



## Conduite à tenir devant un syndrome hémorragique

## Management of hemorrhagic syndrom

### الإجراء المتبع أمام المتلازمة النزيفية

M. Chakour, N. Messaoudi, M. Tagajdid, W. Oudaina, A. Belmekki, M. Naji

**الملخص :** نزيف الدم قد يحدث إثر تعرض الأوعية الدموية للأصابة بمرض ما أو لجرح. المتلازمة النزيفية قد تكون نادرة الحدوث نتيجة وجود شذوذ وراثي أو مكتسب للإرقاء. عدد كبير من الأمراض النزيفية أصبحت معروفة لدينا الآن.

معرفة تواجد تاريخ عائلي لمرض نزيفي، وظروف حدوثه، ومكان النزف، وكذلك استعمال الأدوية، يمكن أن يساعد على الوصول للتشخيص المبني على التحاليل السريرية وإنجاز اختبارات إستكشافية للإرقاء. هذا المقال يهدف إلى التذكير بالأسباب المختلفة للمتلازمة النزيفية واقتراح الإجراء العملي المتبع لها.

**الكلمات الأساسية :** إرقاء - تشخيص - نزيف.

**Résumé :** Un saignement peut se produire quand les vaisseaux sont touchés par une maladie ou par une blessure. Plus rarement, un syndrome hémorragique peut être la conséquence d'une anomalie héréditaire ou acquise de l'hémostase. Un grand nombre de maladies hémorragiques sont maintenant identifiées. La notion de maladie hémorragique familiale, les circonstances de survenue des saignements ainsi que leur localisation, la prise de certains médicaments peuvent aider au diagnostic. Ce dernier est à la fois fondé sur l'analyse clinique et la réalisation des tests explorant l'hémostase. Cet article a pour objectif de rappeler les différentes étiologies d'un syndrome hémorragique et de proposer une conduite à tenir pratique.

**Mots clés :** Hémorragie.

**Abstract :** Bleeding can occur when the vessels are affected by illness or injury. More rarely, an hemorrhagic syndrom can be the consequence of an hereditary or aquired anomaly of the haemostasis. A big number of hemorrhagic diseases are now identified. The notion of familial hemorrhagic disease, the circumstances of intervening of bleedings. as well as their localization, and the using of some drugs can help diagnosis. The diagnosis depends on the clinical analysis and the realization or exploring tests of haemostasis. This article aims at the recall of the different aetiological aspects a haemorrhagic syndrome and to propose a pratical way for its management.

**Key Words :** haemorrhagia.

**Tiré à part :** M. Chakour : Laboratoire d'hématologie Hôpital d'Instruction Militaire Mohammed V – Rabat - Maroc

## Introduction

Un syndrome hémorragique est défini comme étant un saignement cutané, muqueux ou profond, anormal parce que spontané ou disproportionné par rapport au traumatisme causal (1). Il résulte d'un trouble de l'hémostase et non d'une cause locale.

Les mécanismes physiologiques normaux de l'hémostase limitent les pertes de sang grâce à des interactions précises entre les composants de la paroi des vaisseaux, les plaquettes sanguines et les protéines plasmatiques. Plusieurs facteurs peuvent induire une tendance hémorragique en perturbant le fonctionnement d'un ou de plusieurs protagonistes de l'hémostase.

La gravité éventuelle de l'hémorragie ainsi que ses répercussions circulatoires et fonctionnelles font du syndrome hémorragique parfois une urgence vitale. Le laboratoire joue un rôle crucial dans le diagnostic étiologique et la surveillance post-thérapeutique. La communication par le clinicien au biologiste, des renseignements cliniques, concernant les circonstances de demande d'examen est indispensable.

