



labmed
schweiz suisse svizzera



Ecole
Supérieure
du canton
de Neuchâtel

Filière d'analyses biomédicales

Troubles de l'hémostase :

entre thromboses et hémorragies

présenté par

Pierre Wyss

Médecin, hématologue,
Etablissements hospitaliers du Nord vaudois (eHnv)

Introduction, définitions

- Hémostase : ensemble des mécanismes physiologiques qui visent à maintenir l'intégrité du système vasculaire
- Équilibre physiologique nécessaire entre activité hémostatique, pro-coagulante (but : colmater les brèches...) et anticoagulation, restauration de la circulation après réparation du vaisseau lésé (lyse du caillot, réparation de l'endothélium)

Hémostase normale et pathologique

- Hémostase primaire : cellules endothéliales, thrombocytes, adhésion et agrégation plaquettaire, clou plaquettaire hémostatique et fermeture de la lésion vasculaire
- Hémostase secondaire : coagulation avec caillot de plaquettes, GR et fibrine (insoluble)
- Fibrinolyse: lyse progressive et «digestion» du caillot avec mécanismes de réparation vasculaire et restauration de la circulation sanguine

Mécanismes de contrôle

- La cascade de la coagulation aboutissant à la formation de thrombine est régulée par l'action des «anticoagulants» naturels (antithrombine, protéines C et S...)
- Normalement, les processus de coagulation sont en équilibre avec les mécanismes de régulation anticoagulants : un défaut de ces mécanismes peut entraîner un déséquilibre et l'apparition des phénomènes thrombotiques

Thromboses et embolies

- Thrombose : apparition anormale d'un caillot dans un vaisseau (veine ou artère)
- Embolie: le thrombus se détache et migre dans un autre vaisseau, dans un autre organe
- Conséquences : obstruction vasculaire, diminution ou arrêt de la circulation sanguine avec phénomènes de stase, ischémie, nécrose et mort des tissus (infarctus)
- Le vaisseau siège de la thrombose peut garder des séquelles : gonflement, stase veineuse...

Triade de Virchow

- Causes des thromboses (veineuses) :
- 1: des altérations du flux sanguin, un ralentissement de la circulation (stase)
- 2: une lésion de l'endothélium vasculaire
- 3: des modifications des constituants du sang, en particulier des facteurs de la coagulation
- Thrombophilie : risque accru de faire des thromboses : facteurs de risque acquis, fréquents ou congénitaux plus rarement (thrombophilie héréditaire)

Thromboses veineuses et artérielles

- Thromboses veineuses : surtout dans les grandes veines (profondes) des membres inférieurs; stase veineuse, gonflement et douleurs d'un membre; caillot rouge; danger : risque élevé d'embolie(s) pulmonaire(s)
- Thromboses artérielles : se développent souvent sur des lésions vasculaires préexistantes :
plaques athéromateuses (cholestérol) : thrombus blanc (plaquettes et fibrine) - entraînent une ischémie avec risque de nécroses tissulaires (infarctus du myocarde ou AVC)

Critères diagnostiques de TVP

- Probabilité clinique de TVP: augmente si : néoplasie active, immobilisation ou alitement récents, douleurs à la palpation du trajet veineux profond, tuméfaction de tout un membre, augmentation du périmètre d'un mollet, œdème, veines superficielles dilatées...
- Ce score clinique est complété par le dosage des D-dimères : produits de dégradation du caillot, permet d'exclure le diagnostic de thrombose (si < 500 ng /ml) mais ne permet pas de poser le diagnostic de TVP ou EP !!!!

Cas clinique 1, «historique»

- Jeune femme hospitalisée en urgence à la suite d'un malaise survenu dans le train qui la ramène d'un voyage en Italie
- Hypotension artérielle, dyspnée sévère
- ECG : tachycardie, signes de surcharge du VD
- RX thorax : +/- normal, pas d'infiltrat
- D-dimères très $\gg 500$ ng/ml
- CT thorax : nombreux défauts de remplissage des artères pulmonaires

Dg : embolies pulmonaires

- Surcharge du cœur droit (tolère mal une augmentation brutale des résistances pulmonaires et de la pression) : risque de décès subit ou évolution en une maladie thrombo-embolique chronique si récidive des embolies avec défaillance cardiaque droite
- Nécessité de poser rapidement le diagnostic et traitement par anticoagulation (héparine, AVK ou nouveaux anticoagulants)
- Questions : cause de l'EP et TVP? Facteurs de risque et thrombophilie? Durée du traitement ?

Causes de la maladie thromboembolique ?

- Thrombose veineuse profonde (membres inférieurs) rarement évidente cliniquement!
- Recherche des causes de TVP secondaires : long voyage en train, avion... immobilisation, chirurgie récente, traumatisme ?
- Déshydratation, maladie tumorale active (Trousseau) ou maladie inflammatoire ?
- Prise d'œstrogènes (pilule contraceptive)
- Thrombophilie secondaire plus rare?

Thrombophilies héréditaires

- Causes de thromboses veineuses «idiopathiques» :
- Mutation du facteur V Leiden :
découverte en 1993, la plus fréquente, entraîne une résistance du F V à l'action de la protéine C activée qui normalement lyse les FVa et FVIIIa et régule ainsi la cascade de la coagulation
- Mutation du gène de la prothrombine F II
- Déficits quantitatifs en protéine C ou S
- Déficit en antithrombine (grave)
- Dys-fibrinogénémies et anomalies de la fibrinolyse
- Autres causes encore plus rares...

