



DÉFINITION DE L'HÉMOSTASE :

L'hémostase est l'ensemble de mécanismes physiologiques dont le rôle est de:

- Prévenir la survenue de toute hémorragie spontanée.
- Permettre l'arrêt d'un saignement suite à une rupture vasculaire.

On distingue de ce fait :

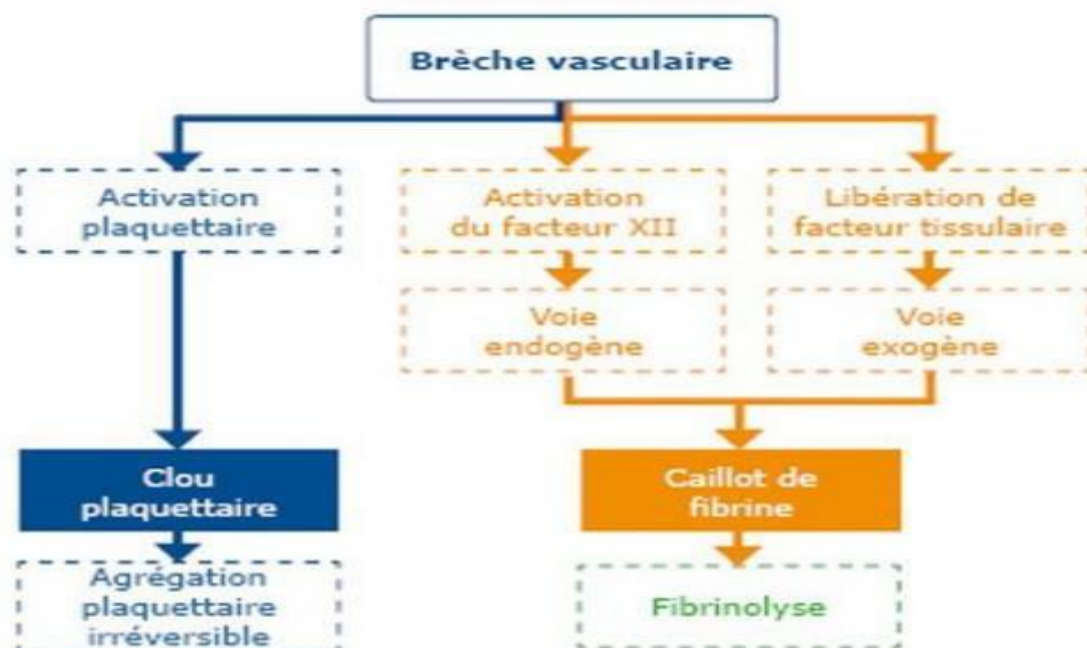
- L'hémostase continue ou permanente : Elle assure le maintien du sang fluide à l'intérieur des vaisseaux intacts et prévient les saignements spontanés.
- L'hémostase réactionnelle ou correctrice : Permet l'arrêt d'un saignement lors d'une lésion vasculaire et participe dans les phénomènes de cicatrisation vasculaire.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Le processus d'hémostase se déroule classiquement en trois temps:

- l'hémostase primaire qui ferme la brèche vasculaire par un thrombus blanc (clou plaquettaire) :
- la coagulation qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- la fibrinolyse, processus limitant, permettant la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'il se déclenche le processus d'hémostase.





LES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES

Un syndrome hémorragique peut être du soit:

- Un défaut de l'hémostase primaire
- Un défaut de l'hémostase secondaire:
- Un excès de fibrinolyse par excès d'activation ou défaut d'inhibition.

I- SYNDROME HÉMORRAGIQUE PAR TROUBLES DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Les troubles de l'hémostase primaire s'expriment par un syndrome hémorragique à type de **PURPURA**.

Le purpura est un signe spécifique d'une pathologie de l'hémostase primaire. Il correspond à l'apparition spontanée d'hémorragies cutanées et muqueuses liées à l'extravasation spontanée des globules rouges (GR) hors des vaisseaux dans la peau et les muqueuses.

