



Pathologie de la coagulation

Objectif N° 339

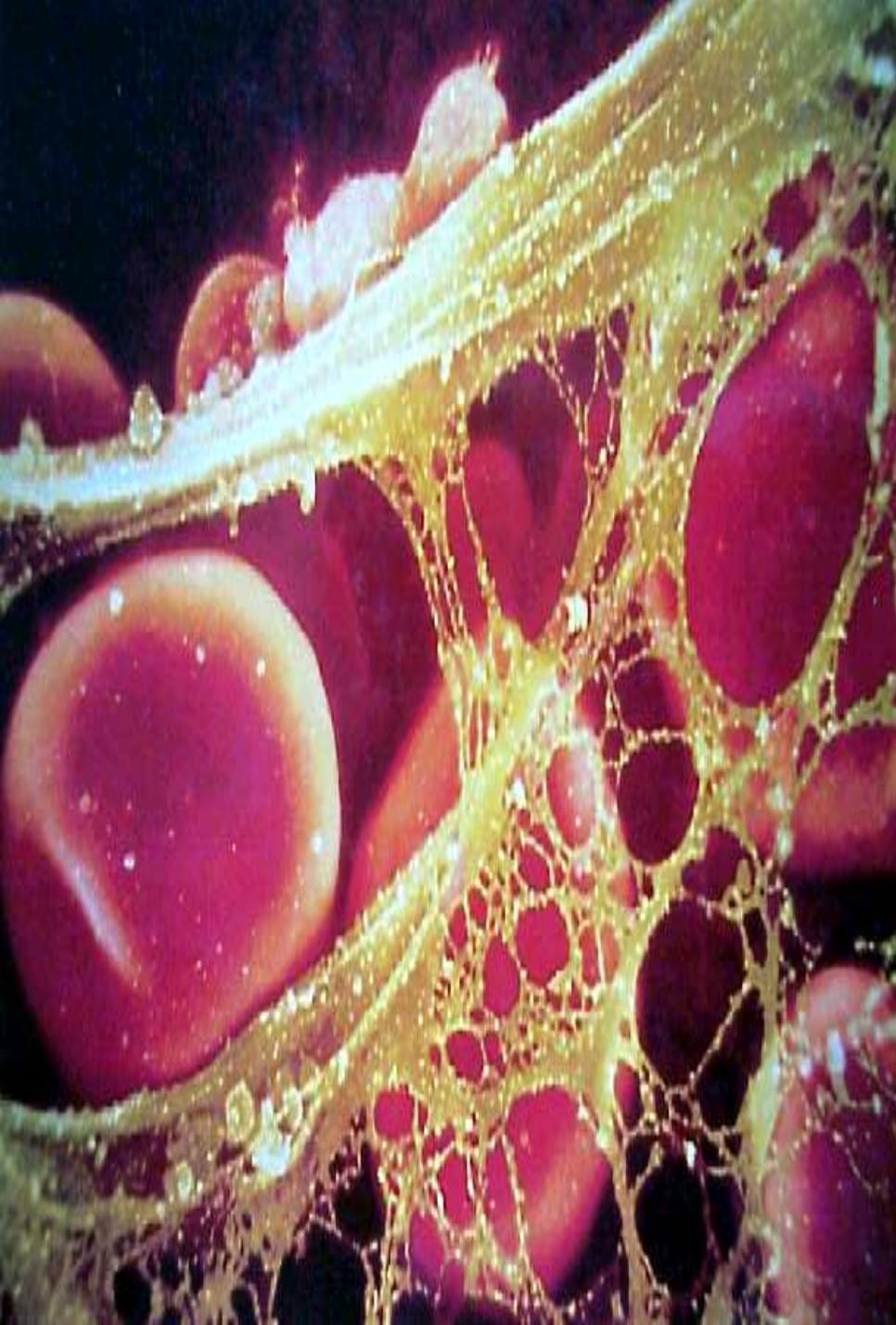
II

Pr Dominique Bordessoule



Université
de Limoges

FACULTÉ
DE MÉDECINE



I - Pathologie de l' hémostase primaire

- ◆ *Diagnostic d' un purpura*
- ◆ *PTI*

II - Pathologie de la coagulation

- A - Diagnostic d' un TQ ↗*
- B - Diagnostic d' un TCA ↗*
- C – Hémophilie et Willebrand*

III - Pathologie de la fibrinolyse

- ◆ *CIVD et Fibrinolyse*

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 - Interprétation des résultats