Cas clinique 2

- Femme de 32 ans, césarienne, développe des céphalées dans le post-partum puis une perte de connaissance avec mouvements anormaux
- CT cérébral : thrombose du sinus veineux sagittal supérieur (veines intracérébrales)
- TTT par anticoagulation, lente amélioration
- Dosage des protéines C et S, antithrombine : N
- Pas de résistance à la protéine C activée
- Facteur V et prothrombine : non mutés

Cas clinique 2, suite

- 5 ans plus tard, nouvelle césarienne pour fœtus mort in utéro sur circulaire du cordon
- Récidive de céphalées et crises convulsives en post partum avec hallucinations visuelles
- CT: nouvelle thrombose d'un sinus cérébral avec hémorragies secondaires (tentative de thrombolyse) ; évolution lente mais favorable
- AF: tante maternelle ayant fait des thromboses veineuses cérébrales
- dosage de l'homocystéine : révèle un taux très élevé, sur déficit sévère (congénital) en cystationine bêta-synthétase

Cas clinique 3

- Femme de 25 ans, enceinte, présente subitement de nombreuses pétéchies et des hématomes avec sévère thrombocytopénie 3 G/L, faisant suspecter un syndrome HELLP ou une gestose
- Traitement urgent par corticostéroïdes et immunoglobulines intra-veineuses avec évolution favorable en quelques jours
- Recherche d'anticorps antinucléaires: négative mais présence d'anticorps antiplaquettaires
- Diagnostic de PTI retenu, traitement de Prednisone (stéroïde) poursuivi pendant des mois

Cas 3, suite

- Évolution favorable de la thrombopénie sous corticoïdes mais prise de poids, HTA, diabète
- Les tentatives de diminution des doses de Prednisone se soldent chaque fois par une récurrence de la thrombopénie < 30 G/L
- une splénectomie est envisagée mais refusée par la patiente
- En 2011, soit 15 ans après le diagnostic, récurrence nécessitant la reprise des perfusions d'Ig puis de rituximab (ac monoclonaux anti-CD20)

Cas 3 , suite

- Labo.: aPTT prolongé à 43 sec, facteurs de la voie intrinsèque dans les limites normales.
- Devant l'échec du traitement classique de ce PTI, on tente un traitement de stimulation des mégacaryocytes par les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (eltromboplag, Revolade) avec un effet favorable et une stabilisation des valeurs plaquettaires pendant 1 an
- Hospitalisée en urgence pour dyspnée, douleurs thoraciques respiro-dépendantes avec D-dimères élevés CT thoracique suspect d'embolie; US Doppler : thrombose veineuse de la veine poplitée gauche
- Crase : aPTT très allongé à 70 sec.!!
- Test de mélange : aPTT reste très prolongé, parlant donc pour la présence d'un inhibiteur

Examens complémentaires

- En cas de thromboses et/ ou d'embolies chez une patiente jeune, il faut envisager une thrombophilie acquise et en particulier un syndrome des anticorps anti-phospholipides !
- ANA/ FAN sont positifs chez cette patiente : possible syndrome lupique ?
- Anticorps anti-phospholipides ++ en perturbant les mécanismes d'activation de la protéine C et en favorisant l'agrégation plaquettaire, sont responsables de thromboses artérielles et veineuses, de l'allongement du PTT, des avortements, du livedo...

CIVD

- Causes : stress infectieux, traumatismes, inflammation, toxiques, venins, choc divers
- Activation de la cascade de coagulation avec production de thrombine, dissémination et déposition de fibrine dans la microcirculation
- Ischémie et défaillances multiples: insuffisance rénale, détresse respiratoire etc.
- Consommation des facteurs de coagulation avec saignements multiples : exemple classique de dérégulation de l'hémostase !

Purpura thrombotique

- Rare affection avec des thromboses multiples, un purpura, de la fièvre, des troubles neurologiques (AVC, épilepsie, coma) , une anémie hémolytique micro-angiopathique et une thrombocytopénie avec insuffisance rénale aiguë (TTP) : syndrome de Moschcovitz
- Cause : anticorps anti-métallo-protéase ADAMTS 13: le déficit en cette enzyme cause une accumulation des multimères de haut PM du facteur de von Willebrand, normalement clivés, ce qui provoque une agrégation plaquettaire et met en route la cascade de la coagulation...

Conclusion

- Les mécanismes régulateurs de l'hémostase sont donc subtiles et fragiles !
- Les déséquilibres de ces systèmes entraînent rapidement des désordres aux manifestations cliniques multiples : thromboses, embolies et / ou hémorragies, aux conséquences souvent graves (ischémies, infarctus, défaillances d'organes) et dont la morbidité et la mortalité sont élevées.
- Une meilleure compréhension de ces désordres a permis de développer une prophylaxie et une thérapie plus ciblée et souvent efficace.

bibliographie

- UpToDate : banque de données médicales régulièrement remise à jour, chapitres d'hémostase, recommandations thérapeutiques
- Site www.2bib.ch des Dr Schmidt et Cornu: 3ème partie hémostase, Prof. Angellilo-Scherrer
- Nombreux articles de la Revue Médicale Suisse: numéros d'angiologie et hémostase
- Merci pour votre attention !!!