

# Mise au point d'une suspicion de diathèse hémorragique

Michael Iarossi, MD, Cédric Hermans, MD, PhD, FRCP (Lon, Edin)

## Focus on suspected hemorrhagic diathesis

Clinical bleeding manifestations are commonly encountered reasons for medical consultations in both general and specialized fields. A comprehensive medical history, encompassing personal and familial contexts, plays a pivotal role in predicting a bleeding disorder. Employing a bleeding clinical score constitutes the primary approach.

While routine coagulation tests are useful, they are inadequate for definitively ruling out a potential hemostatic abnormality. If a strong suspicion of hemostasis dysfunction exists, a comprehensive array of biological assessments must be requested. This evaluation should encompass primary hemostasis, coagulation factors, and fibrinolysis. This combined clinical and biological strategy is instrumental in recognizing whether a coagulation disorder is acquired or hereditary, in elucidating its underlying cause, and in gauging its severity.

The commonly encountered congenital causes comprise platelet functional disorders, von Willebrand disease, hemophilia A/B, and deficiencies in coagulation factors like Factor VII and Factor XI, as well as hyperfibrinolysis. Nonetheless, a notable subset of patients is unlikely to benefit from this diagnostic approach. This prompts us to an undetermined source of the bleeding tendency, necessitating cautious attention to its potential implications.

For hemostatic interventions, it is crucial to exercise vigilance. Indeed, the aim of such procedures is to attain effective management or bleeding prevention, while sidestepping unnecessary treatments with inherent risks, such as allergies, immunization, infections, and even thrombotic complications.

### KEYWORD

**Hemorrhagic diathesis, Coagulation assessment, Bleeding assessment tool, Primary hemostasis, Coagulation cascade, Fibrinolysis, Congenital and acquired disorders, Hemostatic therapy, Bleeding of unknown cause**

**Les signes cliniques et symptômes hémorragiques constituent un motif fréquent de consultation, tant en médecine générale que spécialisée. Une anamnèse approfondie, incluant les antécédents personnels et familiaux, se révèle être l'élément prédictif majeur du diagnostic d'une affection hémorragique. L'emploi d'un score clinique hémorragique s'impose comme une démarche de première ligne. Le bilan biologique de routine de la coagulation, même si utile, ne suffit pas à exclure formellement la présence d'un déficit hémostatique. En cas de forte suspicion, il est impératif de solliciter un bilan biologique exhaustif qui évalue l'hémostase primaire, les facteurs de coagulation ainsi que la fibrinolyse. Cette approche clinique et biologique permet de soupçonner le caractère acquis ou héréditaire d'un trouble de la coagulation, tout en identifiant son étiologie et sa sévérité. Parmi les étiologies congénitales généralement documentées, on dénombre les thrombopathies, la maladie de von Willebrand, l'hémophilie A/B, ainsi que les déficits en Facteurs tels que le Facteur VII et le Facteur XI, sans oublier l'hyper-fibrinolyse. Cependant, le bilan ne sera pas contributif pour une proportion importante des patients. On évoquera le diagnostic de tendance hémorragique d'origine indéterminée, qu'il faudra veiller à ne pas sous-estimer. Lors de l'utilisation des traitements hémostatiques, la priorité doit être de garantir un contrôle ou une prévention efficace des saignements, tout en évitant d'exposer les patients à des thérapies superflues et non dénuées de risques tels que les allergies, l'immunisation, les infections ou même des complications thrombotiques.**

## Key messages

- Hemorrhagic symptoms are common in both general and specialized medical fields, also concerning patients receiving hospital care.
- A comprehensive evaluation of personal and family medical histories is pivotal for distinguishing between acquired and hereditary conditions, revealing insights into the etiology and severity of the condition.
- Despite its limitations, a bleeding score is essential for confirming an abnormal bleeding tendency.
- While routine tests for hemostasis (APTT, PT, Fg, and TT) offer valuable information, they only provide a confined perspective on the intricate coagulation process.
- If the medical history raises concerns and the initial tests yield normal results, a comprehensive assessment should be conducted including evaluation of primary hemostasis, coagulation factors, and fibrinolysis.
- Commonly identified etiologies include von Willebrand disease, platelet functional defect, hemophilia, factor deficiencies (Factor VII, Factor XI), and increased fibrinolysis.
- Despite a positive medical history, a subset of patients exhibits negative results upon the work-up, presenting bleeding of unknown cause (BUC).
- Prudent utilization of available hemostatic treatments is essential to ensure effective management or prevention of bleeding complications, while minimizing the exposure of patients to unnecessary treatments with potential risks like allergies, immunization-related issues, infections, and thrombotic events.

## Que retenir de cet article

- Les plaintes et symptômes hémorragiques sont fréquents en médecine générale et spécialisée de même que parmi les patients hospitalisés.
- Une anamnèse personnelle et familiale fouillée permet de suspecter le caractère acquis ou héréditaire ainsi que l'étiologie et la sévérité.
- L'établissement d'un score hémorragique, malgré ses limitations, est indispensable pour confirmer une tendance hémorragique anormale.
- Le bilan sanguin de routine d'hémostase (TCA, TP, Fg, TT) même si utile ne permet qu'une exploration limitée de la coagulation.
- En cas d'anamnèse suspecte et de tests de base normaux, un bilan complet évaluant l'hémostase primaire, les Facteurs de la coagulation et la fibrinolyse est indiqué
- La maladie de von Willebrand, les thrombopathies, l'hémophilie, les déficits en Facteur (Facteur VII, Facteur XI), la fibrinolyse accrue, sont les étiologies habituellement identifiées
- Pour de nombreux patients présentant une anamnèse positive, le bilan biologique complet demeure négatif. Ces patients présentent une maladie hémorragique d'étiologie indéterminée (bleeding of unknown cause (BUC)).
- Les traitements hémostatiques disponibles doivent être utilisés à bon escient afin d'assurer un traitement et/ou une prévention efficace des hémorragies sans exposer les patients à des traitements inutiles et non dénués de risques (allergie, immunisation, infection, thrombose).

