

Mise au point des hémorragies en 2014: quand, comment, chez qui?

Adriana Méndez^a, Maria Martinez^b, Andreas R. Huber^a, Dimitrios A. Tsakiris^b

^a Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital, Aarau

^b Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital, Basel

Quintessence

- Une diathèse hémorragique peut à la fois être héréditaire ou acquise et elle peut concerner l'hémostase primaire (plaquettes et facteur de von Willebrand) ou les facteurs individuels de la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.
- Le syndrome de von Willebrand constitue la diathèse hémorragique héréditaire la plus fréquente, avec une prévalence de 1:200–1:300 dans la population générale. Parmi les diathèses hémorragiques acquises les plus fréquentes figurent les troubles de la coagulation et les troubles plaquettaires d'origine médicamenteuse.
- Le diagnostic d'une diathèse hémorragique repose sur: (1) le recueil précis de l'anamnèse hémorragique; (2) l'examen clinique minutieux; (3) des analyses de laboratoire ciblées, par étapes.
- Les analyses de laboratoire comprennent trois étapes: (1) le diagnostic de base en tant qu'examen de première ligne, avec recours à des tests globaux de la coagulation; (2) l'évaluation de deuxième ligne comprenant des tests spécifiques pour une détermination précise des différents facteurs de coagulation et de la fonction plaquettaire ciblée; et (3) l'évaluation de troisième ligne avec la recherche d'inhibiteurs de la coagulation, l'immunophénotypage des plaquettes et l'identification génétique ou biologique moléculaire.

(transmission récessive liée à l'X, transmission autosomique récessive et transmission autosomique dominante). Pris dans leur ensemble, ces troubles hémorragiques héréditaires touchent 1 personne sur 200. Le syndrome de von Willebrand constitue la diathèse hémorragique héréditaire la plus fréquente, avec une prévalence de 1:200–1:300 dans la population générale (tab. 1 ↻).

Diathèses hémorragiques héréditaires

Diathèses hémorragiques de transmission autosomique dominante

Syndrôme de von Willebrand

Le syndrome de von Willebrand est une diathèse hémorragique liée à un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur de von Willebrand (FvW, tab. 2 ↻). Le FvW est une protéine qui intervient dans l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire lésée et favorise la croissance du caillot. Il est également impliqué dans le transport du facteur VIII.

Le syndrome de von Willebrand fait partie des troubles hémorragiques héréditaires les plus fréquents, avec une prévalence estimée à 1:200–300 dans la population générale.

Déficit en fibrinogène

Le déficit congénital en fibrinogène est une affection rare, dont la prévalence s'élève à 1:1 million. Il convient de faire la distinction entre une absence complète de fibrinogène (afibrinogénémie) et une quantité réduite de fibrinogène (hypofibrinogénémie), les deux étant des troubles quantitatifs. S'y oppose la dysfibrinogénémie, qui est un trouble qualitatif; elle est associée à une tendance hémorragique uniquement dans 25% des cas, mais elle s'accompagne également d'une tendance à la thrombose dans 25% des cas.

Diathèses hémorragiques de transmission récessive liée à l'X

Hémophilie A (déficit en facteur VIII)

L'hémophilie A, qui correspond à un déficit en facteur VIII, est la forme d'hémophilie la plus fréquente, avec une prévalence de 0,7–1,3 pour 10 000 habitants. Selon l'activité résiduelle du facteur VIII, l'hémophilie peut être classée en trois degrés de sévérité; dans l'ensemble, la concentration de FVIII est <50%. L'hémophilie légère devient souvent symptomatique uniquement après un



Adriana Méndez



Maria Martinez

Introduction

Depuis toujours, les hémorragies sont considérées comme un signal d'alarme dans toutes les cultures et dans toutes les couches sociales. Elles font partie du quotidien de l'être humain. Le défi pour le médecin consiste à faire la distinction entre un saignement normal et une hémorragie pathologique afin d'éviter une perte de sang massive et la survenue de complications hémorragiques. D'après la littérature, la probabilité d'hémorragie légère chez une personne d'âge moyen s'élève à 5–8% par an et 40% sur 10 ans.

Une tendance hémorragique accrue peut à la fois être héréditaire ou acquise et elle peut concerner à la fois l'hémostase primaire, c.-à-d. les plaquettes ou le facteur de von Willebrand, les facteurs individuels de la coagulation plasmatique ou la fibrinolyse (fig. 1 ↻).