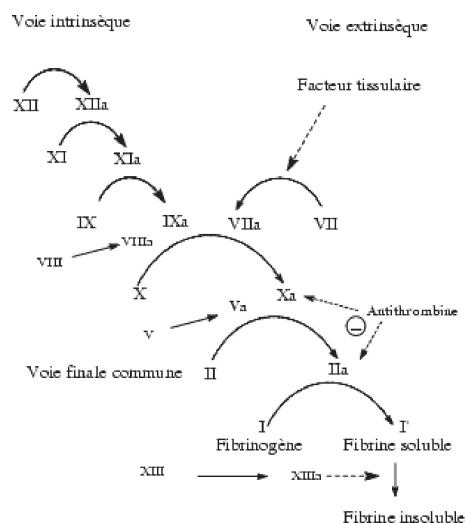
## Physiopathologie

Le diagnostic précis et le traitement des malades présentant un syndrome hémorragique impliquent la connaissance de la physiologie de l'hémostase et des mécanismes de ses dérèglements. L'hémostase est le processus physiologique regroupant les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies par la formation d'un thrombus. Elle comprend trois étapes [1].

- **L'hémostase primaire comportant la vasoconstriction vasculaire**, l'adhésion des plaquettes, la sécrétion de leur contenu en médiateurs et l'agrégation plaquettaire. Elle fait intervenir quatre acteurs principaux : la paroi vasculaire, la plaquette, le fibrinogène et le facteur Von Willebrand (VWF).

- **La coagulation plasmatique** qui doit être appréhendée sous forme dynamique. On distingue deux voies. La voie exogène initiée par le facteur tissulaire et le facteur VII activé et la voie endogène mettant en jeu le système contact. Tous ces phénomènes se produisent au contact de la bicouche phospholipidique plaquettaire et conduisent à la formation de la thrombine. Cette dernière est à l'origine de la formation du caillot de fibrine (figure 1).

**Figure 1 : cascade de la coagulation plasmatique**



- **La fibrinolyse** intervient de façon physiologique pour assurer la reperméabilisation du vaisseau. La plasmine, issue du plasminogène sous l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), agit en particulier sur la fibrine pour former les produits de dégradation de la fibrine (PDF) et les D-Dimères (DD).

Une régulation précise est nécessaire pour maintenir la fluidité du sang. Elle est assurée par l'antithrombine (AT), le système protéine S et C (PS, PC) et l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI). Ces molécules ont différents modes d'action sur plusieurs facteurs de la coagulation. D'autres protéines agissent sur le système fibrinolytique tels que l'inhibiteur de t-PA (PAI1) et les inhibiteurs de la plasmine ( $\alpha 2$  antiplasmine et  $\alpha 2$  macroglobuline).

Ainsi, un syndrome hémorragique peut résulter soit [2] : d'une altération de la paroi vasculaire, d'une perturbation qualitative ou quantitative des plaquettes, d'une anomalie

qualitative ou quantitative du VWF ou d'un déficit constitutionnel ou acquis en facteur de la coagulation.

## Signes cliniques d'orientation

### Circonstances de découverte

Il s'agit le plus souvent d'une découverte fortuite dans le cadre d'un bilan préopératoire par exemple, ou d'un motif de consultation à la suite d'un ou de plusieurs épisodes hémorragiques. En milieu chirurgical ou obstétrical, la responsabilité de l'acte vulnérant doit être éliminée, mais une diathèse hémorragique congénitale ou acquise peut être révélée chez un patient récemment opéré [2,3].

### Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire approfondi et minutieux du patient est important. Il signale l'âge, l'ancienneté des symptômes, la notion d'accidents isolés ou récidivants, les antécédents chirurgicaux, la prise éventuelle d'un traitement médicamenteux dans les dix derniers jours (anti-agrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticoagulants) et l'histoire familiale. Chez l'enfant, il s'attache à des notions essentielles telles que l'existence d'antécédents familiaux, d'interventions chirurgicales antérieures avec ou sans complications hémorragiques (même bénignes : extraction dentaire, amygdalectomie, circoncision), des saignements au cours des premiers pas ou à la chute des dents de lait [1].