## INTRODUCTION

Les symptômes et plaintes hémorragiques ne sont pas inhabituels tant en médecine générale qu'en consultation spécialisée. En effet les épistaxis, les ecchymoses, les hématomes, les saignements post-traumatiques de la vie quotidienne, les gingivorragies, les ménorragies sont des plaintes fréquentes dans la population générale. Leur fréquence est comprise entre 20 et 40% selon les études (1). Cette variabilité est en partie due à la subjectivité des symptômes. Elle peut être atténuée par l'utilisation de scores hémorragiques (bien que ceux-ci ne soient pas toujours utilisés de manière systématique). L'âge auquel ces troubles suscitent une mise au point dépend de leur sévérité. Les troubles mineurs ou modérés (plus fréquents) sont souvent diagnostiqués tardivement, tandis que les troubles plus sévères (plus rares) sont généralement détectés dans l'enfance (2).

L'hémostase est un processus complexe dont le but est d'interrompre les saignements, qu'ils soient spontanés ou provoqués, via la formation d'un thrombus lorsque la

paroi vasculaire est endommagée. Ce processus implique une interaction étroite et régulée entre l'endothélium, le tissu conjonctif sous-endothélial (collagène), les plaquettes sanguines, les Facteurs de coagulation ainsi que les acteurs de la fibrinolyse. L'hémostase comprend trois étapes principales: l'hémostase dite primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Un dysfonctionnement d'une de ces étapes peut être à l'origine d'une tendance hémorragique anormale. L'identification d'un trouble de l'hémostase devra évaluer chacun de ces acteurs, en tenant compte que le rôle crucial du tissu conjonctif ne peut être évalué au laboratoire (in vitro) (3).

L'évaluation d'une tendance hémorragique anormale requiert une étroite collaboration entre le clinicien et le laboratoire. En effet le caractère subjectif des symptômes exige une anamnèse rigoureuse. Une bonne connaissance des examens réalisables au sein du laboratoire, ainsi que leurs limites, est indispensable. Les résultats biologiques doivent être interprétés en tenant compte des limites des tests réalisés, des caractéristiques du patient et des éventuels résultats d'autres investigations complémentaires (4).

Parmi les indications d'un bilan de coagulation explorant une tendance hémorragique anormale, citons une symptomatologie hémorragique suspecte dans la vie quotidienne, la survenue de complications hémorragiques inattendues lors d'un geste invasif, le dépistage familial d'un déficit connu, la découverte fortuite d'une anomalie d'un test biologique de coagulation lors d'une prise de sang de routine. Une approche standardisée et rigoureuse est recommandée afin d'évaluer les 3 étapes du processus hémostatique. En pratique, il n'est pas rare que malgré un bilan complet, une anomalie biologique pouvant expliquer les symptômes hémorragiques ne soit pas mise en évidence (5).

Une évaluation approfondie permet d'améliorer la prise en charge des patients en leur offrant un traitement hémostatique approprié. Il est important de ne pas étiqueter de manière inappropriée les patients d'une étiologie qui n'est pas formellement établie et d'éviter une exposition inutile à des thérapies hémostatiques (et leurs complications potentielles). De plus, il est essentiel de proposer une prise en charge appropriée pour les patients présentant une anamnèse suspecte avec un bilan biologique normal et non contributif (6).

Cet article se propose de revoir l'évaluation clinique et biologique d'un patient suspecté de présenter une tendance hémorragique anormale.

## INTERROGATOIRE

L'interrogatoire systématique revêt une importance primordiale et reste l'outil le plus prédictif. Il est essentiel de tenter de déterminer la localisation des saignements, qu'ils soient muqueux, cutanés, articulaires ou musculaires. Une étiologie plaquettaire ou vasculaire se manifeste typiquement par des saignements muqueux tels que les épistaxis, les gingivorragies, les saignements gynécologiques, digestifs ou urinaires. Un déficit en Facteur de coagulation se caractérise surtout par la survenue d'hémorragies profondes et le développement d'hématomes musculaires ou d'hémarthroses. Cependant, il convient de noter que ces règles générales restent approximatives, comme le déficit en Facteur XI (FXI) qui se caractérise plutôt par des saignements muqueux (7). La chronologie du saignement peut fournir des indications sur une éventuelle anomalie de la fibrinolyse en cas de saignement retardé.

Les éléments les plus prédictifs d'une tendance hémorragique anormale sont les ménorragies, surtout si celles-ci remontent à la ménarche, les saignements anormaux après une chirurgie, les saignements après une extraction dentaire ou lors de blessures mineures, ainsi que les hémorragies du post-partum (8).

L'âge d'apparition revêt une importance capitale, tout comme le caractère spontané ou provoqué des saignements (liés à l'accouchement ou survenant dans le décours d'une intervention chirurgicale, par exemple). Il est également essentiel de rechercher des critères de sévérité tels qu'une anémie, une carence en fer, le recours à une transfusion de globules rouges ou l'administrations de traitements hémostatiques (acide tranexamique, plasma frais, ...).