Parmi les diathèses hémorragiques acquises les plus fréquentes figurent les troubles de la coagulation et les troubles plaquettaires d'origine médicamenteuse.

Les diathèses hémorragiques héréditaires se rencontrent à l'échelle mondiale, elles peuvent aussi bien concerner l'hémostase primaire que l'hémostase secondaire et elles peuvent avoir des modes de transmission variables

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec leur article.

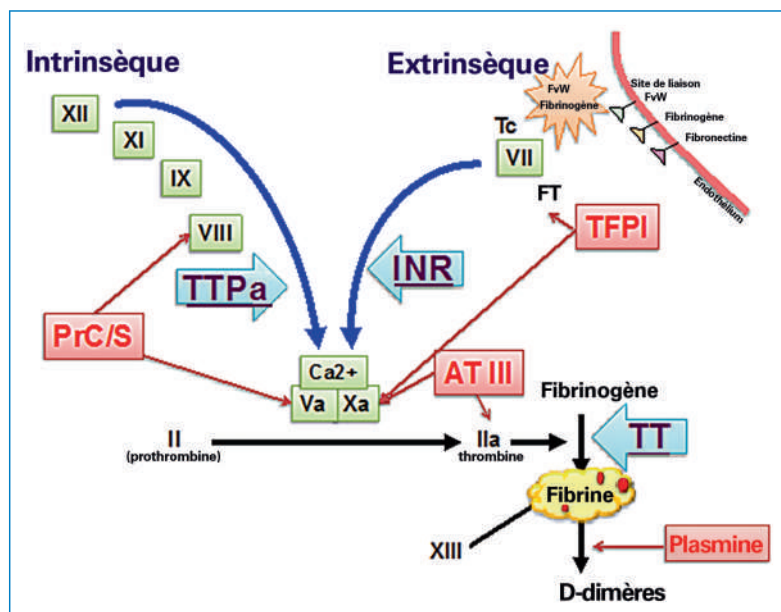


Figure 1
Représentation classique schématique et simplifiée de l'hémostase. La voie extrinsèque et la voie intrinsèque sont apparentes. Les deux voies s'influencent mutuellement. A côté des facteurs de coagulation désignés par des chiffres romains figurent, en rouge, les inhibiteurs naturels de la coagulation. Les tests globaux de la coagulation TTPa, INR et temps de thrombine sont présentés avec leur site d'utilisation. II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII = facteurs de coagulation; PrC/S = protéines C et S; AT III = antithrombine; TFPI = «tissue factor pathway inhibitor»; Tc = plaquettes; FvW = facteur de von Willebrand; TTPa = temps de thromboplastine partielle activée; INR = «international normalised ratio»; TT = temps de thrombine; FT = facteur tissulaire.

Tableau 1
Prévalence estimée des différentes diathèses hémorragiques.

Facteur déficient	Fréquence
Fibrinogène	1:1 million
Facteur II	1:2 millions
Facteur V	1:1 million
Facteur V et facteur VIII	1:1 million
Facteur VII, homozygote	1:0,5 million
Facteur VII, hétérozygote	1:700
Facteur VIII	1:10 000
Facteur IX	1:50 000
Facteur X	1:1 million
Facteur XI	1:1 million
Facteur XIII	1:2 millions
von Willebrand, type 3	1:250 000–1 million
von Willebrand, type 1 ou 2	1:200–300
Thrombasthénie de Glanzmann	1:1 million
Syndrome de Bernard-Soulier	1:1 million

traumatisme ou des interventions chirurgicales. Les hémorragies musculaires et articulaires spontanées sont des manifestations hémorragiques typiques en cas de forme sévère.

Hémophilie B (déficit en facteur IX)

L'hémophilie B constitue la deuxième forme d'hémophilie la plus fréquente, avec une prévalence de 1,2–2,7 pour 100 000 habitants. Le facteur IX est un facteur dé-

Tableau 2

Classification du syndrome de von Willebrand.