- **Le purpura peut prendre plusieurs formes:**
 - Pétéchies : petites taches punctiformes, multiples
 - Vibices : trainées de longueur variable.
 - Ecchymoses: placards+/-étendus.
- **Les caractéristiques du purpura:**
 - Le purpura est d'apparition spontanée et ne s'efface pas à la vitro pression.
 - Il est éphémère : sa couleur rouge pourpre évolue vers la disparition sans séquelle, en suivant les couleurs de la biligénèse.
- **Il siège:**
 - ❖ Au niveau cutané :
 - ✓ Points de pression (bretelle, ceinture)
 - ✓ Zones déclives: membres inférieurs, lombes, sus-claviculaire, périorbitaire
 - ❖ Au niveau muqueux : voile du palais, face interne des joues

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL:

- ✓ Piqures d'acariens
- ✓ Érythème: macule rouge qui disparaît complètement à la vitro pression et correspond à une congestion des vaisseaux du derme superficiel dont la pression chasse le sang.
- ✓ Angiomes et télangiectasies: dilatation vasculaire anormale par sa taille et sa permanence, et/ou un excès du nombre de capillaires dermiques. Elles ne disparaissent pas à la vitro pression. Ils sont permanents.

MÉCANISME DU PURPURA

- ✓ Mécanisme hématologique: un problème de l'hémostase primaire en lien avec Les plaquettes permettent la sortie de sang des capillaires sanguins. Ce sont les purpuras thrombopéniques et thrombotiques.



- ✓ Mécanisme vasculaire: l'intégrité de la paroi des vaisseaux ou des capillaires sanguins est altérée, ce qui permet une sortie de sang dans le derme. C'est le cas des vascularites où l'inflammation de la paroi vasculaire la rend perméable: purpura vasculaire.

Devant un purpura, il faut effectuer une numération plaquettaire. Selon le résultat on aura soit:

- Purpura thrombopénique: taux de plaquettes diminué.
- Purpura avec un taux de plaquettes normal ou élevé.

I-A-PURPURA AVEC TAUX DE PLAQUETTES ABAISSÉ: PURPURAS THROMBOPÉNIQUES

La numération plaquettaire se fait sur tube **EDTA** (éthylène diamine tétra acétique). L'**EDTA** peut entraîner une agglutination des plaquettes et donc une fausse thrombopénie. Dans ce cas refaire la numération plaquettaire sur tube citraté pour confirmer la thrombopénie.

Après avoir confirmé la thrombopénie, le myélogramme va permettre de distinguer deux types de purpuras thrombopéniques:

Purpuras thrombopéniques d'origine périphérique et les purpuras thrombopéniques d'origine centrale.

I-A-1-PURPURAS THROMBOPÉNIQUES D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE: Le myélogramme est riche en Mégacaryocytes. La thrombopénie peut être en rapport avec:

- **Des anomalies de la répartition:**
 - Dilution: Apport massif de sang conservé, grossesse
 - Hypersplénisme: Cirrhoses
- **Destruction Plaquettaire:**
 - ❖ Immunologiques:
 - ✓ -Auto immuns: purpura Thrombopénique auto immun. PTAI
 - C'est la plus fréquente des hémopathies non malignes.
 - Survient chez l'enfant
 - Du à la présence d'auto anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires.
 - ✓ -Allo immune: post transfusionnelle
 - ✓ -Immuno-allergique ou médicamenteux: purpura brutal avec thrombopénie profonde après une dose déclenchante. Les médicaments responsables: quinine, sulfamides, rifampicine, phénylbutazone, aspirine, anticoagulants type HBPM. La guérison rapide mais éviction définitive de la molécule.
- ❖ Virale:
 - Oreillons, Rougeole, Rubéole, Grippe, varicelle, EBV, CMV, HBV,
 - Leur évolution est favorable.
- **Consommation:**
 - ❖ Les micro angiopathies diffuses: se définissent par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin avec test de Coombs négatif) et d'une thrombopénie périphérique:
 - H.E.L.L.P syndrome (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count)



- Syndrome Hémolytique et Urémique SHU
- Syndrome de Moschovitz (PTT)
- ❖ Coagulation intra vasculaire disséminée CIVD : associe \nearrow TQ et \nearrow TCA, \searrow fibrinogène et du Facteur V et présence de PDF et des complexes solubles. Cette CIVD touche les 3 temps de l'hémostase.
- ❖ Septicémies et paludisme
- ❖ Consommation localisée: valve aortique de Starr et Hémangiome Géant.