Il convient de recueillir toutes les informations concernant les comorbidités du patient (cirrhose du foie, cancer...), ainsi que la prise de médicaments (anticoagulants, antiplaquet-taires, anti-dépresseurs de type SSRI), y compris la prise de médicaments obtenus sans prescription médicale (curcuma, préparations à base de plantes et autres compléments alimentaires). Enfin, il faut rechercher la présence de symptômes suspects de tendance hémorragique anormale au sein de la famille, de considérer l'origine ethnique, de déterminer si la tendance hémorragique affecte les membres de la famille de sexe masculin (hémophilie) et/ou féminin, et de s'assurer de l'absence de consanguinité familiale (pour les maladies récessives non liées au chromosome X) (9).

Des scores d'évaluation de la tendance hémorragique doivent idéalement être utilisés pour orienter l'anamnèse, tels que le score ISTH-BAT (Tableau 1). Le résultat doit être interprété avec prudence en tenant compte que ce score a été évalué principalement chez les patients atteints d'une maladie de von Willebrand et qu'il n'est théoriquement pas validé pour les phénotypes modérés et mineurs. Ce score se compose de 14 items évalués en fonction de leur gravité. L'avantage d'un tel score est sa valeur prédictive négative, qui permet d'éviter des examens complémentaires inutiles. En revanche, en cas de score anormal, des investigations supplémentaires seront nécessaires car il ne permet pas de différencier les différentes pathologies. Au plus le score est élevé, au plus la probabilité d'une tendance hémorragique anormale est importante. Ce score ne tient toutefois pas compte des antécédents familiaux hémorragiques. Il est fortement influencé par les « challenges hémostatiques » (opération, accouchements) antérieurs, de telle sorte qu'il est peu sensible chez les jeunes enfants indemnes de tout « challenge » hémostatique (10). L'utilisation préventive de traitements hémostatiques lors de gestes invasifs n'est en outre pas prise en compte. Le score de Higham peut également être utile pour évaluer la sévérité des menstruations.

Paradoxalement, il est également important de s'assurer de l'absence d'antécédents thrombotiques. En effet, certains troubles de la coagulation sont associés à un risque accru de thrombose et de complication obstétricales, tels que les anomalies du fibrinogène, le déficit en Facteur XIII (FXIII), certains déficits en Facteur VII (FVII), les déficits en inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) ou en alpha-2-antiplasmine (9).

Tableau 1 – Score hémorragique adapté de l'ISTH Bleeding Assessment Tool<sup>1</sup>

Symptômes au moment du diagnostic	0	1	2	3	4
<b>Epistaxis</b>	Non	> 5 fois par an	Consultation <sup>2</sup>	Packing or cautérisation	Transfusion <sup>3</sup>
<b>Ecchymoses</b>	Non	> 5 simultanément	Consultation	Extensives	Transfusion
<b>Saignement prolongé après une blessure</b>	Non	> 5 fois par an	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion
<b>Gingivorragies</b>	Non	Présent	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion
<b>Saignement digestif</b>	Non	Present <sup>4</sup>	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion
<b>Hématurie</b>	Non	Présent (macroscopique)	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion
<b>Extraction dentaire</b>	Non	≤ 25% de toutes les procédures	> 25% de toutes les procédures	Packing ou hémostase chirurgicale	Transfusion
<b>Chirurgie</b>	Non	≤ 25% de toutes les procédures	> 25% de toutes les procédures	Packing ou hémostase chirurgicale	Transfusion
<b>Ménorragies</b>	Non	Consultation ou score de Higham > 100	Supplémentation ferrique, traitement hormonal ou acide tranexamique	traitement hormonal et acide tranexamique	Transfusion, hospitalisation ou chirurgie
<b>Saignement du post partum</b>	Non	Consultation ou lochies > 6 semaines	Supplémentation ferrique ou acide tranexamique	Transfusion ou révision utérine sous anesthésie	chirurgie
<b>Hématome musculaire</b>	Non	Post traumatique	Spontané	DDAVP	Transfusion ou chirurgie
<b>Hémarthrose</b>	Non	Post traumatique	Spontanée	DDAVP	Transfusion ou chirurgie
<b>Saignement du SNC</b>	Non	/	/	Sous dural	Intracérébral
<b>Autres saignements<sup>5</sup></b>	Non	Présent	Consultation	Chirurgie ou acide tranexamique	Transfusion

Ce score peut être facilement calculé à l'adresse web suivante : <https://bleedingscore.certe.nl/>

Aucun bilan n'est nécessaire si le score est dans la norme, c'est-à-dire < 4 chez les hommes et < 6 chez les femmes.

1 ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010 Sep;8(9):2063-5.

2 Consultation uniquement : le patient a demandé une évaluation médicale et a été orienté vers un spécialiste ou s'est vu proposer des examens de laboratoire détaillés.

3 Transfusion de produit sanguin ou thérapie substitutive.

4 Non associé à un ulcère, à une hypertension portale ou à des hémorroïdes.

5 Céphalhématomes, hémorragies conjonctivales ou des saignements excessifs à la suite d'une circoncision ou d'une ponction veineuse.