Type	Description
1	Déficit quantitatif partiel en facteur de von Willebrand (FvW)
2	Déficit qualitatif en FvW (voir sous-types)
2A	Diminution de l'affinité du FvW pour la GPIb avec absence de multimères de haut poids moléculaire
2B	Augmentation de l'affinité du FvW pour la GPIb et perte des multimères de haut poids moléculaire et de poids moléculaire intermédiaire
2M	Diminution de l'affinité du FvW vis-à-vis des plaquettes sans perte des multimères de haut poids moléculaire
2N	Diminution de l'affinité du FvW vis-à-vis du facteur VIII
3	Absence totale de FvW

pendant de la vitamine K. Cette forme d'hémophilie peut également être classée en trois degrés de sévérité. Sur le plan clinique, elle se présente comme l'hémophilie A.

Diathèses hémorragiques de transmission autosomique récessive

Déficit en facteur II

La prothrombine (facteur II) est vitamine K-dépendante; une fois activée en thrombine, son rôle est de transformer le fibrinogène en fibrine et d'activer la protéine C et les plaquettes.

Le déficit congénital en facteur II est une affection rare, dont la prévalence s'élève à 1:1–2 millions d'habitants. En règle générale, le tableau clinique est dominé par des tendances hémorragiques légères.

Déficit en facteur V

Le facteur V agit comme cofacteur et il active ainsi indirectement la prothrombine en thrombine. Avec une prévalence de 1:1 million, le déficit congénital en facteur V fait partie des troubles hémorragiques rares. Des complications hémorragiques surviennent le plus souvent après une intervention chirurgicale.

Déficit combiné en facteurs V et VIII

Il s'agit d'une diathèse hémorragique rare qui est causée par un défaut au niveau du système de transport entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi des hépatocytes. Parmi les manifestations hémorragiques typiques figurent les hémorragies des muqueuses et les hémorragies provoquées.

Déficit en facteur VII

Le déficit congénital en facteur VII constitue la plus fréquente des diathèses hémorragiques rares (30% de toutes les diathèses hémorragiques héréditaires). La prévalence de la forme homozygote sévère avec une activité résiduelle <2% est estimée à 1:0,5 million d'habitants. Le spectre des manifestations hémorragiques est vaste et s'étend des hémorragies des muqueuses aux hémorragies intracrâniennes.

Déficit combiné en facteurs vitamine K-dépendants II, VII, IX et X

Dans cette affection très rare, l'anomalie réside dans l'enzyme responsable de la gamma-carboxylation des protéines dans le foie. Cette étape est indispensable pour convertir les facteurs vitamine K-dépendants en forme active.

Déficit en facteur X

La fréquence de ce déficit génétique s'élève à env. 1:1 million d'habitants. Sur le plan clinique, ce déficit fait partie des diathèses hémorragiques les plus sévères. Les complications hémorragiques se manifestent déjà très tôt durant l'enfance, souvent sous forme d'hémorragie du cordon ombilical ou d'hémorragie cérébrale. Parmi les autres troubles hémorragiques courants figurent les hémorragies articulaires et musculaires.

Déficit en facteur XI

Le déficit congénital en facteur XI constitue la deuxième diathèse hémorragique héréditaire la plus fréquente, après le syndrome de von Willebrand. Il se manifeste sur le plan clinique par des hémorragies des muqueuses et des hémorragies provoquées.

Déficit en facteur XII

Le déficit congénital en facteur XII ne s'accompagne pas d'une tendance hémorragique, mais il est associé à un net allongement du temps de thromboplastine partielle activée.

Déficit en facteur XIII

Le facteur XIII établit un réseau entre les monomères de fibrine et il est responsable de la stabilité de la fibrine. Le déficit sévère en facteur XIII est rare et il se manifeste par des hémorragies sévères. Parmi les diathèses hémorragiques héréditaires, ce déficit sévère est responsable de la majorité des hémorragies cérébrales (30%). Les patients touchés présentent souvent des hémorragies post-opératoires, ainsi que des hémorragies musculaires et cutanées. Dans 80% des cas, une hémorragie du cordon ombilical survient dès la naissance.

Pathologies plaquettaires

Dans ces diathèses hémorragiques, chaque étape qui conduit à l'activation plaquettaire peut être perturbée. Les défauts peuvent être héréditaires, mais bien plus souvent, ils sont acquis.

Thrombasthénie de Glanzmann

Cette dysfonction plaquettaire héréditaire se caractérise par une diminution ou une absence des récepteurs du fibrinogène (GPIIb/IIIa) à la surface des plaquettes. Avec une prévalence de 1:1 million, il s'agit également d'une affection rare. Les hémorragies cutanéomuqueuses en sont la manifestation clinique la plus fréquente.