I-A-2-PURPURAS THROMBOPÉNIQUES D'ORIGINE CENTRALE: Le myélogramme est pauvre en mégacaryocytes : Ce sont les thrombopénies par défaut de production qui peuvent être constitutionnelles ou acquises.

I-A-2-a-Origine constitutionnelle:

- L'anémie de Fanconi associe pancytopenie progressive+insuffisance médullaire, un syndrome poly malformatif, des taches cutanées « café au lait », des anomalies chromosomiques à transmission autosomique récessif.

Certains symptômes et notamment la triade classique faite d'une petite taille, d'un syndrome malformatif varié et d'une insuffisance médullaire d'apparition précoce, doivent faire évoquer le diagnostic.

- Le syndrome de Wiskott Aldrich à transmission récessive liée à l'X et touche de ce fait quasi exclusivement les garçons.

Les premières manifestations sont hémorragiques (pétéchies, ecchymoses, purpura, épistaxis, saignements buccaux, intracrâniens, diarrhées sanglantes). La deuxième caractéristique est un eczéma aigu ou chronique. Du fait du déficit immunitaire, il existe des manifestations infectieuses (voies aériennes, digestives, peau) dues à des germes courants ou opportunistes.

Le seul traitement de ce purpura thrombopénique central constitutionnel est la greffe de moelle.

I-A-2-b-Origine acquise:

- ✓ Toxique: médicaments médullo-toxiques ex: Sulfamides
- ✓ Envahissement médullaire tumoral
- ✓ Intoxication alcoolique aiguë
- ✓ Viroses

I-B-PURPURAS À TAUX DE PLAQUETTES NORMAL OU AUGMENTÉ

Le temps de saignement (TS) permet de différencier deux types de purpuras:

I-B-1-PURPURAS À TAUX DE PLAQUETTES NORMAL ET TS NORMAL: CE SONT LES PURPURAS VASCULAIRES

- **Infectieux:** Deux causes bactériennes graves constituant des urgences thérapeutiques
- ❖ Purpuras fulminant=le purpura fébrile de la méningococcémie +++++
- ❖ Endocardite bactérienne d'Osler



- **Cause virale:** en particulier le virus de l'hépatite C
- **Médicamenteux**
- **Mécanique par fragilité capillaire sénile**

I-B-2-PURPURAS À TAUX DE PLAQUETTES NORMAL ET TS ALLONGÉ:

Dans cette situation le temps de céphaline activé (TCA) permet de distinguer:

I-B-2-a-PURPURAS À TAUX DE PLAQUETTES NORMAL, TS ALLONGÉ ET TCA NORMAL: CE SONT LES PURPURAS THROMBOTIQUES. Ils peuvent être acquis ou congénitaux.

- **Acquis**
 - ✓ Insuffisance rénale chronique
 - ✓ RAA: rhumatisme articulaire aigu
 - ✓ Aspirine
 - ✓ Cardiopathie cyanogène
- **Constitutionnel:** liés aux maladies moléculaires des glycoprotéines membranaires plaquettaires. Il peut s'agir:
 - ❖ Déficit d'adhésion plaquettaire: Par déficit en GPIb qui est le récepteur du facteur Willebrand: Thrombopathie de J Bernard Soulier
 - ❖ Déficit de l'agrégation plaquettaire: Par déficit en GPIIb-IIIa qui est le récepteur du fibrinogène: Thrombasthénie de Glanzmann
 - ❖ Déficit en ADP intra plaquettaire: Syndrome du pool vide

I-B-2-b-PURPURAS À TAUX DE PLAQUETTES NORMAL, TS ALLONGÉ ET TCA ALLONGÉ: MALADIE DE WILLEBRAND

C'est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles. Elle touche les deux sexes.

Elle est caractérisée par une anomalie quantitative ou qualitative du Fc Willebrand. Elle a été décrite par Erik Adolf Von Willebrand, médecin finlandais en 1925.

Elle se manifeste beaucoup plus souvent chez la femme que chez l'homme en raison de la grossesse ou des menstruations. Le sous diagnostic chez l'homme est fréquent.

Elle se manifeste par des hémorragies surtout muqueuses: épistaxis, gingivorragies, ménorragies spontanées ou provoquées par un traumatisme. La transmission génétique de la maladie de Willebrand est autosomique (c'est-à-dire non liée aux chromosomes sexuels) et peut toucher les hommes comme les femmes.