## EXAMEN PHYSIQUE

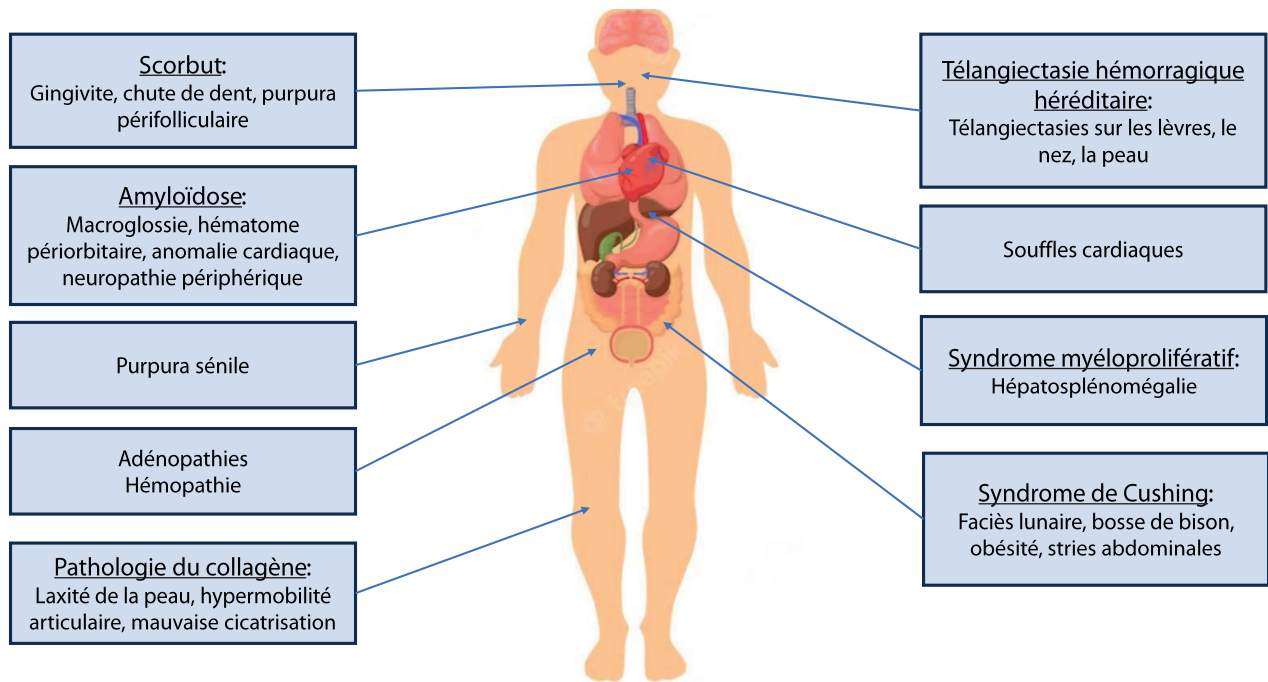
L'examen clinique doit porter une attention particulière à la peau et aux muqueuses, avec la recherche de manifestations hémorragiques comme le purpura, des ecchymoses, des hématomes. La présence de gingivorragie impose un examen des gencives. Il faut évaluer la fragilité cutanée, les signes suspects de mauvaise cicatrisation, ainsi qu'une laxité excessive, suspects de maladie du collagène. Il est important d'être vigilant vis-à-vis de la présence d'angiomes (éventuellement par l'ORL en cas d'épistaxis), qui pourrait faire suspecter une télangiectasie hémorragique héréditaire (maladie d'Osler Rendu, maladie qui affecte une personne sur 5000 soit 2000 patients en Belgique). Les articulations doivent être évaluées à la recherche de déformation, de gonflement ou d'une hyperlaxité. Il faut être attentif vis-à-vis d'autres anomalies morphologiques orientant vers un éventuel syndrome particulier qui pourrait être associé à certains troubles de la coagulation. Enfin en cas d'apparition d'une tendance hémorragique à un âge tardif, il est essentiel d'exclure une cause sous-jacente possible, en recherchant des adénopathies (maladie hématologie

maligne sous-jacente), une macroglossie (amyloïdose), des hématomes périorbitaires (suspect d'éventuelle amyloïdose), une hépatosplénomégalie (cirrhose, maladie de surcharge, hémopathie maligne) et un souffle cardiaque (possiblement associé à un déficit acquis en Facteur von Willebrand dégradé par les turbulences anormales occasionnées par une sténose aortique serrée) (6, 7) (Figure 1).

## EXPLORATION

Le bilan biologique ne doit être réalisé qu'après une anamnèse rigoureuse, ainsi qu'un examen physique complet. Il comprend une évaluation de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse. Il est important de prendre en compte les limites des différents tests (4). En pratique, nous sollicitons un hémogramme (à la recherche d'une anémie et d'une thrombopénie). Il faut exclure un syndrome inflammatoire (CRP), responsable d'une majoration de certains Facteurs de la coagulation (Facteur von Willebrand, Facteur VIII, raccourcissement du TCA/APTT). Il faut déterminer le groupe sanguin, sachant que les patients du groupe O ont typiquement des concentrations

FIGURE 1 – Signes cliniques associés aux causes acquises et héréditaires de saignement peu sévère



TABEAU 2 – Bilan biologique de coagulation

Bilan de base	Hémostase primaire	Coagulation	Fibrinolyse
Hémogramme	Numération plaquettaire	Temps de prothrombine (Quick/INR)	Temps de lyse des euglobulines
CRP	PFA-100	Temps de céphaline activé (TCA/APTT)	
Ferritine	Antigène et activité du facteur von Willebrand	Temps de thrombine	
Fonction rénale	Tests d'agrégation plaquettaire	Fibrinogène	
Fonction hépatique		FVIII, FIX, FXI et FXIII	
Groupe ABO			

plus basses du Facteur von Willebrand. Une insuffisance rénale ou hépatique doit être exclue (Tableau 2).