B - TQ allongé, TCA normal

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

A - Interprétation des résultats

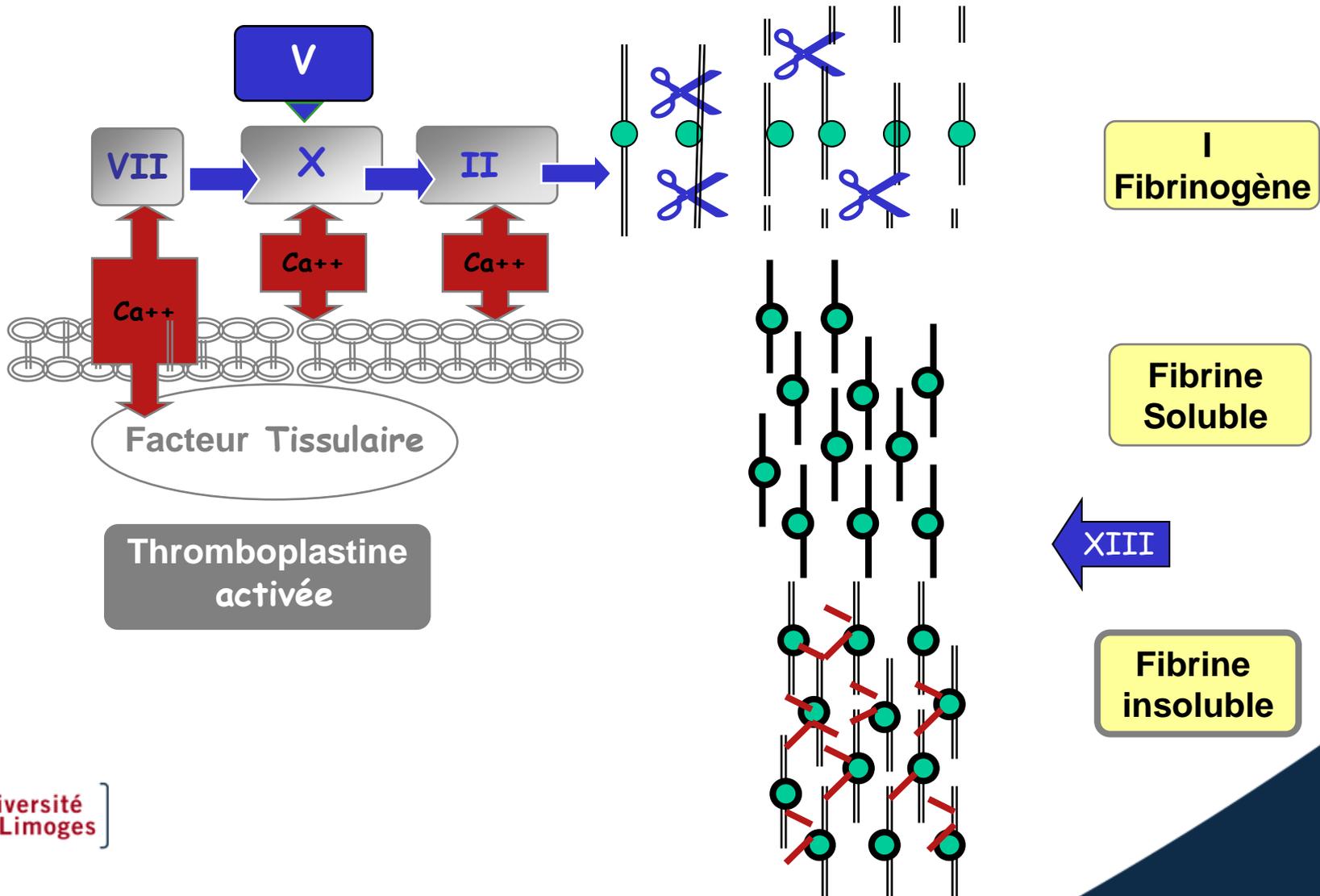
B - TCA allongé, TQ normal

III -ALLONGEMENT ASSOCIE du TCA + TQ

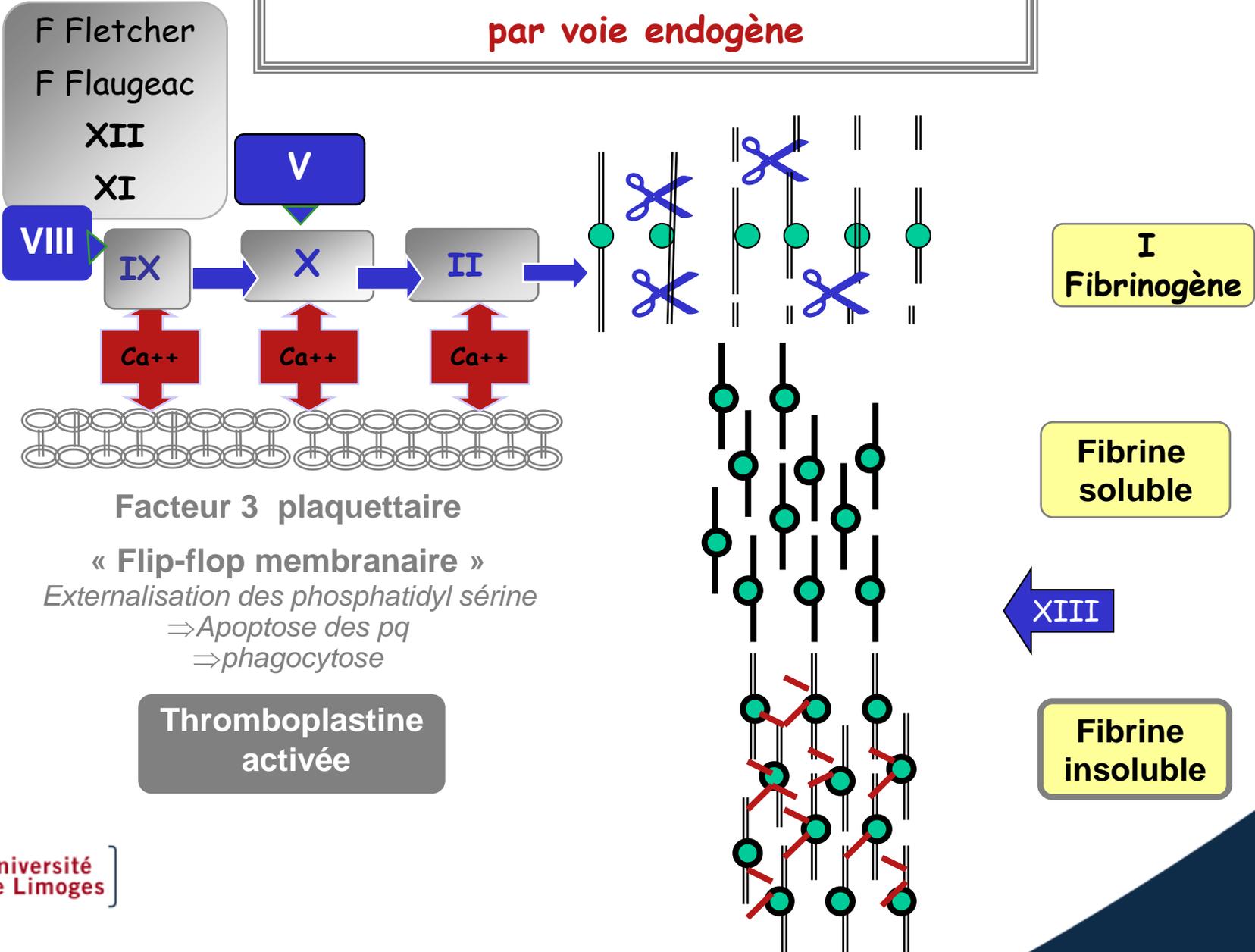
IV - HEMOPHILIE

V - WILLEBRAND

SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE par voie exogène



SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE par voie endogène