L'anomalie moléculaire du gène du FvW peut résulter soit en un déficit quantitatif (partiel ou total), soit en un déficit qualitatif en FvW.



II- SYNDROME HÉMORRAGIQUES PAR TROUBLES DE L'HÉMOSTASE SECONDAIRE

Ce sont les coagulopathies. Elles peuvent être constitutionnelles ou acquises.

NOMALIES CONSTITUTIONNELLES DE LA COAGULATION II-A-

1-LES HÉMOPHILIES

Maladies hémorragiques héréditaires, transmission liée au sexe. Elles sont dues à un déficit en facteur VIII (Hémophilie A) ou facteur IX (Hémophilie B). Le déficit peut être sévère <1%, modéré <5% ou mineur >5%. Le taux normal de facteur VIII ou IX est compris entre 50 et 150%.

Génétiquement, l'hémophilie se situe sur le chromosome sexuel X. Les hommes, n'ayant qu'un seul X, expriment forcément 100 % du gène hémophile.

Caractéristique biologique: allongement du TCA

L'allongement du TCA est proportionnel à l'importance du déficit en facteurs de coagulation.

Confirmation: dosage des facteurs responsables.

- ✓ Si déficit en facteur VIII: Hémophilie A
- ✓ Si déficit en facteur IX: Hémophilie B

Cliniquement: Hémorragies localisées dans les tissus mous et les articulations ce qui est source de complications locomotrices: destruction articulaire avec handicap fonctionnel et douleurs surtout au niveau de la hanche, coude, genou et cheville. C'est l'arthropathie hémophilique.

II-A-2-DÉFICITS DES AUTRES FACTEURS DE COAGULATION: très rares.

NOMALIES ACQUISES DE LA COAGULATION:

II-B-1-Insuffisance hépatique: Principales causes:

- ✓ Cirrhose post alcoolique
- ✓ Cirrhose post hépatitique
- ✓ Hépatite fulminante toxique, virale ou médicamenteuse

II-B-2-Déficit en vitamine K: La vitamine K est liposoluble. Comme toutes les vitamines liposolubles, la vitamine K1 est absorbée dans l'intestin en présence de sels biliaires, puis passe dans la circulation sanguine où elle atteint sa concentration maximale 2 heures après l'absorption. Elle trouve son origine dans les légumes verts. Elle est produite par les bactéries du tube digestif. Elle est nécessaire pour la synthèse des facteurs : II, VII, IX, X, Protéines C et S.

Causes du déficit en vitamine K:

- ✓ Obstruction biliaire: ictère à bilirubine conjuguée
- ✓ Malabsorption
- ✓ Malnutrition
- ✓ Antibiotiques: décontamination du tube digestif
- ✓ Prise d'anti-vitamine K



II-B-3-Coagulopathie de Dilution: compliquant une transfusion massive

II-B-4-Déficit en Calcium: le Calcium participe à toutes les étapes de l'hémostase. Sa présence en taux normal est donc indispensable

III- ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE TERTIAIRE

La CIVD et la fibrinolyse primitive constituent le syndrome de défibrination. Ce syndrome résulte de la diminution du taux de fibrinogène circulant secondaire soit:

- À une activation anormale de la coagulation (CIVD)
- Plus rarement à une activation anormale du système fibrinolytique (fibrinolyse primitive)

-LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE:CIVD

C'est le déclenchement pathologique de la coagulation en intra vasculaire de façon disséminée suivie, lorsque tous les facteurs de coagulation ont été consommés d'une fibrinolyse secondaire réactionnelle. C'est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation dans un système vasculaire anatomiquement intact. Elle prédomine dans la microcirculation (micro thromboses) avec consommation de facteurs de coagulation (surtout le fibrinogène) et risque paradoxale d'hémorragies.

1-Facteurs déclenchant: La libération dans la circulation de substances à activité thrombo plastinique (**FT**), entraîne la stimulation de la voie extrinsèque suite au contact entre le **FT** et le **FVIIa** Activation de la coagulation.

2- Différents mécanismes de lésions tissulaires:

- Intervention sur les organes riches en facteur tissulaire (FT)
- Complications obstétricales
- Les cellules tumorales (leucémies, cancers)
- Les infections septiques peuvent libérer le facteur tissulaire par les monocytes.
- Les lésions endothéliales induites par les endotoxines bactériennes peuvent avoir une activité pro coagulante ainsi que les venins de serpents.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation (**ATIII, Protéine C, TFPI**) sont dépassés et n'arrivent pas à inhiber l'activité enzymatique des facteurs activés de la coagulation.