Syndrome de Bernard-Soulier

Cette affection se caractérise par un déficit des récepteurs du FvW (GPIb/V/IX) à la surface des plaquettes. Ce récepteur est essentiel pour l'adhésion initiale et l'agrégation des plaquettes. Par ailleurs, la symétrie de

la membrane plaquettaire s'en trouve perturbée, ce qui est à l'origine de plaquettes de grande taille et de légères thrombopénies. Sur le plan clinique, l'affection se manifeste par des hémorragies des muqueuses et des mé-norragies, ainsi que par un saignement intra-opératoire exacerbé.

Macrothrombocytopénie (liée à MYH9)

Ce trouble héréditaire de transmission dominante se caractérise par un défaut au niveau du cytosquelette des plaquettes (myosine) et par une macrothrombocytopénie consécutive. Selon la localisation et l'ampleur du défaut génétique, d'autres troubles cliniques, tels qu'une insuffisance rénale, la formation d'une cataracte ou des troubles de la fonction auditive, peuvent survenir. Ce groupe d'affections inclut entre autres le syndrome de May-Hegglin, le syndrome de Sebastian, le syndrome de Fechtner et le syndrome d'Epstein. La macrothrombocytopénie n'est pas toujours liée à un trouble fonctionnel des plaquettes. L'erreur diagnostique la plus fréquente est la confusion avec la thrombocytopénie immune.

Troubles de la sécrétion plaquettaire (défauts des granules de stockage)

Ce trouble se caractérise par un défaut des granules α et/ou δ des plaquettes. Parmi les défauts les plus fréquents des granules α figurent le syndrome des plaquettes grises, le syndrome plaquettaire du Québec, etc. Toutefois, les défauts des granules δ se rencontrent le plus fréquemment.

Troubles de la transduction du signal

Après activation des plaquettes, d'autres cascades de signalisation intracellulaire sont perturbées. Ces troubles sont très rarement héréditaires, mais ils sont le plus souvent d'origine médicamenteuse.

Anomalies plaquettaires d'origine médicamenteuse

Parmi les diathèses hémorragiques acquises les plus fréquentes figurent celles induites par des médicaments avec une inhibition de la fonction plaquettaire, par ex. par l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, le dipyridamole, la thiénoxyridine, etc.

Diathèses hémorragiques acquises

Le trouble de l'hémostase secondaire résulte d'une maladie sous-jacente, par ex. une diathèse hémorragique d'origine urémique ou hépatique, une diathèse hémorragique dans le cadre d'affections malignes ou une coagulopathie de consommation.

Diathèse hémorragique d'origine urémique

Au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique, malgré des taux toujours élevés de certains facteurs de coagulation individuels, les patients sont en proie à des hémorragies cutanéomuqueuses et cutanées. Différents facteurs influencent la fonction plaquettaire. Tous ces facteurs aboutissent à une perturbation à la fois de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires.

Diathèse hémorragique d'origine hépatique

En cas de maladies hépatiques, il y a généralement une réduction à la fois des différents facteurs de coagulation (II, V, VII, X, XI) et des inhibiteurs naturels de la coagulation (protéine C, protéine S, antithrombine). Chez ces patients, l'hémostase est perturbée aux niveaux les plus variés: trouble fonctionnel des plaquettes et des cellules endothéliales, altérations quantitatives des facteurs individuels, hyperfibrinolyse et déficits qualitatifs du fibrinogène. Une thrombopénie supplémentaire s'observe en cas d'hypersplénisme chez les patients atteints de cirrhose hépatique. En fonction de la configuration, le tableau clinique peut être dominé par des hémorragies ou par des thromboses, les hémorragies étant cependant plus fréquentes.

Diathèse hémorragique en cas d'affections malignes

Chez les patients cancéreux, la diathèse hémorragique est très variée. Ces patients peuvent présenter une thrombopénie induite par la chimiothérapie, liée à la suppression de l'hématopoïèse ou d'origine auto-immune. Un carcinome peut être le déclencheur d'une coagulation intravasculaire disséminée. Les paraprotéines peuvent être à l'origine d'un trouble de la polymérisation de la fibrine. L'amyloïdose peut être responsable

d'un déficit en facteur X par absorption de ce facteur. Les inhibiteurs acquis du facteur VIII ou de FvW, en tant que phénomène paranéoplasique, conduisent également à une diathèse hémorragique. Les tumeurs solides, en particulier les cancers de la prostate, des ovaires et du côlon, peuvent déclencher une hyperfibrinolyse directe par une sécrétion propre d'activateurs de la fibrinolyse. Les néoplasies myéloprolifératives, malgré la thrombocytose, sont souvent associées à des hémorragies en raison de défauts structurels des plaquettes.

