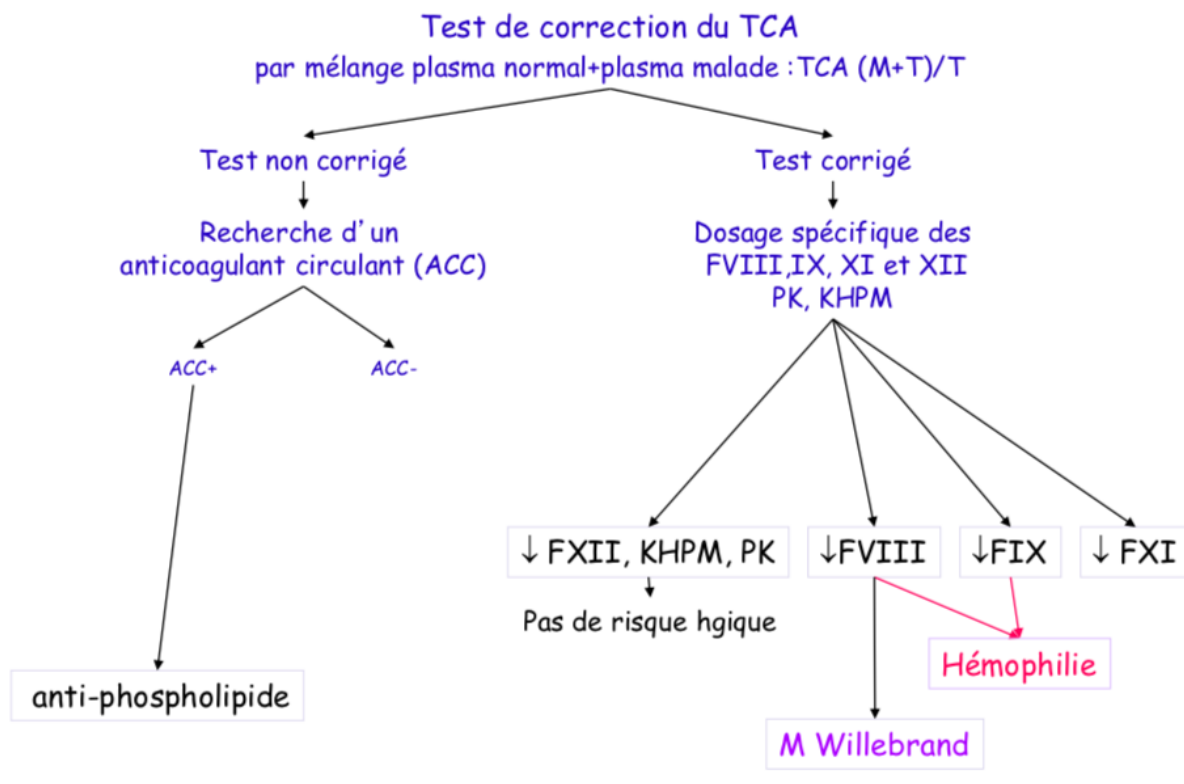
Son **bilan d'hémostase** révèle un TP normal ( $> 70\%$ ), une quantité de fibrinogène normale ( compris entre 2 et 4) et un TCA allongé ( $> 1,2$ ).

Le patient présente donc un allongement isolé du TCA, on va alors réaliser une exploration des facteurs spécifiques au TCA ( tous sauf le VII ).

On ne dose pas les facteurs propres au TP, car TP normal.

### B. TEST DE CORRECTION DU TCA

Dans le cas d'un allongement isolé du TCA ( $> 1.2$ ), il faut dans un premier temps réaliser un contrôle des tubes de prélèvement ( s'assurer de l'absence de caillots ...). Puis, on peut procéder au test de correction du TCA. C'est un test qui permet de déterminer la cause de l'allongement du TCA. Il se base sur un mélange de plasma normal + plasma malade puis on calcule le ratio :  $TCA (M+T)/T$ .



Si test non corrigé : on recherche la présence d'un anticoagulant circulant (ACC). ( la prof n'a pas développé cette partie ).

Si test corrigé : on réalise un dosage spécifique des facteurs de la voie endo ( FVIII, FIX, FXI ) à l'exception de FXII, KHPM et PK dont le déficit n'entraîne pas de risque hémorragique. Le déficit de FVIII et FIX est à l'origine d'hémophilie ( VIII A ) ( IX B ) et le déficit isolé de FVIII engendre la maladie de Willebrand.