L'hémostase primaire est évaluée par la mesure du PFA (Platelet Function Analyzer-100), un test reproduisant in vitro l'hémostase primaire et sensible aux déficits plaquettaires sévères et en Facteur von Willebrand, les tests d'agrégations plaquettaires (en présence de plusieurs agonistes) et le dosage du Facteur von Willebrand (antigène et activité). La cascade de coagulation est évaluée par les tests de coagulation de base (Temps de prothrombine (TP)/ TCA-APTT/Temps de Thrombine ou TT), en tenant compte de leurs limitations, notamment leur manque de sensibilité pour des déficits peu sévères. La

nature des réactifs utilisés a également une influence majeure sur la sensibilité de ces tests aux divers déficits. En d'autres termes, un TCA normal n'exclut pas catégoriquement un déficit partiel, notamment en Facteur VIII (FVIII) et en Facteur IX (FIX). D'autres part les tests de base ne permettent pas de détecter le déficit (exceptionnel) en FXIII (qui intervient dans la stabilisation du caillot en créant des liens chimiques covalents entre les monomères de fibrine). La nature des réactifs utilisés dans les laboratoires et notamment leur richesse en phospholipides influencent la capacité des tests d'hémostase à détecter les déficits en Facteurs et leur sensibilité aux interférences, notamment avec les anticorps anti-phospholipides (anticoagulant du



lupus). Ces tests sont par ailleurs insensibles à la fibrinolyse. Pour ces raisons nous demandons systématiquement en plus des tests de base, un dosage du fibrinogène, du FVIII (avec une méthode chromogénique, plus sensible au déficit en FVIII), du FIX, du FXI et du FXIII. Enfin la fibrinolyse est évaluée par la mesure du temps de lyse des euglobulines, même si ce test présente de nombreuses limitations et doit être interprété avec prudence (5).

À l'issue du bilan, un test anormal devra être recontrôlé sur un second prélèvement, afin de ne pas étiqueter erronément un patient d'un déficit qu'il ne présente pas. Par ailleurs, un bilan de base normal (TCA-TP-Fg et TT) n'exclut pas une tendance hémorragique. En cas d'anamnèse douteuse et de score hémorragique anormal, il convient d'explorer l'hémostase primaire, de doser les facteurs de la coagulation et d'évaluer la fibrinolyse. Au terme du bilan, un diagnostic ne sera toutefois établi que parmi 40% des patients. Pour près de 60% des patients présentant une tendance hémorragique anormale, le diagnostic de tendance hémorragique de cause inconnue sera proposé (*bleeding of unknown cause*, BUC) (11, 12).

## PATHOLOGIES À SUSPECTER

### TROUBLES ACQUIS

Les troubles acquis de la coagulation sont les plus fréquents. Une bonne anamnèse permettra fréquemment d'établir un diagnostic en évitant un bilan de coagulation inutile.

#### Iatrogénique

La prise d'un traitement anticoagulant (Sintrom ou autre AVK, anticoagulant oral direct, HBPM...) induit invariablement un risque de saignement plus important. Il en va de même lors de la prescription d'un agent antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, autres anti-P2Y<sub>12</sub>). Moins connue des praticiens, la prise d'anti-dépresseurs, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peut induire une thrombopathie mineure, tandis que la prise d'acide valproïque est fréquemment associée à un allongement isolé du temps de thrombine. La prise chronique de corticoïdes, quelle que soit la voie d'administration, peut provoquer une atrophie cutanée et être à l'origine d'hématomes cutanés (9). Enfin, il faut bien interroger le patient à propos de la prise de médicaments non soumis à une prescription médicale, comme le ginkgo biloba, les préparations à base de plantes et autres compléments alimentaires, qui peuvent interférer avec l'hémostase primaire (13). Un bilan d'hémostase n'est par ailleurs pas justifié pour les patients présentant des hématomes liés à une fragilité cutanée secondaire à l'âge (purpura sénile), à la

prise de corticoïdes, à la rupture de varicosités des membres inférieurs. L'hématome digital spontané paroxystique (parfois appelé «syndrome d'Achenbach»), une entité méconnue mais fréquente, ne justifie pas de bilan sanguin (Tableau 3). Il se manifeste par une ecchymose soudaine d'un ou de plusieurs doigts, apparaissant spontanément ou après un traumatisme minime et de résolution spontanée (14). Il convient d'interroger les patients à propos de leurs habitudes alimentaires et de s'assurer d'apports suffisants en vitamine C dont le déficit est à l'origine du scorbut, même si peu fréquent à notre époque mais parfois observé (dénutrition, ..).

### Secondaire à une pathologie

L'insuffisance hépatique est fréquemment associée à des anomalies de l'hémostase. En effet, le foie joue un rôle essentiel en produisant à la fois les facteurs de la coagulation, mais également les inhibiteurs de celle-ci tels que les protéine C/S et l'antithrombine. L'insuffisance hépatique n'est classiquement pas associée à un risque hémorragique accru (que pourrait laisser suspecter les anomalies de tests de la coagulation et la thrombopénie) (15). L'insuffisance rénale provoque une thrombopathie qui se traduit par un risque hémorragique accru (16, 17). De manière plus anecdotique le syndrome de Cushing favorise les ecchymoses cutanées, l'amyloïdose peut dans de rares cas majorer le risque hémorragique (par une consommation/absorption du Facteur X et une fibrinolyse accrue). Les pathologies lymphoprolifératives et myéloprolifératives, peuvent être à l'origine d'une hémophilie et d'une maladie de von Willebrand acquises ainsi que d'anomalies plaquettaires (thrombopénie et thrombopathie) (18, 19, 20).