Quel que soit le syndrome hémorragique constaté, l'examen clinique va orienter l'exploration biologique. Il permet la mise en évidence du type d'évènement hémorragique (tableau I), de définir le contexte (isolée ou associée à une maladie hépatique, rénale ou infectieuse) et d'évaluer le retentissement de l'hémorragie (recherche d'une anémie et d'une hypovolémie) [4].

**Tableau I : Orientation diagnostique en fonction du type du syndrome hémorragique**

Type d'hémorragie	Maladie suspectée
Pétéchies, hémorragies muqueuses	Thrombopénie, thrombopathie, CIVD, purpura vasculaire
Hématomes	Hémophilie, maladie de Willebrand, traitement anticoagulant
Hémarthrose spontanée	Hémophilie
Epistaxis, gingivorragie, hémorragie après extraction dentaire ou amygdalectomie	Maladie de Willebrand
Grandes ecchymoses +/- nécrose cutanée, hémorragie au point de ponction	CIVD

## Diagnostic biologique

Le point de départ du diagnostic biologique repose sur des tests de première intention qui sont l'hémogramme, le temps de saignement (TS), le temps de Quick (TQ), le temps de céphaline activée (TCA) et le dosage du fibrinogène (facteur I). Le temps de thrombine (TT) est parfois prescrit. La fiabilité des résultats obtenus dépend du respect des recommandations de la phase pré-analytique (tableau II) [1,3,4,5].

**Tableau II : Recommandations de la phase pré analytique**

Recommandations de la phase pré-analytique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le matin, à jeun</li> <li>• Patient assis ou couché</li> <li>• Garrot très peu serré</li> <li>• Tube citrate de sodium</li> <li>• Premières gouttes éliminées</li> <li>• Rapport anticoagulant / sang = 1/9</li> <li>• Acheminement au laboratoire en moins de deux heures</li> <li>• Centrifugation pendant 15 minutes, 3000 tours par minute à + 20 °C</li> </ul>

Le temps de saignement est le temps nécessaire pour l'arrêt d'un saignement provoqué par une brèche au niveau de l'avant bras sous une pression de 40 mm de mercure. La technique d'Ivy-incision est la plus utilisée. Il explore l'hémostase primaire. Un malade dont le temps de saignement

est supérieur à 10 minutes a un risque accru d'hémorragies, mais le risque ne devient important que lorsqu'il dépasse 15 minutes. Son allongement indique soit une anomalie quantitative ou qualitative des plaquettes, soit un déficit du VWF, soit une anomalie vasculaire. La prise de médicaments antiagrégants est une cause à rechercher. Le temps de saignement peut être normal dans les formes modérées de la maladie de Willebrand et dans certaines de ses variants (type 2N).

La numération plaquettaire a une bonne corrélation avec la risque hémorragique. Le chiffre normal est compris entre 150 et 450 Giga / L. Tant que le chiffre des plaquettes est supérieur à 100 Giga / L, les malades ne rapportent aucun symptôme. Quand le chiffre est compris entre 50 et 100 Giga / L, le saignement ne survient qu'en cas de traumatisme. Lorsque le chiffre des plaquettes est inférieur à 50 Giga/L, il apparaît un purpura cutané à l'occasion de traumatismes minimes ou spontanés. Les patients ont un risque de saignement spontané, notamment au niveau du cerveau, si le chiffre est inférieur à 20 Giga/L. les malades atteints de thrombopathies ont un chiffre normal des plaquettes et un temps de saignement allongé.

Le temps de céphaline activée (TCA) est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté, en présence du calcium, des phospholipides et d'un activateur du système contact. Il explore la voie endogène de la coagulation. Son allongement isolé doit inciter, après avoir éliminé une éventuelle héparinothérapie, la réalisation d'une correction par un plasma témoin. Si le TCA se corrige, il s'agit le plus souvent d'un déficit en facteurs VIII ou IX, plus rarement en facteur XI. Le déficit en un facteur du système contact (XII, prékallikréine et kininogène de haut poids moléculaire) ne donne pas d'hémorragies. En absence de correction, il s'agit d'un anticoagulant circulant spécifique d'un facteur (le plus fréquent est l'anti VIII) ou d'un antiphospholipide.