Coagulopathie de consommation (coagulation intravasculaire disséminée)

La coagulation intravasculaire disséminée se caractérise par une perte du contrôle de la coagulation au niveau local et par une activation systémique de la coagulation avec dépôts de fibrine et consommation des facteurs de coagulation. Elle est due à une lésion endothéliale liée à une infection avec sepsis, à un traumatisme ou à une tumeur maligne.

L'activation de la coagulation est initiée par les cellules endothéliales endommagées ou par la libération de facteur tissulaire, elle se généralise progressivement et implique la paroi vasculaire, les plaquettes et les facteurs de coagulation.

Tableau 3

Anamnèse ciblée relative à l'hémostase et score ISTH.

Symptôme	Score*			
	0	1	2	3
Epistaxis	Absente ou banale	Présente	Tamponnement/cautérisation nécessaires	Etat post-administration de produits sanguins ou facteurs de coagulation
Troubles cutanés	Absents ou banals	Pétéchies/suffusions	Hématomes	Prise en charge médicale nécessaire
Arrêt du saignement	Absent ou banal	Présent (1x à 5x/an)	Prise en charge médicale nécessaire	Prise en charge médicale et chirurgicale nécessaire
Hémorragies gingivales	Absentes ou banales	Présentes	Prise en charge médicale nécessaire	Prise en charge chirurgicale nécessaire/administration de produits sanguins
Hémorragie gastro-intestinale	Absente ou banale	Présente	Prise en charge médicale nécessaire	Prise en charge chirurgicale nécessaire/administration de produits sanguins
Hémorragie secondaire après extractions dentaires	Absente ou banale	Présente	Suture ou tamponnement nécessaire	Administration de produits sanguins nécessaire
Hémorragie secondaire post-opératoire	Absente ou banale	Présente	Suture ou ré-opération	Administration de produits sanguins nécessaire
Ménorragie	Absente ou banale	Présente	Prise en charge médicale nécessaire, administration de la pilule, supplémentation en fer	Administration de produits sanguins nécessaire, hystérectomie, curetage
Hémorragie post-partum	Absente ou banale	Présente, supplémentation en fer	Administration de produits sanguins, curetage, suture	Hystérectomie
Hématomes musculaires	Absents ou banals	Présents	Prise en charge médicale nécessaire	Administration de produits sanguins ou intervention chirurgicale
Hémarthrose	Absente ou banale	Présente	Prise en charge médicale nécessaire	Administration de produits sanguins ou intervention chirurgicale

* ≥ 3 symptômes présents ou score ≥ 3 chez les hommes et ≥ 5 chez les femmes: probabilité élevée de syndrome de von Willebrand (sensibilité d'env. 70%, spécificité d'env. 98%).

Tableau 4

Symptômes cliniques des différents troubles de l'hémostase.

Symptôme	Trouble plaquettaire/syndrome de von Willebrand	Déficit en facteur de coagulation
Localisation de l'hémorragie	Hémorragies cutanéomuqueuses: épistaxis, hémorragies gingivales, gastro-intestinales ou uro-génitales	Hémarthrose ou hématomes musculaires
Ecchymose	Superficielle et hématomes sous-cutanés associés	Grands hématomes sous-cutanés et des tissus mous
Arrêt du saignement tardif après traumatismes minimes	Fréquent	Inhabituel
Pétéchies	Fréquentes	Inhabituelles
Hémarthrose ou hématomes musculaires	Inhabituels	Survenue spontanée en cas de déficit sévère; survenue provoquée en cas de déficit léger à modéré
Hémorragie secondaire post-opératoire	Immédiate	Retardée
Autres symptômes	Des troubles rares de la fonction plaquettaire sont associés à une perte auditive, à un retard mental ou à un albinisme	Dysfibrinogénémie avec risque accru de thrombose; déficit en facteur XIII avec cicatrisation des plaies retardée; les deux sont associés à des avortements spontanés habituels

En raison des dépôts intravasculaires de fibrine, de la consommation des facteurs de coagulation et du trouble de la voie fibrinolytique, la coagulation intravasculaire disséminée peut initialement être responsable de multiples microthromboses avec défaillances organiques et, finalement, d'hémorragies.