PATHOLOGIE DE LA COAGULATION



◆ Manifestations cliniques des saignements

liés à une pathologie de la coagulation

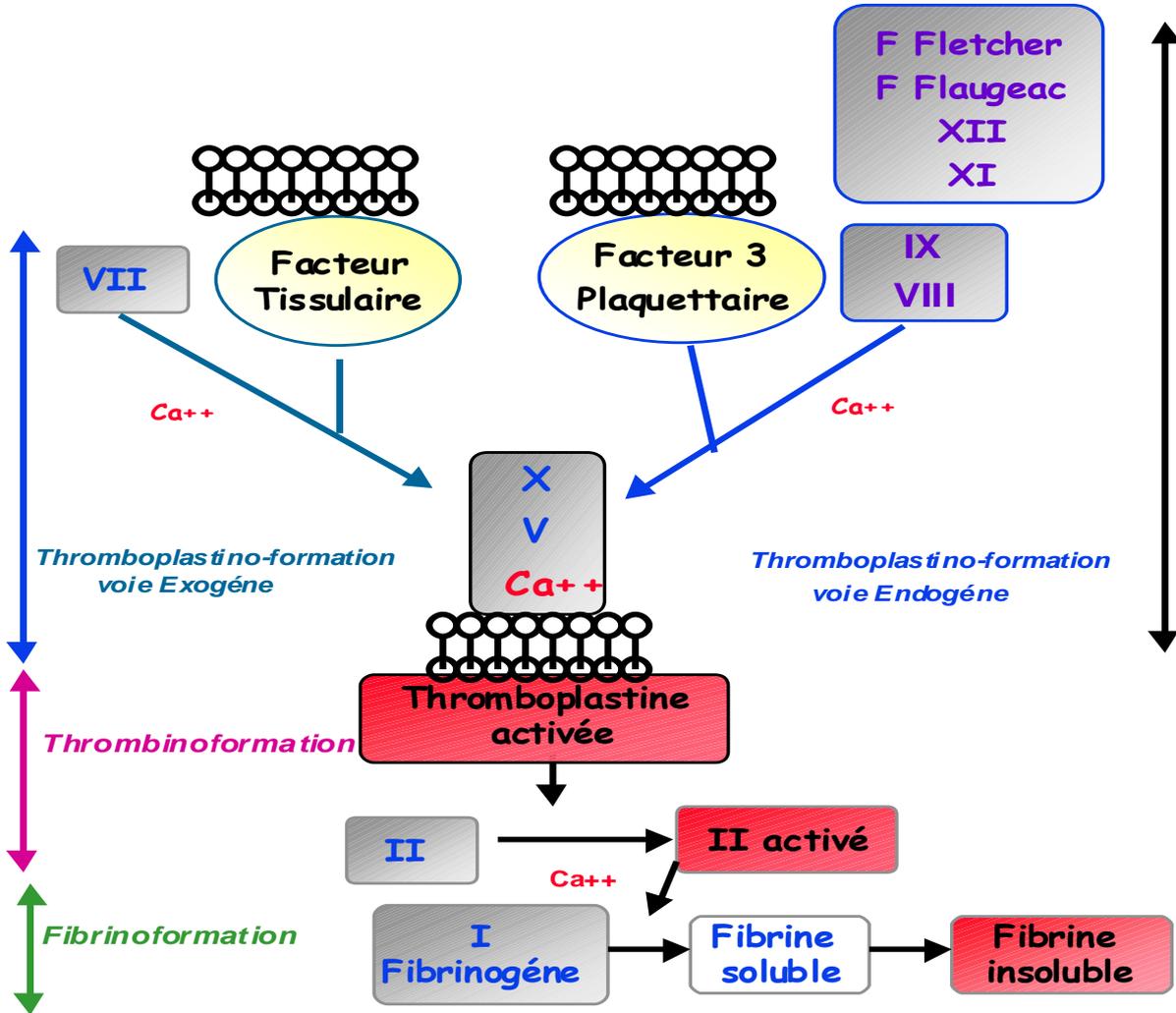
- saignements cutanés à type d ' hématomes
- saignements muqueux : épistaxis, gingivorragies...
- saignements viscéraux : hématuries +++
saignements digestifs
ménorragies et/ou métrorragies
hémorragies au fond d ' œil