La saturation des propriétés phagocytaires du système réticulo-endothélial (qui épure les facteurs activés de la coagulation) contribue à cet état d'hypercoagulabilité.

L'équilibre physiologique entre mécanismes pro-coagulants et anticoagulants est dépassé au profit de la coagulation.

Il en résulte:

- Une génération excessive de thrombine



- Une diminution de la concentration plasmatique de plusieurs facteurs de coagulation dont le fibrinogène
- Le dépôt de fibrine stabilisée par le facteur **XIII** dans la microcirculation
- L'activation du système fibrinolytique réactionnel qui aboutit à des PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène) dont les D-Dimères
- L'association des PDF à des monomères de fibrine formera les complexes solubles

Cliniquement:

Thromboses de la microcirculation dues à des dépôts de fibrine ce qui entraîne des défaillances viscérales et une ischémie tissulaire secondaire.

- Thromboses viscérales: rein, tube digestif, cerveau
- Manifestations cutanées: cyanoses des membres, acrocyanose
- Hémorragies dues à la consommation des plaquettes et/ou à la consommation des facteurs de la coagulation et/ou par excès de fibrinolyse réactionnelle.
- Hémorragies per ou post opératoires, postpartum
- Hémorragies cérébrales
- Hémorragies en carte géographique, purpura pétéchial, ecchymoses, épistaxis

Anomalies biologiques :

- ✓ Thrombopénie par consommation
- ✓ Hypo fibrinogénémie
- ✓ Prolongation du temps de Thrombine
- ✓ Élévation des D-dimères: très caractéristique et très élevée!
- ✓ Allongement du TP et du TCA
- ✓ Anémie (microangiopathique: schizocytes)

Les causes des CIVD :

- ✓ Infections: sepsis, malaria, méningococcémie (=>développement d'extrémités nécrotiques témoin des microthrombis)
- ✓ Néoplasies: cancer disséminé libération de facteur tissulaire)-leucémie aigue
- ✓ Complications obstétricales (mort in Utero)
- ✓ Lésion tissulaire étendue (trauma, brûlures): libération de facteur tissulaire
- ✓ Anomalies vasculaires (malformations veineuses, hémangiomes)=> sang qui stagne +activation locale de la coagulation
- ✓ Autres causes éventuelles: hypothermie, hypoxie aigue, venin de serpent

-FIBRINOLYSE PRIMITIVE

Elle est beaucoup plus rare. Pas de CIVD initiale. Activation pathologique de la fibrinogénolyse.

La fibrinogénolyse primitive est une situation exceptionnelle, au cours de laquelle la fibrinolyse ne semble pas faire suite à la formation de fibrine. Cette situation peut être observée au cours d'affections tumorales malignes, des morsures de serpent et de l'embolie amniotique. Elle doit être



Distinguée des CIVD graves avec réaction fibrinolytique exacerbée qui peuvent survenir chez le cirrhotique et dans les complications de la délivrance (inertie utérine, hématome rétro placentaire).

Dans certaines circonstances pathologiques, de grandes quantités d'activateurs du plasminogène sont déversées dans la circulation. Le plasminogène est alors transformé en plasmine, enzyme-clé de la fibrinolyse. L'action de la plasmine est la lyse de la fibrine produisant des PDF anticoagulant, du fibrinogène et des facteurs **V** et **VIII**: le syndrome hémorragique est alors possible.

CIRCONSTANCES ÉTIOLOGIQUES limitées:

- Insuffisance hépatique aiguë
- Cancer de la prostate
- Anastomoses porto-caves chirurgicales
- Circulation extra corporelle.

Références bibliographiques:

Hematology Basic principles and practice. Seventh edition. Ronal dHoffman. ELSEVIER.

Hématologie 4ème édition ECN. Jérémie LEFÈVRE.

Hémorragies et thromboses :du diagnostic aux traitements. Samama MM et collaborateurs; Édition Masson; 2011.

Les référentiels des collèges-hématologie. Société française d'hématologie. Édition Masson;2014.

Hématologie clinique et biologique. Gérard Sébahoun. Édition Arnette;2003.