Le temps de Quick (TQ) est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté en présence du calcium et d'un excès de thromboplastine. Il peut être exprimé en taux de prothrombine (TP) : valeur normale entre 70 et 100 %. Il explore la voie exogène de la coagulation. Son allongement isolé

reflète un déficit en vitamine K, un traitement anticoagulant par les AVK et plus rarement un déficit en facteur VII.

L'allongement concomitant du TQ et du TCA se voit dans le déficit en facteurs II, V, X ; dans l'insuffisance hépatocellulaire, au cours d'une CIVD, d'une hypovitaminose K ou d'un traitement par les AVK.

Un test spécifique pour analyser la transformation du fibrinogène en fibrine est nécessaire quand le TCA et le TP sont allongés à la fois : il peut s'agir soit du temps de thrombine (TT), soit de la mesure du taux du fibrinogène.

Ces tests peuvent être complétés, au besoin, par la recherche d'un syndrome de défibrination (déficit en facteurs I, V, VIII et II ; dosage des D-dimères et recherche des complexes solubles).

Trois situations peuvent être distinguées :

Anomalies de l'hémostase primaire (tableau III) : les thrombopénies sont la cause la plus fréquente. Les thrombopathies sont rarement des maladies génétiques, plus souvent d'origine médicamenteuse (aspirine). La maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase.

**Tableau III : Troubles de l'hémostase primaire à l'origine d'un syndrome hémorragique**

Troubles de l'hémostase primaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie centrale (envahissement médullaire, aplasie médullaire)</li> <li>• Thrombopénie périphérique (séquestration splénique, coagulation intra vasculaire disséminée, infection, trouble dysimmunitaire, médicaments)</li> <li>• Maladie de Von Willebrand</li> <li>• Thrombopathies acquises (insuffisance rénale, médicaments, alcool, hépatopathies, syndrome myéloprolifératifs)</li> <li>• Anomalies de l'adhésion plaquettaire (maladie de Bernard soulier)</li> <li>• Anomalies de l'agrégation plaquettaire (Thrombasthénie de Glanzmann)</li> <li>• Anomalies de la sécrétion plaquettaire</li> <li>• Maladies du pool des granules</li> <li>• Altérations de la paroi vasculaire</li> </ul>

Anomalies constitutionnelles de la coagulation (tableau

III) : les hémophilies A et B sont les plus fréquentes des maladies hémorragiques.

Anomalies acquises de la coagulation (tableau III).

**Tableau IV : troubles de la coagulation à l'origine d'un syndrome hémorragique**

Troubles de la coagulation plasmatique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit constitutionnel en facteur de la coagulation</li> <li>• Déficit acquis en facteur de la coagulation</li> <li>• Inhibiteurs acquis</li> <li>• Syndrome de défibrination</li> </ul>

## Orientations étiologiques

Un trouble de l'hémostase primaire isolé se révèle cliniquement par des hémorragies de caractère spontané, dont la localisation cutanée et/ou muqueuse est caractéristique. On ne trouve jamais d'atteinte spontanée du tissu de soutien (pas d'hémarthrose ni d'hématome musculaire). Il sera diagnostiqué biologiquement par un allongement du TS sans allongement des temps de la coagulation. La numération plaquettaire est nécessaire au préalable, car une thrombopénie sévère contre indique la réalisation du TS. L'enquête étiologique de cette thrombopénie en déterminera le mécanisme central ou périphérique [2]. Un syndrome hémorragique avec allongement du TS, un taux de plaquettes et des tests de la coagulation normaux fait rechercher une prise d'antiagrégants plaquettaires, une dysglobulinémie, une thrombopathie acquise ou constitutionnelle par exploration des fonctions plaquettaires ou une maladie de Willebrand. Cette dernière est suspectée devant un TS normal ou allongé, un nombre de plaquette normal, un TCA allongé et un TQ normal. Le dosage du facteur VIII et du VWF, ainsi que la mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine, permettent de préciser le type. Le sous type peut être déterminé grâce à l'agrégation plaquettaire en présence de faibles doses de ristocétine, la répartition des multimères, l'étude de la liaison du vWF au FVIII et l'étude de la liaison du VWF aux plaquettes [1].