pas de purpura

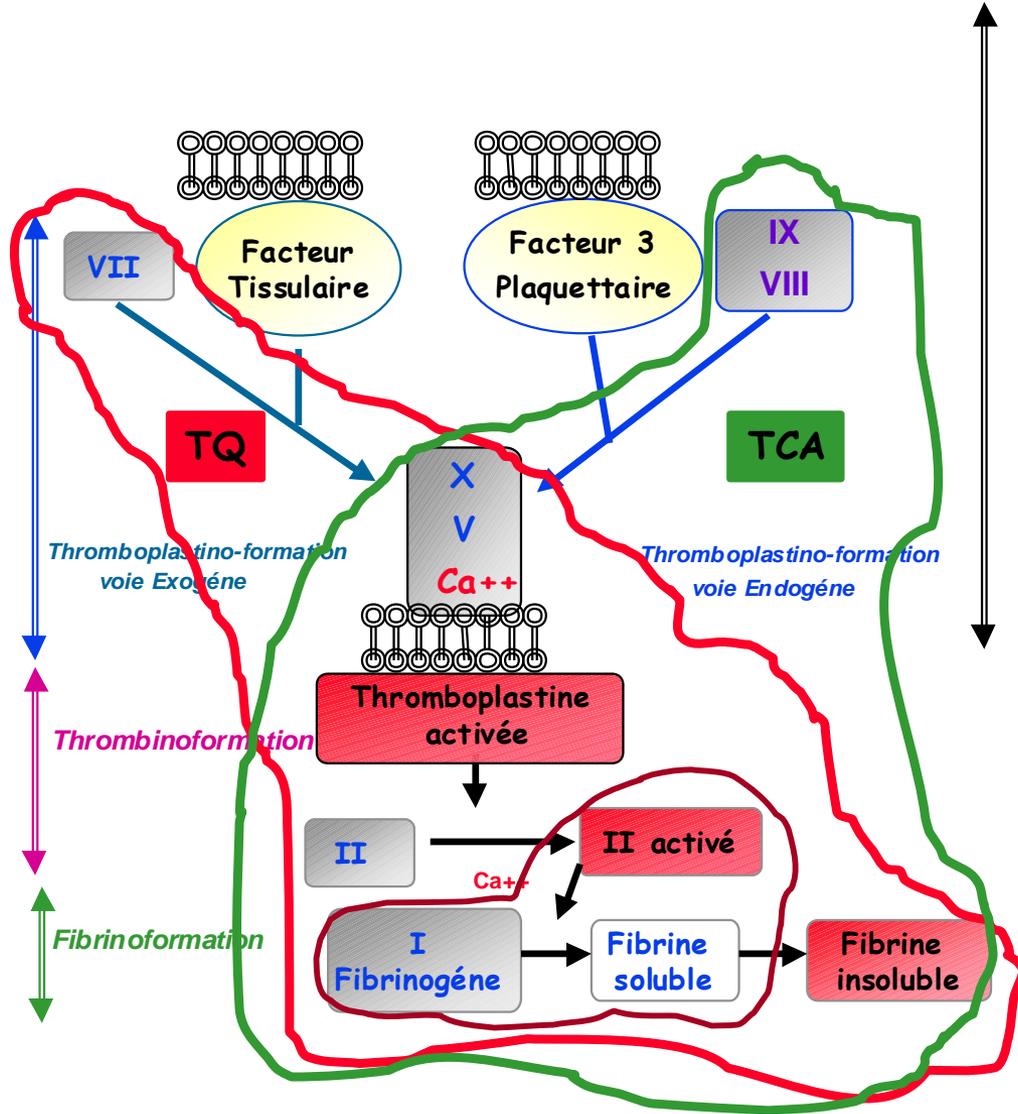
◆ Interrogatoire sur les antécédents hémorragiques:

- personnels lointains
- familiaux et mode de transmission

SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE



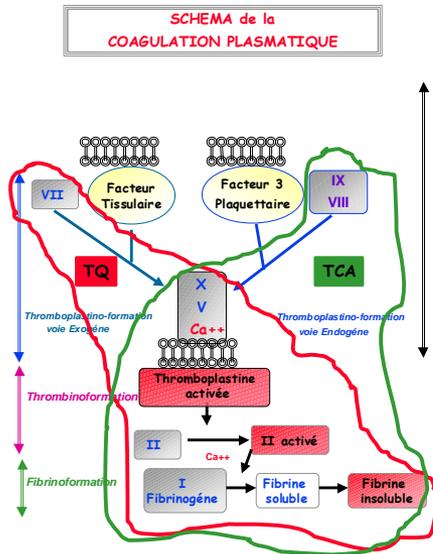
SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE



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 déplaqueté 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

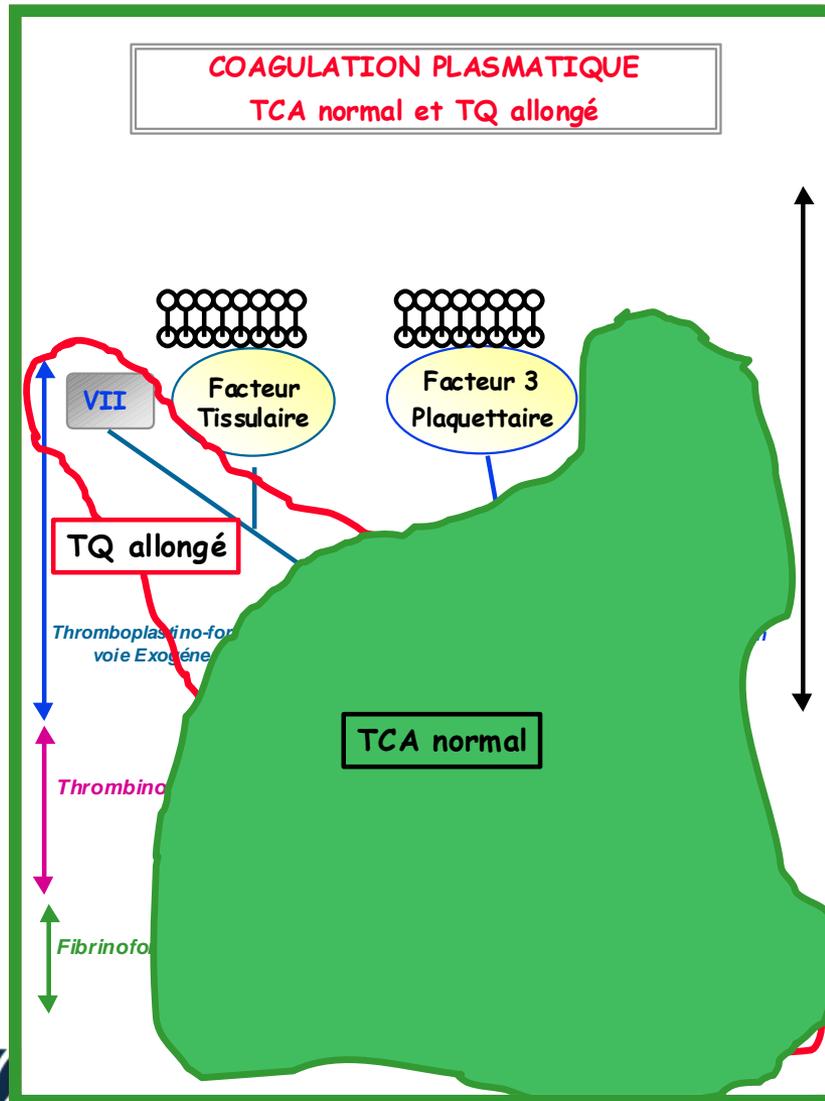
◆ Il peut s'agir:

➤ déficit d'un facteur

- ↳ congénital
- ↳ acquis

➤ Anticoagulant circulant= ACC

B - TQ pathologique, TCA normal



Dosage du VII

◆ déficit congénital rare
(1/5000000)

◆ avitaminose K débutante

car le f VII 1er atteint
1/2 vie 6 H : la plus brève

B - TQ +TCA pathologiques
QS III

II - ALLONGEMENT ISOLE DU TPS DE CEPHALINE ACTIVEE

A - Interprétation des résultats:

◆ TCA ou TCK définition:

*tps de coagulation du plasma déplaquetté 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

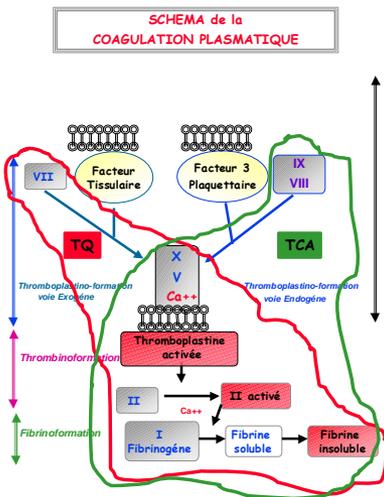
- 👉 thromboplastinoformation endogène
- 👉 thrombinoformation
- 👉 fibrinoformation