Diagnostic de la diathèse hémorragique

Afin que les diathèses hémorragiques puissent être diagnostiquées, il est nécessaire d'effectuer à la fois un recueil précis de l'anamnèse hémorragique et de réaliser des examens cliniques minutieux, incluant des analyses de laboratoire par étapes. Certains cas remplissent les critères cliniques et diagnostiques d'une affection donnée, mais il existe également des cas de troubles de l'hémostase très légers, pour lesquels l'étiologie ne parvient pas à être déterminée malgré des recherches intensives et l'utilisation de différentes modalités diagnostiques; on parle alors d'hémorragie d'origine inconnue. Ces cas représentent un défi tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Anamnèse relative à l'hémostase et scores d'évaluation des hémorragies

Dans le cadre de l'anamnèse relative à l'hémostase, il convient de recueillir de façon détaillée les différentes caractéristiques hémorragiques. Etant donné que l'anamnèse constitue un prérequis pour le diagnostic des troubles de l'hémostase, plusieurs questionnaires assortis de scores d'évaluation des hémorragies ont été mis au point ces dernières années; ils sont mieux connus sous le nom de «Bleeding Assessment Tools» (BAT). Ces instruments ont avant tout été développés et validés dans le cadre du diagnostic du syndrome de von Willebrand de type 1 (score ISTH, tab. 3 [↩](#)). L'objectif principal de ce score est de définir des valeurs limites quantitatives afin de pouvoir distinguer les porteurs d'un syndrome de von Willebrand des personnes en

bonne santé. La sensibilité et la valeur prédictive positive dépendent fortement de la population étudiée. La valeur prédictive négative avoisine les 99%, ce qui signifie qu'un trouble de l'hémostase congénital est très improbable en cas de score négatif. Malheureusement, le score évalue uniquement l'intensité d'un symptôme, et non sa fréquence, raison pour laquelle le questionnaire a récemment été retravaillé. La sensibilité, la spécificité, ainsi que la valeur prédictive positive et négative de la nouvelle version remaniée sont actuellement évaluées dans des études prospectives.

Manifestations cliniques

Les anomalies cliniques, telles que les pétéchies, les ecchymoses et/ou les hématomes sous-cutanés, ainsi que les indices évocateurs d'arthropathies, d'hémarthroses et d'hémorragies (hémorragies nasales, gingivales, gastro-intestinales ou uro-génitales), sont déterminants pour le diagnostic d'un trouble de l'hémostase sous forme de diathèse hémorragique. Le tableau 4 [↩](#) résume les manifestations cliniques les plus fréquentes. Les défauts de l'hémostase primaire (syndrome de von Willebrand ou troubles de la fonction plaquettaire) se caractérisent par des hémorragies cutanéomuqueuses importantes. Les défauts de la coagulation plasmatique se manifestent par de grandes ecchymoses, par des hématomes musculaires et par des hémarthroses.

Les troubles de l'hémostase acquis peuvent à la fois altérer l'hémostase primaire et secondaire. Les symptômes cliniques sont dès lors multiples et ils dépendent du processus sous-jacent.

Analyses de laboratoire

L'utilisation des différents schémas et algorithmes diagnostiques fait l'objet de discussions circonstanciées dans la littérature. Pour l'interprétation des résultats, il convient de tenir compte des facteurs pré-analytiques et des fluctuations d'origine physiologique, comme l'âge, le groupe sanguin, la présence d'une grossesse, ou encore la présence d'une inflammation ou d'infections.

Tableau 5

Diagnostic par étapes de la diathèse hémorragique.