### TROUBLES HÉRÉDITAIRES

#### Tendance hémorragique d'étiologie indéterminée

Malgré une anamnèse suspecte, un diagnostic précis ne sera pas établi chez environ 60% des patients vus en consultation pour tendance hémorragique anormale. Cette prévalence élevée souligne la nécessité de mener des recherches afin d'identifier tous les acteurs impliqués dans le processus d'hémostase (5). D'autre part, certaines anomalies rares responsables d'une tendance hémorragique anormale ont été récemment identifiées mais ne sont pas systématiquement recherchées. Il s'agit du Facteur V court Texas (Atlanta, Amsterdam), des anomalies de la thrombomoduline, des déficits partiels (rares sinon exceptionnels) en Facteur tissulaire (21).

Il est important de ne pas banaliser ces troubles hémorragiques sans étiologie démontrée, car le risque de

TABLEAU 3 – PATHOLOGIES HÉMORRAGIQUES AVEC BILAN BIOLOGIQUE EXPLORANT LA COAGULATION NORMALE

Pathologies	Manifestations hémorragiques	Mécanisme d'action
<b>Anomalies du collagène (Ehlers-Danlos syndrome)</b>	Ecchymoses associées aux manifestations de l'affection spécifique	Fragilité des tissus capillaires et périvasculaires
<b>Amyloïdose</b>	Ecchymoses, hématomes périorbitaires, saignements cérébraux et gastro-intestinaux.	Déficit acquis en facteurs de coagulation (FX), dysfonctionnement plaquettaire, polymérisation anormale de la fibrine/fibrinolyse, altération de la vasoconstriction et fragilité accrue des vaisseaux sanguins.
<b>Purpura d'Henoch-Schönlein</b>	Éruption purpurique et hémorragie pulmonaire	Inflammation des vaisseaux sanguins
<b>Purpura secondaire à l'effort</b>	Purpura sur les membres inférieurs après l'effort	Vascularite leucocytoclasique
<b>Purpura sénile</b>	Taches purpuriques dispersées et pseudo-cicatrices blanches avec atrophie cutanée	Perte de la capacité de la peau à résister à la force mécanique avec l'âge
<b>Scorbut</b>	purpura, hémorragie périfolliculaire, cheveux en tire-bouchon, mauvaise cicatrisation et gingivite	La vitamine C est nécessaire pour l'hydroxylation du collagène
<b>Syndrome Achenbachs</b>	Ecchymoses paroxystiques des doigts	Inconnue, bien que le vasospasme et la fragilité vasculaire aient été proposés
<b>Télangiectasie hémorragique héréditaire</b>	Malformations artério-veineuses sur la peau et les muqueuses. Épistaxis récurrentes, saignements gastro-intestinaux, hémorragies cérébrales et pulmonaires.	Affection autosomique dominante caractérisée par de multiples malformations artério veineuses
<b>Traitement</b>	Ecchymoses et saignements de la peau ou des muqueuses	Depend du médicament
<b>Urémie</b>	Ecchymoses et hémorragies	Thrombopathie acquise

complications hémorragiques est équivalent à celui d'un patient atteint d'une maladie de von Willebrand prouvée (22). Par conséquent, une prise en charge adaptée doit être proposée afin de prévenir toutes complications lors d'une intervention. L'utilisation d'acide tranexamique (Exacyl®) a fait ses preuves. En cas de saignement incontrôlable, un traitement à base de desmopressine (DDAVP) peut également être envisagé (5, 6).

### Les troubles du spectre de l'hypermobilité

Les interactions entre les tissus sous-endothéliaux, le Facteur von Willebrand (FVW) et les plaquettes expliquent que les anomalies du collagène peuvent être associées à une tendance accrue aux saignements. Malheureusement, les tests d'hémostase *in vitro* de routine ne permettent pas de mesurer l'efficacité de la contribution du collagène sous-endothélial à l'hémostase. Il a été observé que 90% des individus atteints du syndrome d'Ehlers-Danlos (de type hypermobile) présentaient des

ecchymoses et des saignements prolongés. En consultation, jusqu'à 20% des patients vu dans le cadre d'un saignement anormal présentent des signes cliniques en faveur d'un syndrome hypermobile ou d'une hyperlaxité (23). Il est donc important de bien interroger les patients à propos des plaintes et symptômes suspects d'anomalies du collagène (entorses, luxations, fragilité cutanée, mauvaise cicatrisation).

### La maladie de von Willebrand

La maladie de von Willebrand (VWD) est la maladie hémorragique héréditaire la plus fréquente avec une prévalence estimée à 1% dans la population générale, mais une expression clinique dans 0.01% des cas. Le Facteur de von Willebrand (VWF) est une glycoprotéine plasmatisque multimérique indispensable à l'hémostase primaire (adhésion et agrégation des plaquettes) et secondaire (protection du FVIII). La maladie de von VWD est subdivisée en fonction d'un déficit quantitatif partiel

(type 1) ou total (type 3), et un déficit qualitatif (type 2). La symptomatologie peut se manifester à tout âge et est très hétérogène. La prise en charge dépendra du contexte et de la sévérité (24). Il est important de rappeler que les personnes du groupe sanguin O présentent des concentrations physiologiquement plus basses du Facteur von Willebrand. Il ne s'agit pas d'une maladie mais d'un déficit lié au groupe O (Low VWF). La concentration du Facteur von Willebrand est influencée par l'âge, le stress, l'inflammation, les œstrogènes (pilule, grossesse) et donc très fluctuante. Il est important de référer les patients vers un centre d'expertise pour confirmation du diagnostic et caractérisation du déficit.