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

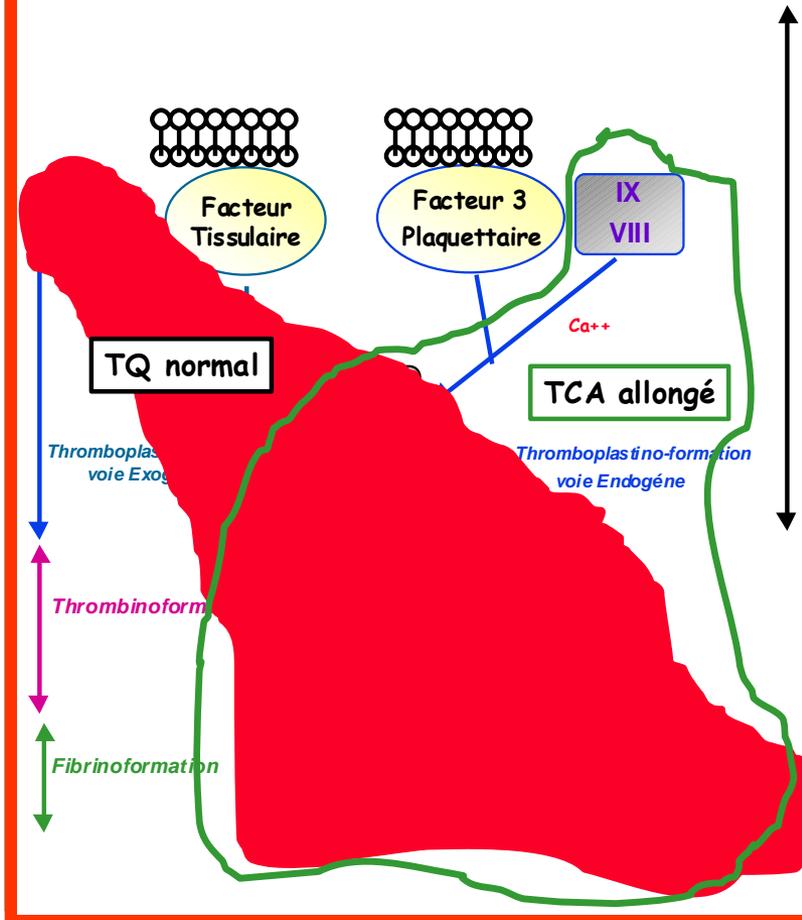
◆ En fonction du contexte clinique :

- 👉 **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



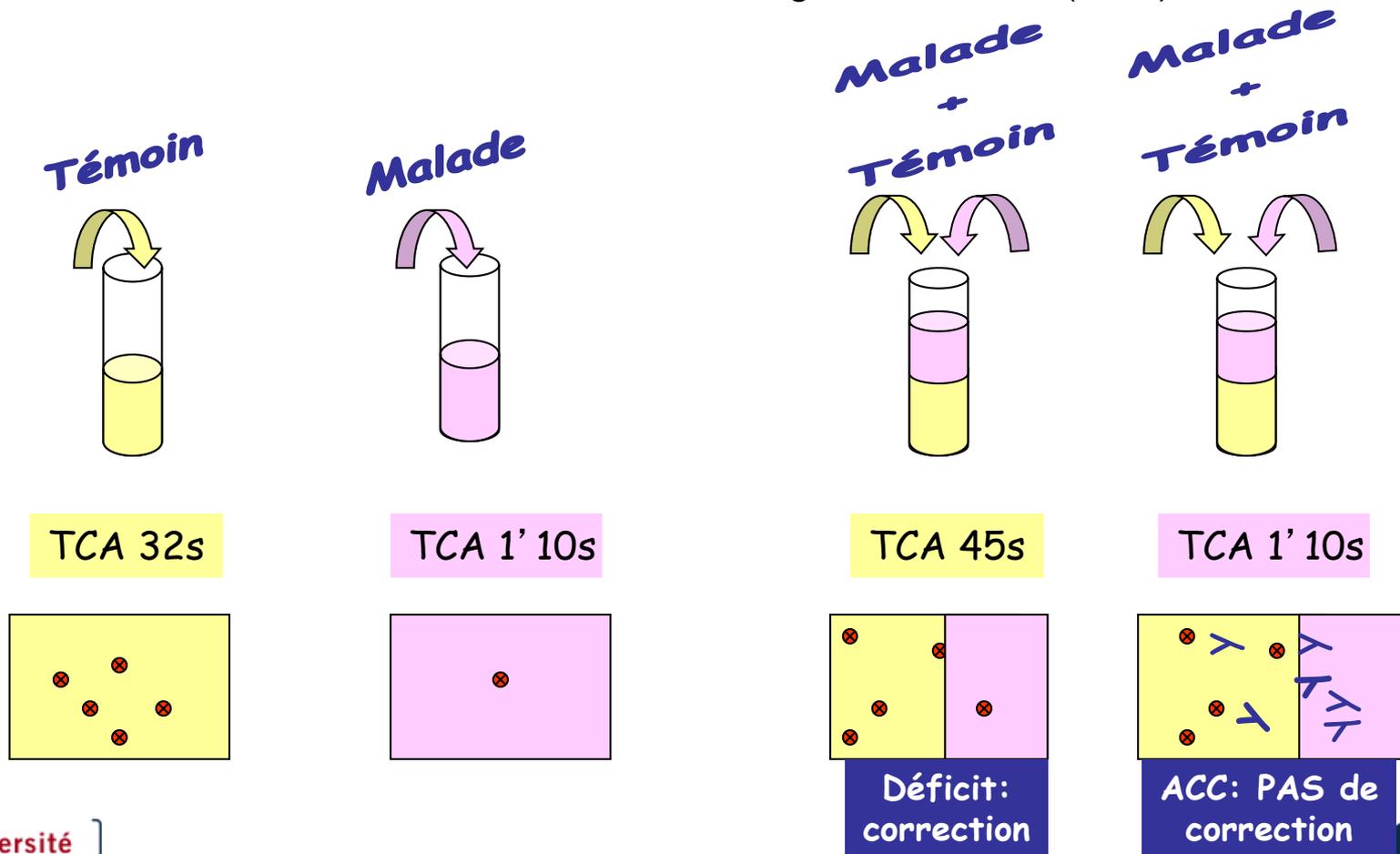
COAGULATION PLASMATIQUE
TCA allongé et TQ normal