Des **examens complémentaires** (dosages des facteurs VIII, IX, XI et FVW) sont réalisés :

- F VIII : 3%
- F IX : 85%
- F XI : 75% ( N>60%)

On constate, ici, un déficit isolé du FVIII. Celui-ci peut être à l'origine de 3 types de pathologies:

- Hémophilie A
- Maladie de Willebrand
- Ac anti-FVIII (hémophilie acquise)

- FVW : normal (dosage du FVW réalisé pour éliminer la maladie de Willebrand car ici FVW normal)

-on contrôle s'il y a, ou non, présence d'Ac anti-FVIII (ici, il n'y en a pas, on peut donc exclure le diagnostic de l'hémophilie acquise)

Ici le diagnostic le plus probable est l'hémophilie A. En effet, les premiers signes sont apparus tôt dans l'enfance ce qui laisse penser à une pathologie constitutionnelle.

De plus le patient présente de l'hémarthrose et des hématomes suite à des chocs ( hémophilie modérée =/sévère <1% : hémorragies pour des traumatismes minimes). L'hémophilie A se transmet selon un mode récessif lié à l'X et dans 30% des cas suite à une mutation de novo.

### III. CAS CLINIQUE 3

Mademoiselle B, étudiante infirmière, âgée de 23 ans, arrive aux urgences pour une douleur basithoracique droite et une douleur du mollet gauche, survenues spontanément sans facteur déclenchant retrouvé.

À l'examen clinique, la patiente est eupnéique et a une jambe gauche rouge et chaude ainsi qu'une douleur dans la cuisse gauche à la palpation.

Un angio-scanner montre une embolie pulmonaire et un échodoppler veineux des membres inférieurs montre une thrombose veineuse profonde du membre inférieur.

Le médecin prescrit un bilan avec les résultats suivants :

NFS normale

TP = 89 %

Ration TCA = 1,02

Fibrinogène = 3,2 g/L

Antithrombine = 45% (N > 80)

Protéine C = 80 % (N > 70)

Protéine S = 65 % (N > 55)

#### A. Orientation clinique du cas clinique 3

- Présentation du cas

Jeune femme de 23 ans, présentant une douleur basithoracique droit, du mollet et de la cuisse gauche, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde du membre inférieur.

- Facteur déclenchants de la thrombose

Les facteurs déclenchant de la thrombose sont :

- Âge
- Obésité
- Grossesse
- Cancer
- Sédentarité/Longue durée sans bouger (ex: avion)
- Pilule oestro-progestative
- Tabac
- Antécédents
- Certains médicaments

Ici on n'a pas de facteur déclenchant : on a un tableau thrombo-embolique chez une femme jeune sans facteur déclenchant retrouvé. Ainsi on va doser les inhibiteurs de la coagulation afin de voir s'ils ne sont pas en déficit.

- Cause de la pathologie et traitement

Le dosage des inhibiteurs de la coagulation montre un déficit isolé en Antithrombine, responsable des signes cliniques.

La patiente est traitée par un anticoagulant rivaroxaban Xarelto® (anti-Xa oral).

La pilule oestro-progestative est contre-indiquée à vie et une enquête familiale sera réalisée.

## B. Inhibiteurs de la coagulation

### Inhibiteurs de la coagulation :

- Protéine C (et son cofacteur la protéine S)
- Antithrombine
- TFPI

Un déficit en inhibiteurs est à l'origine de thromboses veineuses, embolies pulmonaires...

Système de la protéine C = PCa + PS	Antithrombine	TFPI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PC = zymogène produit par le foie</li> <li>• La PS est son cofacteur synthétisé par hépatocyte et cellule endothéliale</li> <li>• Ce sont des protéines Vit.K dépendantes</li> <li>• La liaison de la thrombine à thrombomoduline (TM) supprime ses activités pro-coagulantes</li> <li>• Le complexe thrombine-TM active la PC, liée à TM et à son récepteur endothélial (l'EPCR)</li> <li>• La PCa inhibe les FVa et FVIIIa par protéolyse en présence de PS à la surface des plaquettes activées</li> <li>• Ralentissement de la production de thrombine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serpine : inhibiteur de sérines protéases</li> <li>• Produit par le foie</li> <li>• Liaison à l'héparane sulfate de la cellule endothéliale : changement de conformation</li> <li>• Formation de complexes irréversibles inactifs avec les sérines protéases : inhibition de :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombine</li> <li>- FXa</li> <li>- FXIIa</li> <li>- FIXa</li> <li>- FXIa</li> </ul> </li> </ul>	<p>Fixé sur les GAGs de la paroi vasculaire</p> <p>Forme un complexe avec le FXa</p> <p>Fixation du complexe FXa-TFPI sur le complexe FTF-VIIa</p> <p>Blocage de l'initiation de la coagulation par le FT</p>