## L'hémophilie A et B

Les déficits en FVIII et en FIX sont les déficits en Facteur de coagulation les plus courants dans la population (1000 patients en Belgique). Le phénotype clinique et l'âge de découverte dépendent de la sévérité du déficit. Bien qu'étant une maladie liée à l'X, 30% des patientes sont des femmes qui présentent pour la plupart un déficit peu sévère en FVIII ou FIX (25). La prise en charge a connu d'importantes améliorations ces dernières années, ce qui s'est traduit par une nette augmentation de l'espérance de vie ainsi que de la qualité de vie. Parmi les avancées majeures, mentionnons en particulier le développement d'un agent thérapeutique imitant le FVIII comme l'Hemlibra permettant d'obtenir des taux de FVIII équivalant à 15-20%, grâce à une injection sous cutanée 1 fois par mois. De plus, les traitements à base de FIX à longue durée d'action ont été développés, permettant ainsi une injection intraveineuse tous les 10-14 jours (26). Les patients hémophiles doivent être suivis dans des centres d'expertise. Il n'est pas inhabituel qu'une forme mineure d'hémophilie caractérisée par un déficit en FVIII ou FIX compris entre 5 et 40% soit posé tardivement, de façon fortuite à l'occasion d'un geste invasif ou d'un bilan sanguin.

## Déficits en Facteur VII et XI

Il s'agit des déficits en Facteur de coagulation les plus fréquents après l'hémophilie A et B. Ces déficits sont hérités selon un mode de transmission autosomique récessif. Les patients hétérozygotes présentent un phénotype clinique mineur avec des concentrations entre 30 et 70%. La plupart de ces patients doivent recevoir de l'acide tranexamique en cas de geste invasif. Un traitement de substitution ne sera administré qu'en cas de déficit plus sévère, à l'occasion d'un « challenge » hémostatique majeur et en l'absence de réponse à l'acide

tranexamique. En cas de déficit sévère en FVII, le traitement recommandé est l'utilisation du Novo Seven® (FVII activé recombinant) à petites doses. En Belgique, l'Hemoleven®, concentré plasmatique de FXI n'est pas disponible en routine, et son administration est associée à un risque thrombotique élevé. Par conséquent, pour corriger un déficit en FXI sévère, du plasma frais congelé sera utilisée (27, 28).

## Thrombopathies congénitales

Il s'agit de pathologies rares avec une symptomatologie allant de modérée à sévère. Il peut s'agir d'un déficit d'une des glycoprotéines de surface membranaires, du cytosquelette, d'un déficit granulaire ou enzymatique. Elles peuvent être présentes de manière isolée ou faire partie d'un syndrome, tels que le syndrome de Wiskott-Aldrich ou le syndrome d'Hermansky-Pudlak, ou être associées à une thrombopénie. Les exemples les plus connus sont la thrombasthénie de Glanzmann, le syndrome de Bernard-Soulier et le syndrome des plaquettes grises. En cas d'agrégation plaquettaire anormale, il est recommandé de compléter le bilan par un frottis sanguin, une cytométrie en flux plaquettaire explorant les glycoprotéines de surface, éventuellement associée à une microscopie électronique et un séquençage de nouvelle génération (NGS), en fonction de la sévérité. Les options de traitement sont limitées pour ces pathologies. L'acide tranexamique (Exacyl®) et le DDAVP (Minirin®) sont recommandés comme traitements de première ligne. Les transfusions de plaquettes (avec un risque d'allo-immunisation) et l'utilisation de Novo Seven® ne sont préconisées qu'en seconde intention (29).

## PRISE EN CHARGE

Le traitement hémostatique dépendra, bien entendu de la pathologie sous-jacente ainsi que de sa sévérité. Un traitement sera proposé en fonction des situations, principalement administré ponctuellement à la demande pour prévenir les saignements à l'occasion de gestes invasifs ou administré prophylactiquement (préventivement) de façon régulière afin de limiter les complications à long terme dans les cas les plus sévères (Tableau 4). Il est essentiel que la prise en charge soit multidisciplinaire et spécialisée, impliquant une collaboration entre les différentes spécialités telles que l'ORL, la gynécologie, la chirurgie et l'anesthésie. L'acide tranexamique sera d'une aide précieuse et sera fréquemment utilisé, soit seul en l'absence de déficit objectivé, soit en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques en cas de déficit établi et caractérisé (5, 6, 24, 26, 28).



TABLEAU 4 – TRAITEMENTS HÉMOSTATIQUES DISPONIBLES EN BELGIQUE

Trouble de l'hémostase	Options thérapeutiques
<b>Hémostase primaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-fibrinolytiques (Exacyl)</li> <li>- DDAVP (Minirin)</li> <li>- Concentrés du complexe FVIII-vWF</li> <li>- Concentré de vWF</li> <li>- Transfusion de plaquettes sanguines</li> </ul>
<b>Cascade de la coagulation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasma frais congelé</li> <li>- Concentré du complexe prothrombinique (FII, FVII, FIX et FX)</li> <li>- FVIII, FIX</li> <li>- FVIIa (Novo Seven)</li> <li>- Fibrinogène (FI)</li> </ul>
<b>Fibrinolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-fibrinolytiques (Exacyl)</li> </ul>

## CONCLUSIONS

Les troubles de l'hémostase sont variés, pouvant affecter différentes étapes de la coagulation. L'évaluation d'un patient suspect de présenter un tel trouble nécessite une anamnèse détaillée, ainsi qu'un examen physique complet. Le bilan biologique doit évaluer toutes les étapes du processus d'hémostase, tout en tenant compte des éventuelles limitations des tests réalisés. Enfin, il est important de souligner que malgré un bilan bien conduit, un diagnostic n'est établi que dans 40% des cas, les 60% restants étant des troubles de la coagulation d'origine indéterminée qui nécessitent également une prise en charge adaptée.