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 prékallicroïne et kininogène de haut PM**

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**

↳ *insensible à l' héparine*

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
 - ↳ hypocholestérolémiant

◆ carences en vitamine K

- **défaut d'apport** très rares sf Nné et malnutrition sévère
 - ↳ végétaux (épinards, brocolis , légumes verts)
 - ↳ animaux (jaune d'œuf, lait vache, foie ...)
- **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

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 Ristocétine

=> 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 %

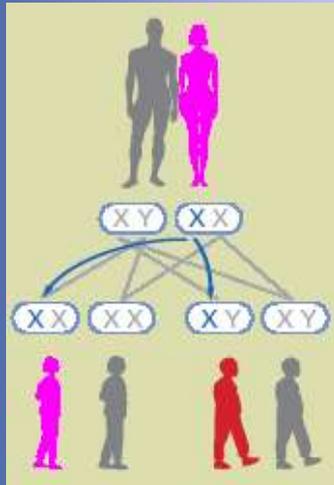
5 - **Hémophilie peut être sporadique :**

- mutation ponctuelle

6 - **Hémophilie féminine existe rarement**

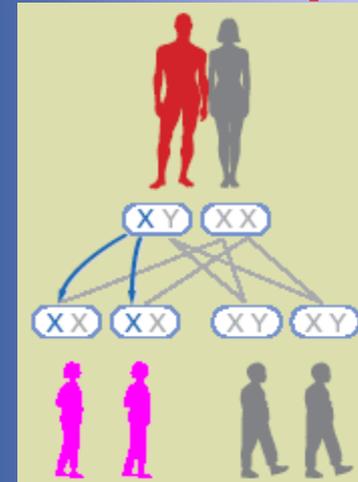
- homozygote pour la tare

Mère Conductrice



50 % filles :
Conductrices
50 % garçons :
Hémophiles

Père Hémophile



100 % filles :
Conductrices

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.
 - récidivantes : séquelles avec destruction cartilagineuse et amyotrophie.
- ↳ au maxi : arthropathie hémophilique chronique



2) Hématomes superficiels : ecchymoses « bleus »

3) Hématomes profonds qui peuvent mettre en jeu :

- le PN vital.

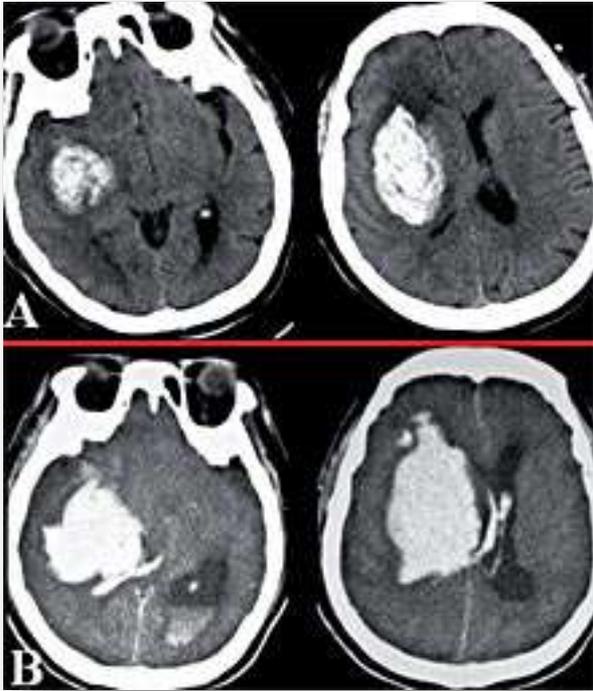
- ↳ larynx
- ↳ plancher de la bouche
- ↳ psoas (tableau pseudo chirurgical)
- ↳ cérébral.

- le PN fonctionnel :

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

4) Hémorragies extériorisées

- saign +++ coupure
- hémorragies muqueuses (gingivorragies, épistaxis).
- hématurie, colique néphrétique par caillot, 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 - Diagnostic biologique

1) *Hémostase primaire normale* ++++

- TS, numération des plaquettes
- fonctions plaquettaire (agrégation 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.

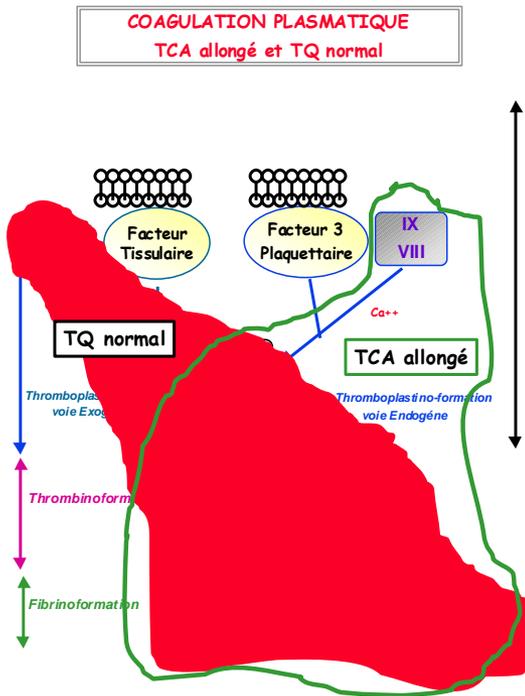
◆ **déficit** : le plasma témoin corrige le plasma déficitaire

- TS, TCA té+Ma normal

◆ **ACC** : inhibition du plasma témoin

- TS, TCA té+Ma s'allonge.