Une insuffisance rénale est une cause, mais celle-ci ne

peut pas expliquer à elle seule un syndrome hémorragique grave [1]. Des pétéchies et ecchymoses d'apparition spontanée orientent vers une anomalie de l'hémostase primaire de type vasculaire [4].

En revanche devant un tableau hémorragique associé à une thrombopénie modérée, il faut rechercher une cause surajoutée du trouble comme une anomalie de l'hémostase primaire (prise médicamenteuse) ou de la coagulation.

L'urgence majeure est représentée par le purpura fulminans. Chez l'enfant, ou parfois chez l'adulte, le premier signe peut être quelques taches purpuriques, pétéchiales (à rechercher) mais prenant rapidement une allure nécrotique, accompagné de fièvre et/ou de syndrome méningé. Il s'agit d'une urgence vitale, qui justifie une hospitalisation immédiate en soins intensifs. Malheureusement, cette situation est rarement ressentie comme urgente par l'entourage, jusqu'à l'apparition d'un état de prostration, voire de coma vigile. Dans les formes les plus graves, une hypothermie peut remplacer la fièvre [6].

Un trouble de la coagulation peut être suspecté cliniquement devant des hémorragies du tissu de soutien ou dans un contexte d'hépatopathie, d'infection sévère ou de CIVD. Des hématomes et des hémarthroses provoqués sont surtout observés dans l'hémophilie. Le diagnostic biologique repose sur la réalisation du bilan de l'hémostase standard (TP, TCA, fibrinogène). En fonction des résultats obtenus, d'autres investigations seront conduites [4].

## Moyens thérapeutiques

Selon l'étiologie, on peut prévoir plusieurs traitements. Les déficits en facteurs de la coagulation sont traités par apport du facteur manquant. Certains médicaments ont un effet hémostatique (desmopressine) et sont utilisés dans l'hémophilie, la maladie de Willebrand et les thrombopathies. La vitamine K est utilisée pour la correction des déficits en facteurs vitamine K dépendants. Les produits sanguins labiles et stables sont de plus en plus utilisés du fait de leur efficacité.

## Conclusion

La constatation d'un syndrome hémorragique doit faire proscrire à priori tout traitement anticoagulant et antiagrégants, ainsi que tout test invasif ou injection intramus-

culaire avant d'avoir étiqueté le trouble de l'hémostase et adapté la thérapeutique. Pour cela, une collaboration entre le clinicien et le biologiste s'avère indispensable.

## Références

1. M.M. Samara, I. El Alamy : Hémorragies et thromboses. Masson, Paris 2004, 3-134.
2. B. Bourquelot : Syndromes hémorragiques « in » le livre de l'interne. Flammarion, Paris. 1997 : 13 – 17.
3. B. Delahousse : Exploration de l'hémostase chez un patient avec antécédents hémorragiques. Revue française des laboratoires 1995, 272, 150-7.
4. D. Kasper, I. Harrison : Principe de médecine interne. 16<sup>ème</sup> édition Flammarion, Paris 2004, 337 – 9.
5. M.H. Denninger : Exploration de l'hémostase dans les maladies du foie. Revue Francophone des Laboratoires 2006, 38, 35 – 8.
6. B. Bader-Meunier, Dreyfus M. Exploration des troubles de l'hémostase de l'enfant (en dehors de la période néonatale) Arch Pediatr 1999, 6, 1086-Y 1.