Examens de première ligne	Analyses diagnostiques de base Hémogramme, numération différentielle manuelle Tests globaux de la coagulation (Quick/INR, temps de thromboplastine partielle activée) Temps de thrombine, fibrinogène Facteurs II, V, VII (facultatif) Si nécessaire, évaluation de différents anticoagulants (activité anti-Xa, taux d'anticoagulants oraux directs) Test global plaquettaire (facultatif)
Examens de deuxième ligne	Tests spécifiques de la coagulation et de la fibrinolyse (détermination des multimères VIII, IX, X, XI, XII, XIII, FvW) Fonction plaquettaire (agrégométrie selon Born avec ADP, collagène, adrénaline, acide arachidonique, TRAP, ristocétine, U46619 dans du plasma riche en plaquettes ou agrégométrie par impédance sur sang total)
Examens de troisième ligne	Immunophénotypage des plaquettes (GPIIb/IIIa, GPIIb/IIIa) Analyse des multimères du FvW Dosage des inhibiteurs des facteurs de coagulation Analyse génétique/biologique moléculaire (analyse mutationnelle du trouble sous-jacent)

INR = international normalised ratio; ADP = adénosine diphosphate; TRAP = peptides activant le récepteur de la thrombine; FvW = facteur de von Willebrand.

En principe, les analyses de laboratoire s'effectuent selon trois étapes (tab. 5 

1. Diagnostic de base comme examen de première ligne, avec réalisation de tests globaux de la coagulation et/ou d'analyses sur 24 h.
2. Les analyses de deuxième ligne incluent des tests spécifiques pour le dosage précis des différents facteurs de coagulation et la détermination précise de la fonction plaquettaire.
3. Les analyses de troisième ligne concernent la recherche spécifique d'inhibiteurs de la coagulation, l'immunophénotypage ciblé des plaquettes pour dépister des thrombopathies rares, et des tests génétiques/biologiques moléculaires pour identifier des pathologies connues ou rares.

Afin de pouvoir poser un diagnostic définitif et initier les mesures thérapeutiques adéquates, il est souvent nécessaire d'effectuer ultérieurement une nouvelle analyse des paramètres de laboratoire pathologiques.

Diagnostic de base

Le diagnostic de base inclut les paramètres suivants: hémogramme y compris examen microscopique du sang périphérique, temps de thromboplastine partielle activée (TTPa), Quick/INR (temps de prothrombine), fibrinogène, paramètres rénaux et hépatiques, test global plaquettaire (autrefois appelé temps de saignement). La sensibilité de ces tests de dépistage est faible en cas

de suspicion d'un trouble de l'hémostase congénital. Suivant les données de la littérature, la sensibilité s'élève à env. 1–2%. Dès lors, les analyses de deuxième ligne sont le plus souvent incontournables. Les tests du diagnostic de base peuvent par ex. ne pas détecter un déficit en FvW, un déficit en facteur XIII ou des troubles légers de la fonction plaquettaire.

Diagnostic du syndrome de von Willebrand

Le déficit en FvW constitue la diathèse hémorragique héréditaire la plus fréquente (tab. 2). Le diagnostic repose sur la détermination à la fois immunologique (antigène) et fonctionnelle (activité) du FvW. En cas de valeurs basses et de rapport activité/antigène compris entre 0,7 et 1,3, le patient présente un déficit quantitatif de type 1. Par contre, un rapport <0,7 indique un déficit qualitatif de type 2. La détermination précise du sous-type requiert toutefois la réalisation de tests spécifiques supplémentaires (analyse des multimères et agrégométrie optique avec ristocétine).

Agrégométrie optique

La méthode a été décrite il y a env. 50 ans par Born et O'Brien et elle reste toujours la technique de référence pour évaluer la fonction plaquettaire. Pour ce faire, un échantillon de plasma riche en plaquettes est mis en contact avec différents agonistes à des concentrations variables (ADP, collagène, adrénaline, acide arachidonique, ristocétine, TRAP, U46619) et le processus d'agrégation est évalué optiquement par néphélométrie. La méthode est sujette à une grande variabilité intra- et inter-test et elle requiert une standardisation spécifique.

Correspondance:

Prof. Dimitrios Tsakiris
Diagnostische Hämatologie
Universitätsspital
CH-4031 Basel
[dimitrios.tsakiris\[at\]jusb.ch](mailto:dimitrios.tsakiris[at]jusb.ch)

Références

- 1 Rydz N, James PD. Approach to the diagnosis and management of common bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):711–9.
- 2 Hayward CP, Moffat KA, Liu Y. Laboratory investigations for bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):742–52.
- 3 Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Suppl 1:142–50.
- 4 Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:286–91.
- 5 Pötz B, Katharina M (eds.). *Hämostaseologie.* Stuttgart: Springer Verlag; 2010.
- 6 Hayward CP, Moffat KA, Raby A, et al. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(6):955–63.