◆ puis titrage du déficit



E - Diagnostic différentiel si hémophilie A

	Willebrand	Hémophilie
Fréquence	1%	0,05 %
Sexe	F et H	H
génétique	DA	Recessif lié à X
déficit	F Willebrand: F VIII _{vw} PM1 million	F VIII c PM 260000
Rôle in vivo	Hémostase primaire	Coagulation endogene
Clinique	Peu symptomatique Hgies muqueuses (fille à la puberté)	Symptomes selon l'intensité du deficit Hemarthroses Hemoragies profondes
Activité biologique		
- TS	↗	N
- agreg ristocétine	↘	N
TCA	↗	↗
VIII c	↘ (sauf le 2N)	↘
VIII Ag et VIII vW	↘ (sauf le 2N)	normal
Autres (TP, TT)et plaquettes	N	N

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
- Sports violents, température anale ..

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

◆ **A rechercher systématiquement :**

de 15 à 30 % des hémophiles traités +++

◆ **moyens :**

↳ Titre faible < 5 U Bethseda

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

↳ Titre fort > 5 U Bethseda

→ **F VII activé recombinant**

→ **Complexe Prothrombinique activé**

5) Prévention +++

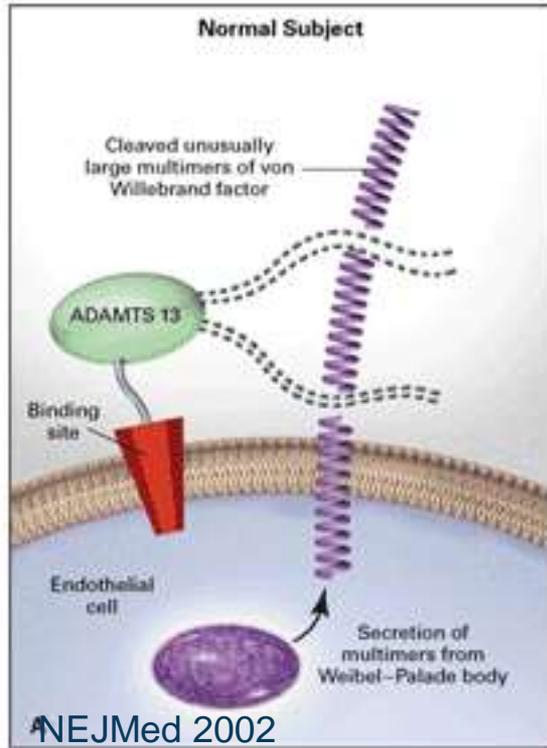
- INFORMATION du PATIENT +++++

↳ 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

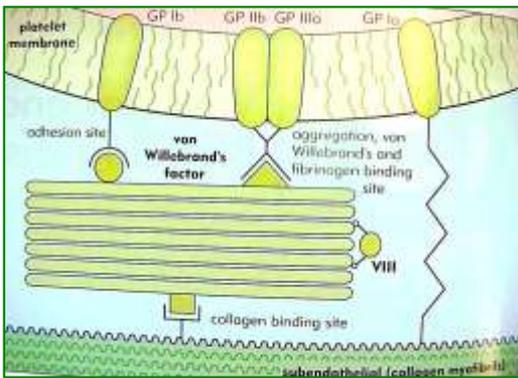
- ◆ découverte en 1926 par von Willebrand
- ◆ le plus fréquent des déficits constitutionnels de l'hémostase: 1% population
- ◆ F W : structure multimérique

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...*

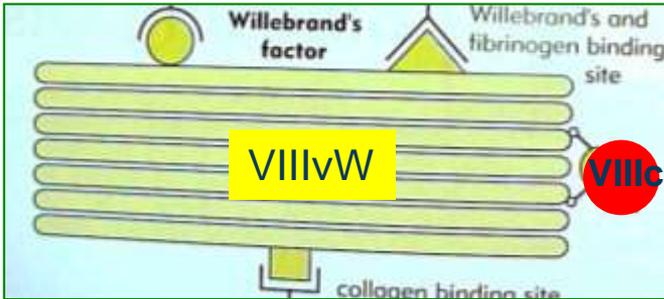
↳ *f graves* = *hémarthrose*

↳ *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® 0,3mg/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

Pour ceux qui veulent en savoir plus:

	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

Différents sous-types de la maladie de Willebrand et leurs caractéristiques biologiques

Pour ceux qui veulent en savoir plus:

N° facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Concentration plasmatique
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/L
Facteur II	Prothrombine	Vitamine K dépendant	3-4 jours	40%, < 5% dans le sérum
Facteur V	Proaccélélerine	Absent du sérum	12-36h	10-15%
Facteur VII	Proconvertine	Vitamine K dépendant	4-6h	5-10%
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vitamine K dépendant	24h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vitamine K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%