## RÉFÉRENCES

1. Quiroga T, Mezzano D. Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:466-474. doi:10.1182/asheducation.v2012.1.466.3798741
2. Mezzano D, Quiroga T. Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):257-270. doi:10.1111/jth.14363
3. Horellou MH, Flaujac C, Gouin Thibault I. Hémostase : physiologie et principaux test d'exploration. *EMC - Trait médecine AKOS*. 2012;7(2):1-4. doi:10.1016/s1634-6939(12)49382-6
4. Hayward CPM. How I investigate for bleeding disorders. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(February):6-14. doi:10.1111/ijlh.12822
5. Thomas W, Downes K, Desborough MJR. Bleeding of unknown cause and unclassified bleeding disorders; diagnosis, pathophysiology and management. *Haemophilia*. 2020;26(6):946-957. doi:10.1111/hae.14174
6. Baker RI, O'Donnell JS. How I treat bleeding disorder of unknown cause. *Blood*. 2021;138(19):1795-1804. doi:10.1182/blood.2020010038
7. Boender J, Kruij MJHA, Leebeek FWG. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1507-1516. doi:10.1111/jth.13368
8. Hayward CPM. Diagnosis and management of mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;(905):423-428. doi:10.1182/asheducation-2005.1.423
9. Rydz N, James P. Approach to the diagnosis and management of common bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(7):711-719. doi:10.1055/s-0032-1326783
10. Rodeghiero F, Pabinger I, Ragni M, *et al*. Fundamentals for a Systematic Approach to Mild and Moderate Inherited Bleeding Disorders: An EHA Consensus Report. *HemaSphere*. 2019;3(5). doi:10.1097/HS9.000000000000286
11. Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, *et al*. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica*. 2007;92(3):357-365. doi:10.3324/haematol.10816
12. Zegers SAM, Smit Y, Saes JL, *et al*. Diagnostic work up of patients with increased bleeding tendency. *Haemophilia*. 2020;26(2):269-277. doi:10.1111/hae.13922
13. Stanger MJ, Thompson LA, Young AJ, Lieberman HR. Anti-coagulant activity of select dietary supplements. *Nutr Rev*. 2012;70(2):107-117. doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00444.x
14. Godoy A, Tabares AH. Achenbach syndrome (paroxysmal finger hematoma). *Vasc Med (United Kingdom)*. 2019;24(4):361-366. doi:10.1177/1358863X19849627

15. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: A balancing act. *Hematol (United States)*. 2015;2015(1):243-249. doi:10.1182/asheducation-2015.1.243
16. Lambert MP. Platelets in liver and renal disease. *Hematology*. 2016;2016(1):251-255. doi:10.1182/asheducation-2016.1.251
17. van Bladel ER, de Jager RL, Walter D, Cornelissen L, Gaillard CA, Boven LA, *et al*. Platelets of patients with chronic kidney disease demonstrate deficient platelet reactivity in vitro. *BMC Nephrol*. 2012;13(1).
18. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: Focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105(8):2032-2037. doi:10.3324/haematol.2020.255117
19. Nicol C, Pan-Petes B, Ianotto JC. Acquired von Willebrand syndrome and lymphoid neoplasms: A review of malignancy management, and propositions of practical recommendations. *Haemophilia*. 2022;28(6):938-949. doi:10.1111/hae.14648
20. Nicol C, Lacut K, Pan-Petes B, Lippert E, Ianotto JC. Hemorrhage in Essential Thrombocythemia or Polycythemia Vera: Epidemiology, Location, Risk Factors, and Lessons Learned from the Literature. *Thromb Haemost*. 2021;121(5):553-564. doi:10.1055/s-0040-1720979
21. Langdown J, Luddington RJ, Huntington JA, Baglin TP. A hereditary bleeding disorder resulting from a premature stop codon in thrombomodulin (p.Cys537Stop). *Blood*. 2014;124(12):1951-1956. doi:10.1182/blood-2014-02-557538
22. Relke N, Kuthiala S, Grabell J, Hopman WM, James P. The bleeding score: Useful in predicting spontaneous bleeding events in adults with bleeding of unknown cause? *Haemophilia*. 2020 March ; 26(2): e31–e33. doi:10.1111/hae.13775.
23. Jackson SC, Odiaman L, Card RT, Van der Bom JG, Poon MC. Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: A case-control study. *Haemophilia*. 2013;19(2):246-250. doi:10.1111/hae.12020
24. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2067-80. doi:10.1056/NEJMra1601561
25. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, *et al*. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):542-546. doi:10.7326/M19-1208
26. Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia—Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol*. 2023;200(1):23-34. doi:10.1111/bjh.18379
27. Napolitano M, Siragusa S, Mariani G. Factor VII deficiency: Clinical phenotype, genotype and therapy. *J Clin Med*. 2017;6(4):11-14. doi:10.3390/jcm6040038
28. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):415-424. doi:10.1182/blood-2018-06-820738
29. Kim B. Diagnostic workup of inherited platelet disorders. *Blood Res*. 2022;57(S1):11-19. doi:10.5045/br.2022.2021223

---

## AFFILIATIONS

Service d'hématologie, unité de thrombose et hémostase, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain (UCLouvain), B-1200 Bruxelles, Belgique

## CORRESPONDANCE

DR. MICHAEL IAROSSE  
 Université catholique de Louvain  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Hématologie  
 Unité de thrombose et hémostase  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles