



sang difficulté

La coagulation simplifiée...

Deuxième édition

Lesley Black et Rita Selby
Réseau universitaire de santé

Elena Brnjac, Yulia Lin, Rita Selby
Centre des sciences de la santé Sunnybrook

Carolyne Elbaz
Université de Toronto

Paula James
Hôpital général de Kingston

Karen Moffat
Programme de médecine de laboratoire, Région de Hamilton

Michelle Sholzberg
Hôpital St. Michael

Rédactrices : Yulia Lin, Rita Selby, Carolyne Elbaz

Une publication du :



Nous remercions sincèrement le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario de son soutien et de son financement.

Nous souhaitons également remercier les personnes et organismes qui nous ont fait profiter de leur expertise en revoyant le contenu de la première édition.

La version française de ce document a été validée par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS); merci en particulier au Dr Jean-François Hardy (Centre hospitalier de l'Université de Montréal), au Dr Georges-Étienne Rivard (Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine), Dr Jean-Philippe Galanaud (Centre des sciences de la santé Sunnybrook) et à M. Martin Gauthier (MSSS).

Merci aussi aux personnes suivantes :

- ▲ Dale Roddick, photographe, Centre des sciences de la santé Sunnybrook
- ▲ Doug Nicholson, photographe, Centre des sciences de la santé Sunnybrook
- ▲ Reena Manohar, graphiste, Centre des sciences de la santé Sunnybrook



▲ La Fondation ECAT

Les images CLOT-ED sont reproduites avec la permission de l'ECAT Foundation, Pays-Bas.

Mars 2013

Traduction française : Février 2015

Deuxième édition : Février 2019

Avis de non-responsabilité :

Même si les conseils et les données qui figurent dans ce manuel étaient réputées être vraies et justes au moment de leur publication, ni les auteurs ou traducteurs, ni les éditeurs n'acceptent de responsabilité juridique relative à toute erreur ou omission dans les renseignements fournis ou à tout conseil prodigué. Toute décision prise au sujet des soins à donner à un patient doit se fonder sur le jugement du médecin traitant à la lumière des besoins et de l'état de son patient.

1. Les bases de la coagulation et de la lyse du caillot	4–7
2. Les tests de coagulation courants	8–17
Évaluation de la coagulation en laboratoire	8
Prélèvement d'échantillon pour les tests de coagulation	9
Temps de prothrombine (PT)	10
Rapport international normalisé (INR)	11
Temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)	12
Temps de thrombine (TT)	13
Dosage du fibrinogène	14
Dosage des D-dimères	15
Dosage de l'activité anti-Xa	16
Résumé	17
3. Les anticoagulants	18–25
Héparine non fractionnée (HNF)	18
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	19
Fondaparinux	20
Warfarine	21
Inhibiteurs directs de la thrombine (IDT)	23
Inhibiteurs directs du facteur Xa	25
4. L'interprétation des tests de coagulation anormaux	26–29
PT/INR prolongé, aPTT normal	26
aPTT prolongé, PT/INR normal	27
aPTT et PT/INR prolongés	28
Temps de thrombine (TT) prolongé, aPTT et PT/INR normaux ou prolongés	29
5. L'évaluation du patient qui saigne	30–35
6. Le diagnostic et la prise en charge urgente des coagulopathies les plus courantes	36–45
Maladie de von Willebrand	36
Troubles de la fonction plaquettaire	38
Hémophilie A et B (déficit en facteur VIII et IX)	40
Déficit en facteur XI	43
Principales références	45

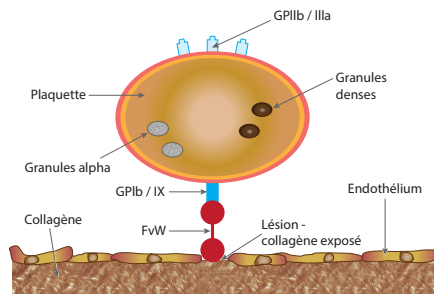
L'hémostase est un mécanisme complexe dans lequel plusieurs composantes du processus de la coagulation sanguine sont activées pour maîtriser le saignement causé par le bris d'un vaisseau.

L'hémostase se déroule en quatre étapes :

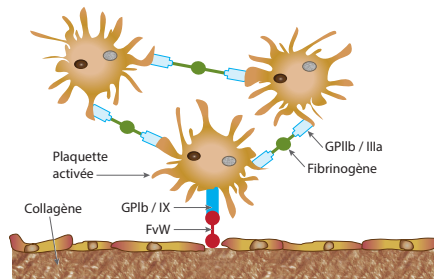
1. Hémostase primaire
2. Hémostase secondaire
3. Formation d'un caillot de fibrine et stabilisation
4. Inhibition de la coagulation

1. Hémostase primaire = vasoconstriction et formation d'un clou plaquettaire

- ▲ Les plaquettes constituent la composante clé de l'hémostase primaire.
- ▲ L'hémostase primaire est déclenchée par une lésion de la paroi vasculaire qui expose le collagène sous-endothélial.
- ▲ Une **vasoconstriction** se produit au site de la lésion pour diminuer le flux sanguin.
- ▲ **Adhésion** : le facteur de von Willebrand permet aux plaquettes d'adhérer aux fibres de collagène exposées par l'entremise du récepteur glycoprotéique plaquettaire Ib/IX (GPIb/IX). Les plaquettes adhèrent aussi directement au collagène par d'autres récepteurs.



- ▲ **Agrégation** : les plaquettes adhèrent les unes aux autres avec l'aide du fibrinogène qui se lie à la glycoprotéine IIb-IIIa activée (GPIIb/IIIa) pour former le clou plaquettaire. Les agrégats de plaquettes fournissent la surface de phospholipides nécessaire à l'activation des facteurs de coagulation.



2. Hémostase secondaire = activation des facteurs de coagulation et production de thrombine

Initiation de la coagulation

- ▲ Le facteur tissulaire (FT) est exposé à la surface des cellules tissulaires et des cellules endothéliales et monocytaires activées.
- ▲ Le FT et le facteur VIIa forment le complexe procoagulant (FT/facteur VIIa).
- ▲ Ce complexe active de petites quantités des facteurs IX et X pour produire un peu de thrombine.
- ▲ Le facteur XII (et d'autres facteurs de « contact ») joue un rôle accessoire dans l'activation du facteur XI.

Phase d'amplification

- ▲ La thrombine active le facteur V en facteur Va, le facteur VIII en facteur VIIIa, et active d'autres plaquettes.
- ▲ La thrombine active aussi la transformation du FXI en FXIa.

Phase de propagation

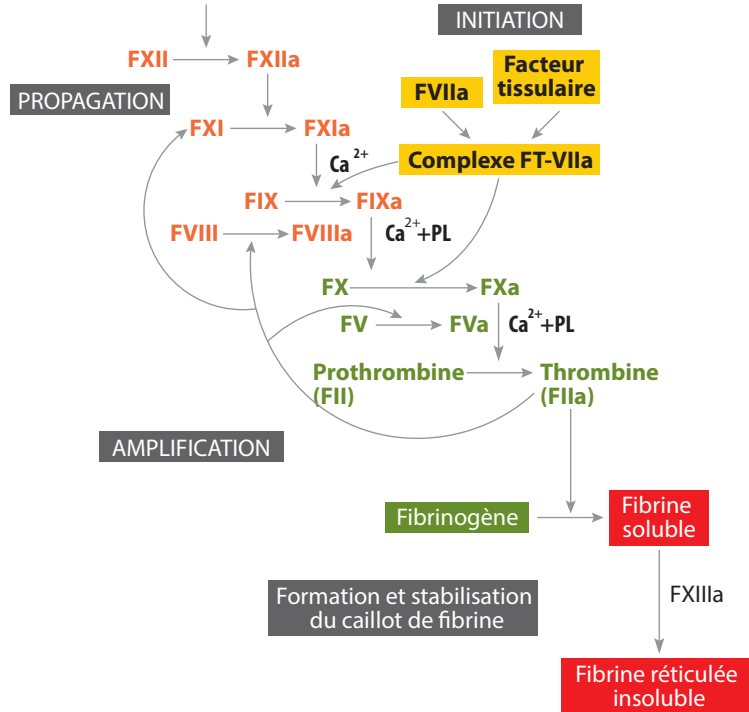
- ▲ Le complexe FT/facteur VIIa active le facteur IX, ce qui produit davantage de facteur Xa. Le facteur IXa qui en résulte et le facteur VIIIa forment le complexe ténase qui convertit alors une plus grande quantité de facteur X en facteur Xa.
- ▲ Les facteurs Xa et Va avec le calcium et la surface de phospholipides (PL sur les plaquettes activées) forment le complexe prothrombinase qui convertit la prothrombine (facteur II) en grandes quantités de thrombine (facteur IIa).

3. Formation et stabilisation du caillot

- ▲ La thrombine convertit le fibrinogène en monomères de fibrine qui se polymérisent pour former un caillot soluble. La thrombine active ensuite le facteur XIII qui crée des liens à l'intérieur des monomères de fibrine (la fibrine est stabilisée et renforcée par de multiples liaisons), stabilisant le caillot.

Hémostase secondaire, formation et stabilisation du caillot de fibrine :

Facteurs d'activation (HMWK, prékallikréine)



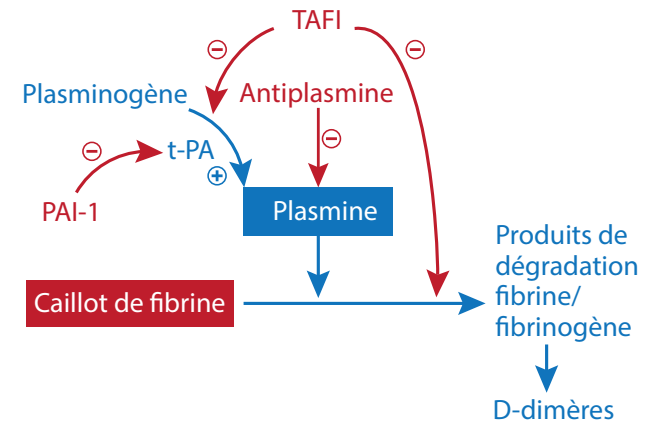
4. Inhibition de la coagulation = inhibition de la production de thrombine et lyse du caillot de fibrine (fibrinolyse)

Inhibition de la production de thrombine

- ▲ Pendant que le caillot se forme, la cascade de la coagulation commence à s'atténuer pour limiter la taille du caillot formé.
- ▲ La thrombine se lie à la thrombomoduline, récepteur de la membrane endothéliale, pour transformer la protéine C en protéine C activée (*activated protein C* - aPC).
- ▲ L'aPC et son cofacteur, la protéine S, inactivent alors les facteurs Va et VIIIa, ce qui ralentit la coagulation.
- ▲ La thrombine étant liée à la thrombomoduline, elle devient inactive et ne peut donc plus activer les facteurs procoagulants ou les plaquettes.
- ▲ L'antithrombine, anticoagulant endogène, inhibe l'activité de la thrombine et de plusieurs autres facteurs activés, en particulier le facteur Xa.

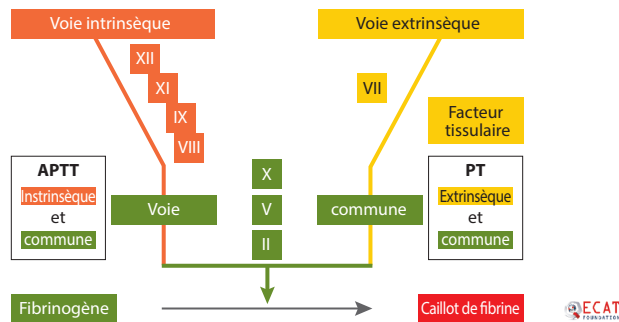
Fibrinolyse

- ▲ L'activateur tissulaire du plasminogène (*tissue plasminogen activator* - t-PA) convertit le plasminogène en plasmine qui détruit la fibrine stabilisée en plusieurs produits de dégradation, dont le plus petit est le D-dimère.
- ▲ L'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* - TAFI) prévient la formation de la plasmine et inhibe la fibrinolyse.
- ▲ L'anti-plasmine et l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) inhibent respectivement la plasmine et le t-PA.

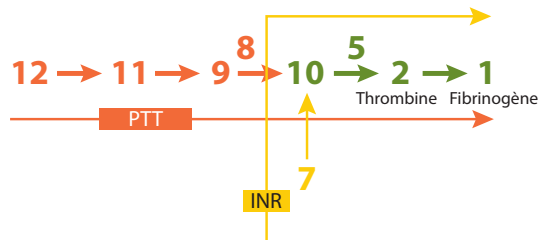


Évaluation de la coagulation en laboratoire

- ▲ En laboratoire, les facteurs de coagulation sont répartis ainsi :
 - Les facteurs de la voie extrinsèque (facteur VII).
 - Les facteurs de la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, IX, VIII).
 - Les facteurs de la voie commune (facteurs X, V, II, fibrinogène).
- ▲ Mémoriser les facteurs qui appartiennent respectivement aux voies extrinsèques, intrinsèques et communes rendra plus facile l'évaluation des résultats de tests de coagulation anormaux.



- ▲ Voici un autre aide-mémoire de la cascade de la coagulation qui ne fait pas appel aux chiffres romains :



- On peut se rappeler les facteurs de la voie commune en pensant aux plus petites devises canadiennes émises, les facteurs 10, 5, 2, 1.
- La voie extrinsèque (PT/IRN) commence par le facteur 7 et comprend les facteurs de la voie commune.
- La voie intrinsèque (aPTT) commence à gauche par le facteur 12, et compte à rebours jusqu'au facteur 8 (en sautant le facteur 10); elle comprend les facteurs de la voie commune.

Prélèvement d'échantillon pour les tests de coagulation

- ▲ Pour évaluer la coagulation *in vitro*, le laboratoire mesure le temps nécessaire à la formation d'un caillot.
- ▲ Le sang est prélevé dans un tube à bouchon bleu contenant du citrate de sodium (qui chélate le calcium ionisé) pour prévenir la coagulation du sang dans le tube pendant le transport.

ATTENTION

Les tests de coagulation DOIVENT absolument se faire sur du sang prélevé dans un tube contenant du citrate de sodium (bouchon bleu).

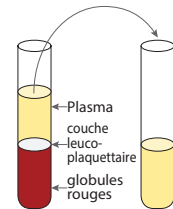
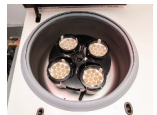
- ▲ Le plasma (l'élément liquide du sang dans lequel se trouvent les facteurs de coagulation) est ensuite séparé des plaquettes (source de phospholipides) par centrifugation.
- ▲ Nous verrons plus loin l'importance de rajouter les phospholipides et le calcium pour normaliser les tests courants de coagulation.
- ▲ Voici certains problèmes courants qui peuvent fausser les résultats des tests de coagulation :

- Prélèvement du sang dans un mauvais type de tube (sans citrate de sodium).
- Ratio plasma/citrate incorrect (p.ex. remplissage insuffisant du tube ou hémocrite du patient > 0,55 L/L).
- Contamination héparinique de l'échantillon (p. ex. demande de prélèvement incorrecte ou sang prélevé d'un accès veineux central).
- Formation de caillot dans le tube en raison d'une ponction veineuse traumatique ou d'un mélange insuffisant.
- Hémodilution de l'échantillon.

Tube contenant du citrate de sodium (bouchon bleu)

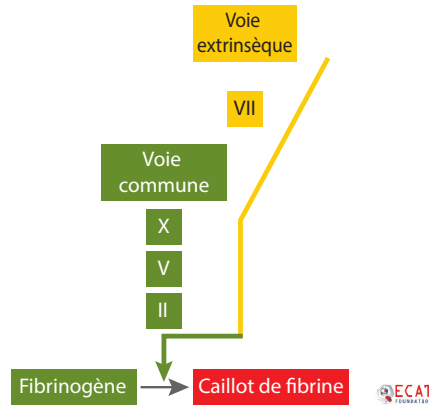


Centrifugation



Temps de prothrombine (PT)

- Le temps de prothrombine (*prothrombin time* - PT), aussi appelé temps de Quick, est utilisé pour identifier les déficits ou inhibiteurs des facteurs de la voie extrinsèque (facteur VII) et de la voie commune (facteurs X, V, II, fibrinogène).



Mesure du temps de prothrombine :

- Le réactif pour ce test contient une source de facteur tissulaire (aussi appelée thromboplastine), des phospholipides et du chlorure de calcium. Le plasma est réchauffé à 37 °C. Des réactifs préchauffés sont ajoutés, et on mesure en secondes le temps requis pour la formation d'un caillot.
- Le PT dépend du réactif et de l'équipement utilisés. Il variera d'un laboratoire à l'autre. Un PT normal se situe généralement entre 9 et 15 secondes.

Temps de formation du caillot : 9 à 15 secondes

- Incuber à 37 °C
- 0,1 mL thromboplastine + Ca⁺⁺
- 0,05 mL plasma

The ECAT logo is located at the bottom right of this section.

Rapport international normalisé (INR)

- Le Rapport international normalisé (*International Normalized Ratio* - INR) a été mis au point pour normaliser le temps de prothrombine afin de permettre le suivi d'un traitement par antagoniste de la vitamine K (p. ex. warfarine) dans divers laboratoires.
- Le temps de prothrombine en secondes sert à calculer l'INR.
- On détermine un indice de sensibilité internationale (ISI) pour chaque lot de réactif utilisé pour calculer le PT; cette valeur détermine à quel point le réactif est sensible aux déficits en facteurs dépendants de la vitamine K, comparativement à l'étalon de référence de l'Organisation Mondiale de la Santé.
- L'INR est le rapport entre le résultat du PT d'un patient et la moyenne géométrique du PT (obtenue chez au moins 20 volontaires en santé) et ajusté à la sensibilité (ISI) du réactif utilisé pour obtenir le PT du patient :

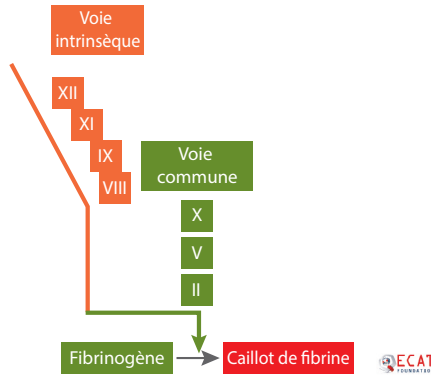
$$INR = (PT \text{ du patient} / \text{moyenne géométrique normale du PT})^{ISI}$$

$$INR = \left(\frac{PT \text{ du patient}}{\text{moyenne du PT normal}} \right)^{ISI}$$

The ECAT logo is located at the bottom right of the equation.

Temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)

- Le temps de thromboplastine partielle activée (*Activated Partial Thromboplastin Time – aPTT*) est utilisé pour identifier les déficits ou inhibiteurs des facteurs de la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, IX, VIII) et de la voie commune (facteurs X, V, II, fibrinogène).



Mesure de l'aPTT :

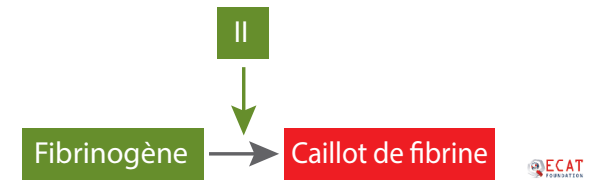
- Le réactif utilisé pour mesurer l'aPTT contient un activateur de contact (p.ex. silice, acide ellagique ou kaolin) et des phospholipides (PL), mais aucun facteur tissulaire ou chlorure de calcium. Les facteurs intrinsèques sont activés quand le plasma du patient est mélangé au réactif et incubé à 37 °C. Après avoir ajouté du chlorure de calcium, on calcule le temps requis en secondes pour qu'un caillot se forme.
- Comme le réactif de l'aPTT est dénué de facteur tissulaire, il s'agit d'une thromboplastine partielle, ce qui explique le nom de l'épreuve.
- L'aPTT dépend du réactif et de l'équipement utilisés. Il variera d'un laboratoire à l'autre. Un aPTT normal se situe généralement entre 25 et 35 secondes.

Temps de formation du caillot : 25-35 secondes

- 0,1 mL CaCl₂
- Incuber à 37 °C
- 0,1 mL activateur de contact + PL
- 0,1 mL plasma

Temps de thrombine (TT)

- Le temps de thrombine (*Thrombin Time – TT*) est utilisé pour identifier les déficits ou dysfonctions en fibrinogène ou encore la présence d'un inhibiteur de la thrombine (facteur IIa). La cause la plus courante de prolongation du TT est l'anticoagulothérapie (p. ex. héparine ou inhibiteur direct de la thrombine). Il existe d'autres causes possibles : anomalies qualitatives ou quantitatives du fibrinogène ou augmentation des produits de dégradation du caillot (p. ex. produits de dégradation de la fibrine en présence d'une coagulation intravasculaire disséminée).



Mesure du TT :

- De la thrombine est ajoutée au plasma du patient réchauffé à 37 °C. On calcule le temps en secondes nécessaire pour que le plasma coagule.
- Le TT dépend du réactif et de l'équipement utilisés. Il variera d'un laboratoire à l'autre.

Le temps de la formation du caillot est mesuré

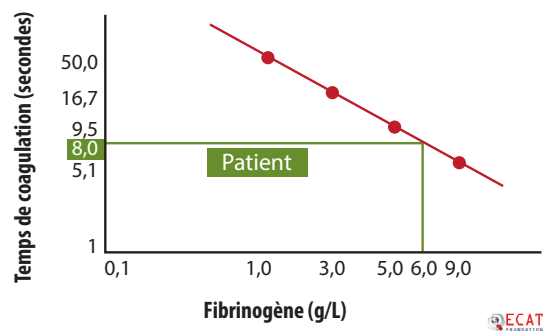
- Incuber à 37 °C
- 0,1 mL thrombine
- 0,2 mL de plasma dilué

Dosage du fibrinogène

- ▲ Le dosage du fibrinogène permet d'évaluer la fonction du fibrinogène.
- ▲ L'hypofibrinogénémie est habituellement causée par une perte de fibrinogène (p. ex. hémorragie), sa consommation (p. ex. hyperfibrinolyse subséquente à un trauma, coagulation intravasculaire disséminée) ou une baisse de sa production (p. ex. maladie hépatique grave). Elle peut être liée à d'autres causes rares : hypofibrinogénémie congénitale ou dysfibrinogénémie (anomalie du fibrinogène).
- ▲ Le fibrinogène est une protéine de phase aiguë et peut s'élever sans raison précise en présence d'inflammation aiguë ou chronique.

▲ Dosage du fibrinogène par méthode de Clauss :

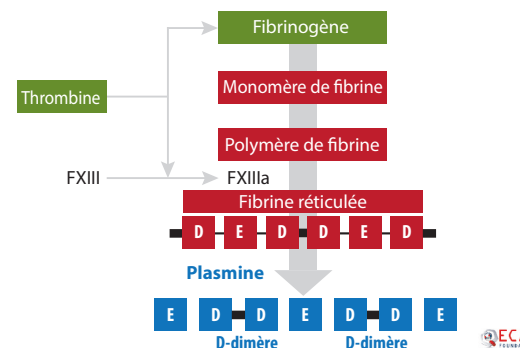
Le plasma est dilué dans une solution physiologique, réchauffé jusqu'à 37 °C, et on y ajoute de la thrombine à haute concentration. La thrombine scinde le fibrinogène en monomères de fibrine qui se polymérisent. On calcule le délai de formation du caillot en secondes. Le temps en secondes est inversement proportionnel à la concentration du fibrinogène fonctionnel, calculée au moyen d'une courbe de calibration normalisée. Plus le délai de coagulation se prolonge, plus faible est la concentration de fibrinogène dans l'échantillon.



- ▲ Le dosage du fibrinogène fonctionnel par méthode de Clauss est un test de laboratoire normalisé, car les laboratoires se servent de plasma calibré par l'OMS pour établir la courbe de calibration. Même si elles peuvent varier légèrement entre laboratoires, les valeurs de référence se situent généralement entre 1,5 et 4 g/L.

Dosage des D-dimères

- ▲ Les D-dimères sont des fragments de fibrine stabilisée par le facteur XIIIa dégradés par la plasmine. Un D-dimère contient deux fragments D stabilisés.



- ▲ Un résultat normal peut permettre d'éliminer la thrombose veineuse profonde (TVP) chez certains patients non hospitalisés (ceux chez qui la probabilité clinique de TVP est faible à modérée). Idéalement, cette épreuve ne doit servir que dans le cadre d'un algorithme de validation d'un diagnostic de TVP.
- ▲ Une concentration élevée de D-dimères n'est pas spécifique à la thrombose; elle peut être associée à une longue liste de pathologies non spécifiques ou d'états inflammatoires (p. ex. intervention chirurgicale ou trauma récent, cancer, infection ou inflammation aiguë ou chronique, coagulation intravasculaire disséminée, vieillesse, grossesse normale, etc.).
- ▲ **Dosage des D-dimères :**
Il y a diverses méthodes de dosage de D-dimères. Certaines sont qualitatives (positif ou négatif), d'autres sont semi-quantitatives ou quantitatives, notamment le test ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) ou le test LIA (*Latex Immunoassay*) et reposent sur un anticorps monoclonal à divers déterminants antigéniques des D-dimères. Les résultats des divers dosages quantitatifs n'ont pas été normalisés en raison de la diversité des anticorps monoclonaux utilisés. Il faut interpréter les résultats en fonction de la méthode utilisée.
- ▲ Les unités de mesure utilisées dans les rapports varient, p. ex. DDU (*D-dimer units*) ou FEU (*Fibrinogen equivalent units*).

Dosage de l'activité anti-Xa

▲ Le dosage de l'activité anti-Xa peut servir à mesurer l'activité d'un anticoagulant qui inhibe le facteur de coagulation Xa, notamment l'héparine, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux ou les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban et edoxaban).

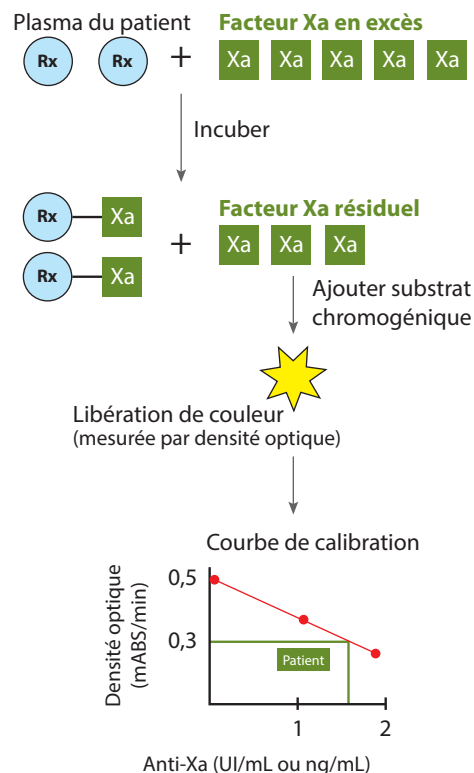
A T T E N T I O N

Vérifiez que votre laboratoire a validé l'anti-Xa pour l'anticoagulant que vous voulez doser.

▲ **Mesure de l'activité anti-Xa :**

Une quantité excessive mais connue de facteur Xa est ajoutée à l'échantillon de plasma contenant l'anticoagulant. Il se forme un complexe entre la molécule et le facteur Xa. L'ajout d'un substrat chromogénique hydrolyse alors le facteur Xa libre ou « résiduel ». La densité optique de la couleur libérée est alors mesurée à une longueur d'onde spécifique. Cette densité est convertie en concentration anticoagulante, calculée en unités internationales (UI) ou ng/mL, selon une courbe de calibration spécifique à la molécule.

▲ Le niveau thérapeutique de l'anti-Xa est spécifique à l'anticoagulant évalué.



Résumé

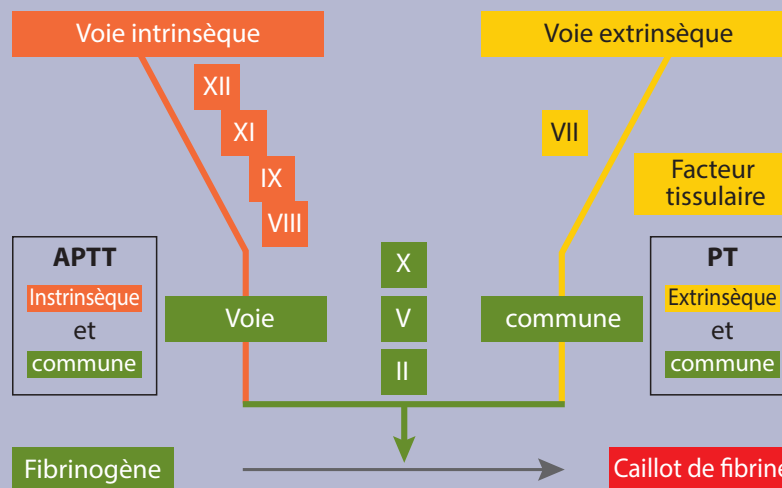
▲ En laboratoire, les facteurs de coagulation sont répartis ainsi :

- Les facteurs de la voie extrinsèque (facteur VII).
- Les facteurs de la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, IX, VIII).
- Les facteurs de la voie commune (facteurs X, V, II, fibrinogène).

A T T E N T I O N

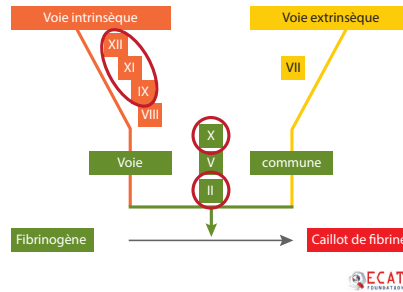
Les valeurs de référence des tests de coagulation courants varient entre laboratoires en raison de différence d'équipements/de réactifs.

- ▲ Le PT est plus sensible aux facteurs de la voie extrinsèque et de la voie commune, alors que l'aPTT est plus sensible aux facteurs de la voie intrinsèque et de la voie commune.
- ▲ Le PT et l'aPTT peuvent être normaux malgré des déficits légers de facteurs.
- ▲ Le temps de thrombine (TT) est plus sensible au fibrinogène et à la présence d'inhibiteurs de la thrombine (facteur IIa).
- ▲ Le dosage de l'activité anti-Xa ne sert qu'à évaluer l'inhibition du facteur Xa.



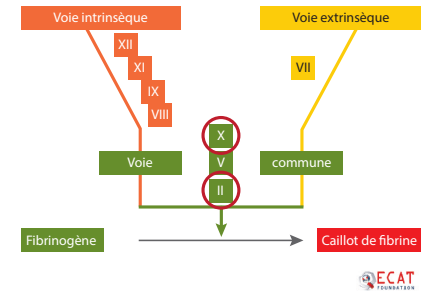
Héparine non fractionnée (HNF)

- ▲ L'héparine non fractionnée est un mélange de chaînes de glycosaminoglycane de longueurs diverses extraites de l'intestin de porc.
- ▲ C'est un anticoagulant « indirect » qui exerce son effet (via sa séquence pentasaccharidique) en se combinant à l'antithrombine pour inhiber les facteurs de coagulation IIa, Xa, IXa, XIa et XIIa.
- ▲ Son administration peut se faire par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC).
- ▲ L'activité de l'HNF peut être suivie en laboratoire par l'aPTT ou par un dosage de l'activité anti-Xa.
- ▲ Sa demi-vie est de 60 à 90 minutes; la demi-vie de l'héparine sous-cutanée est plus longue.
- ▲ Neutralisation planifiée
 - Arrêter l'administration IV d'héparine non fractionnée 4 heures avant la procédure planifiée.
- ▲ Neutralisation d'urgence en présence d'une hémorragie importante
 - Antidote : Protamine.
 - Administrer 1 mg de protamine par 100 unités d'HNF administrée durant les dernières 2 h à 2 h 30.
 - Effets indésirables de la protamine : hypotension, hypersensibilité.



Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

- ▲ Les HBPM résultent du « fractionnement » de molécules d'héparine en chaînes plus courtes.
- ▲ Les HBPM sont des anticoagulants « indirects ». Elles exercent leur effet (via leur séquence pentasaccharidique) en s'associant à l'antithrombine et en inhibant uniquement les facteurs de coagulation Xa et IIa.
- ▲ Leur administration se fait par voie sous-cutanée (SC).
- ▲ Il existe diverses préparations commerciales d'HBPM : dalteparine, enoxaparine, nadroparine, tinzaparine, etc. Elles se distinguent par leur inhibition relative des facteurs Xa et IIa, aussi connue sous le nom de rapport Xa:IIa.
- ▲ Aucun suivi en laboratoire n'est habituellement requis pour les HBPM; au besoin, un dosage de l'activité anti-Xa est exécuté (et NON un aPTT).
- ▲ La demi-vie des HBPM est de 3 à 6 heures. Comme elles sont habituellement éliminées par le rein, cette demi-vie augmentera en présence d'une insuffisance rénale.
- ▲ Neutralisation planifiée
 - Arrêter les HBPM 12 à 24 heures avant la procédure prévue, en fonction de la dose de l'HBPM, de la procédure prévue et de la fonction rénale du patient.
- ▲ Neutralisation d'urgence
 - L'andexanet alfa (approbation Santé Canada en attente) semble efficace pour neutraliser l'effet des HBPM.
 - La protamine peut renverser l'activité antithrombine (IIa) de l'HBPM, mais ne neutralisera pas l'activité anti-Xa. En outre, la protamine n'aurait d'effet que sur l'HBPM intravasculaire et non sur l'HBPM résiduelle sous-cutanée.



ATTENTION

- Envisagez d'évaluer l'activité anti-Xa dans les situations suivantes :
- CICr < 30 mL/minute
 - Poids < 40 kg
 - Poids > 100 kg
 - Grossesse



1. Bases de la coagulation

2. Tests de coagulation

3. Anticoagulants

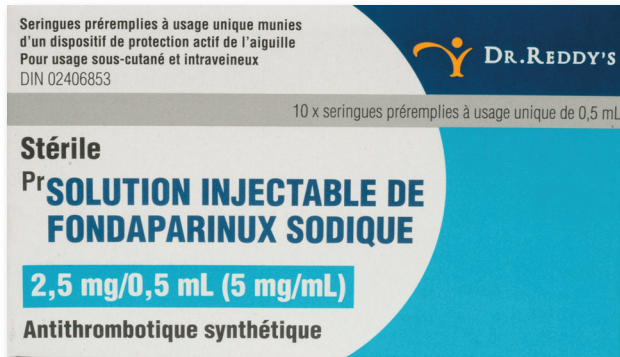
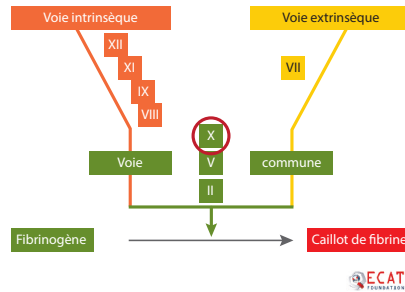
4. Anomalies des tests

5. Évaluation du patient qui saigne

6. Coagulopathies courantes

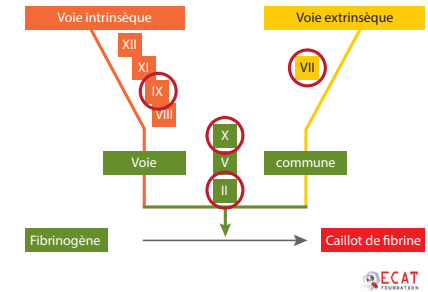
Fondaparinux

- ▲ Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique.
- ▲ Le fondaparinux est un anticoagulant « indirect ». Il exerce son effet anticoagulant en s'associant à l'antithrombine. Le complexe fondaparinux-antithrombine inhibe uniquement le facteur de coagulation Xa.
- ▲ Il est administré par voie sous-cutanée (SC).
- ▲ Le fondaparinux ne requiert habituellement pas de suivi en laboratoire. S'il est suivi, un dosage de l'activité anti-Xa est exécuté (et NON un aPTT).
- ▲ Sa demi-vie varie de 17 à 21 heures. Comme il est éliminé par le rein, cette demi-vie augmentera en présence d'insuffisance rénale.
- ▲ Neutralisation planifiée
 - Si le fondaparinux est administré en prophylaxie, arrêter 24 heures avant une intervention planifiée; si le fondaparinux est administré à des doses thérapeutiques, arrêter le traitement 1-2 jours avant celle-ci, si la fonction rénale est normale.
- ▲ Neutralisation d'urgence
 - L'andexanet alfa (approbation Santé Canada en attente) semble efficace pour neutraliser le fondaparinux.
 - La protamine n'a aucun effet.
 - Il n'existe pas de données probantes soutenant l'emploi d'acide tranexamique, de concentrés de complexes prothrombiniques, de FEIBA ou de facteur VII activé recombinant.



Warfarine

- ▲ La warfarine est un antagoniste oral de la vitamine K.
- ▲ Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X ainsi que les anticoagulants naturels (protéine C et protéine S) ont besoin de la vitamine K pour être activés et participer à la coagulation. En inhibant la vitamine K, la warfarine empêche l'activation de ces facteurs.
- ▲ L'activité de la warfarine est suivie en laboratoire en mesurant le temps de prothrombine, converti en INR.
- ▲ Les doses varient selon les patients et doivent être ajustées de façon à prolonger l'INR à des intervalles thérapeutiques
 - INR cible = 2,5 (marge = 2,0 - 3,0) dans la plupart des indications exigeant un traitement anticoagulant.
 - INR cible = 3,0 (marge = 2,5 - 3,5) dans l'anticoagulation thérapeutique liée à la présence d'une valve mitrale mécanique.
- ▲ L'INR du patient peut être dosé en laboratoire (prélèvement de dans un tube citraté, bouchon bleu) ou au chevet du malade à l'aide d'un appareil portable (goutte de sang entier prélevée au bout du doigt).
- ▲ La demi-vie de la warfarine est de 36 à 42 heures.



Warfarine (suite)

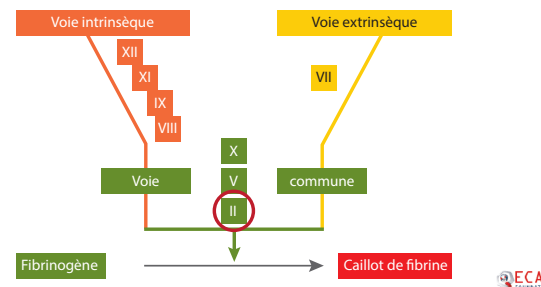
- ▲ Neutralisation planifiée
 - Arrêter la warfarine 5 jours avant toute intervention invasive majeure.
 - Remarque : un traitement de relais (« bridge ») peut être envisagé dans certains cas, si le risque de thrombose est très élevé.
- ▲ Neutralisation d'urgence
 - Antidotes :
 - Vitamine K
 - ◆ La vitamine K agit plus rapidement par voie IV que par voie orale (6-12 heures vs 18-24 heures).
 - ◆ La vitamine K agit rapidement parce qu'elle active les facteurs sans nécessiter la synthèse de nouveaux facteurs.
 - Concentrés de complexes prothrombiniques (p. ex. Octaplex, Beriplex)
 - ◆ Ils contiennent des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (II, VII, IX, X, protéines C et S) et une petite quantité d'héparine.
 - ◆ Contre-indiqués en cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).
 - Pour une neutralisation d'urgence de la warfarine (en moins de 6 heures), administrer 5-10 mg de vitamine K IV et des concentrés de complexes prothrombiniques (CCP). À l'heure actuelle, une dose de 1000 UI de CCP est recommandée pour un INR de départ se situant entre 1,5 et 3,0.
 - Si la neutralisation n'est pas urgente, la vitamine K administrée seule suffit.

ATTENTION

Ne PAS administrer la vitamine K par voie sous-cutanée.

Inhibiteurs directs de la thrombine (IDT)

- ▲ Les inhibiteurs directs de la thrombine (IDT) sont des agents de synthèse qui inhibent directement la thrombine (facteur IIa). On les appelle « directs » parce que, contrairement à l'héparine, aux HBPM et au fondaparinux, ils n'ont pas besoin d'antithrombine pour inhiber leur cible.



- ▲ Les IDT regroupent des produits administrés par voie intraveineuse, comme l'argatroban, la bivalirudine et la lépirudine, prescrits surtout pour traiter les patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH). Le dabigatran, un médicament administré par voie orale, est aussi un IDT; il est prescrit pour prévenir les AVC liés à la fibrillation auriculaire non valvulaire et en prophylaxie et traitement de la maladie thromboembolique veineuse.
- ▲ Un suivi de routine en laboratoire n'est habituellement pas essentiel pour le dabigatran. Comme la molécule inhibe la thrombine, l'aPTT, le TT et le PT peuvent être affectés à divers degrés.
- ▲ La demi-vie du dabigatran est de 15 heures (12 à 18 heures)
 - Il est éliminé par le rein, donc la demi-vie sera prolongée chez les insuffisants rénaux.

ATTENTION

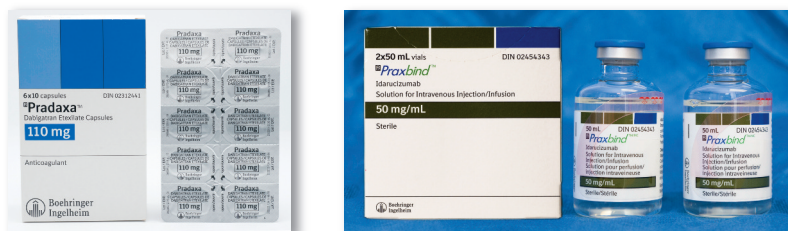
Le dabigatran est contre-indiqué en présence d'une ClCr < 30 mL/minute.

MÉDICAMENT (dose)	FONCTION RÉNALE	PROCÉDURES MINEURES	CHIRURGIES À RISQUE MODÉRÉ (effet anticoagulant résiduel entre 12 et 25 % est acceptable)	CHIRURGIES MAJEURES INCLUANT PROCÉDURES NEURAXIALES (effet anticoagulant résiduel <10 % est acceptable)
Dabigatran BID	ClCr ≥50 mL/min	Dernière dose jour -1	Dernière dose jour -2	Dernière dose jour -3
Dabigatran BID	ClCr 30-49 mL/min	Dernière dose jour -1	Dernière dose jour -3	Dernière dose jour -5

Inhibiteurs directs de la thrombine (suite)

▲ Neutralisation d'urgence du dabigatran

- Antidote : L'idarucizumab 5 g IV administré en deux bolus de 2,5 g à moins de 15 minutes d'intervalle.
- Charbon activé si l'ingestion a eu lieu dans les 2 heures précédentes.
- Hydrater pour corriger une insuffisance rénale.
- Il n'existe pas de données probantes soutenant l'emploi d'acide tranexamique, de concentrés de complexes prothrombiniques, de FEIBA ou de facteur VII activé recombinant.
- Consulter un expert en hématologie ou en médecine transfusionnelle.

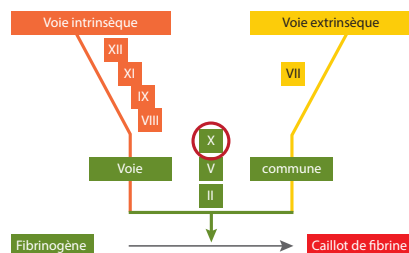


Inhibiteurs directs du facteur Xa

▲ Les inhibiteurs directs du facteur Xa sont des agents synthétiques qui inhibent directement le facteur Xa. On les appelle « directs » parce que, contrairement à l'héparine, aux HBPM et au fondaparinux, ils n'ont pas besoin d'antithrombine pour inhiber leur cible.

▲ Les inhibiteurs directs du facteur Xa, (p. ex. le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban) sont prescrits en prévention des AVC liés à la fibrillation auriculaire non valvulaire et en prophylaxie/traitement de la maladie thromboembolique veineuse. D'autres inhibiteurs directs du facteur Xa sont en développement.

▲ Aucun suivi de routine en laboratoire n'est requis pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban. Comme la molécule inhibe le facteur Xa, le PT et l'aPTT peuvent être affectés à divers degrés. Un dosage de l'activité anti-Xa peut aussi servir à suivre l'activité de ces médicaments.



ATTENTION

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban sont contre-indiqués chez les patients avec une ClCr < 30 mL/min.

- ▲ Demi-vie : rivaroxaban 7-8 heures; apixaban 8-12 heures; edoxaban 10-14 heures
 - L'élimination se fait en partie par le rein, de sorte que la demi-vie sera prolongée chez les insuffisants rénaux.
- ▲ Neutralisation planifiée

MÉDICAMENT (dose)	FONCTION RÉNALE	PROCÉDURES MINEURES	CHIRURGIES À RISQUE MODÉRÉ (effet anticoagulant résiduel entre 12 et 25 % acceptable)	CHIRURGIES MAJEURES INCLUANT PROCÉDURES NEURAXIALES (effet anticoagulant résiduel <10 % acceptable)
Rivaroxaban DIE	ClCr ≥30 mL/min	Dernière dose jour -1	Dernière dose jour -2	Dernière dose jour -3
Apixaban BID	ClCr ≥30 mL/min	Dernière dose jour -1	Dernière dose jour -2	Dernière dose jour -3
Edoxaban BID	ClCr ≥30 mL/min	Dernière dose jour -1	Dernière dose jour -2	Dernière dose jour -3

▲ Neutralisation d'urgence

- Antidote : L'andexanet alfa (approbation de Santé Canada en attente).
- Il n'existe pas de données probantes soutenant l'emploi d'acide tranexamique, de concentrés de complexes prothrombiniques, de FEIBA ou de facteur VII activé recombinant.
- Pour un saignement menaçant la vie, considérer les concentrés de complexes prothrombiniques (Octaplex ou Beriplex) 1500-2000 unités IV STAT.
- Consulter un expert en hématologie ou en médecine transfusionnelle.

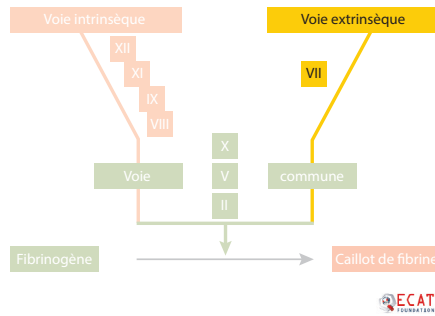


PT/INR prolongé avec aPTT normal

Si le PT ou l'INR est prolongé, mais que l'aPTT ne l'est pas, le facteur VII (FVII) est probablement en cause.

Quel est le diagnostic différentiel?

- ▲ Déficit congénital en FVII.
- ▲ Déficit acquis en FVII
 - Début d'un traitement par warfarine ou de carence en vitamine K. Le FVII est, parmi les facteurs dépendants de la vitamine K, celui dont la demi-vie est la plus courte, de sorte que la concentration en FVII sera plus faible que celle des autres facteurs qui dépendent de la vitamine K (IX, X et II) en début de traitement par warfarine ou de carence en vitamine K.
 - Premières manifestations d'une pathologie hépatique.
- ▲ Présence d'inhibiteurs spécifiques du FVII : possible, mais extrêmement rare.



Pour faire la distinction entre le déficit en facteur et la présence d'un inhibiteur

- ▲ Faire un mélange 50:50 immédiat, en combinant 1 part de plasma du patient pour 1 part de plasma normal. Exécuter un PT sur le mélange.
- ▲ Si le PT se corrige avec le mélange, la prolongation est probablement liée à un déficit en facteur (en raison du remplacement de facteurs provenant du plasma normal). Si le mélange ne corrige pas la prolongation, un inhibiteur est probablement en cause. La correction partielle du PT peut indiquer de multiples déficits en facteurs ou la présence d'un inhibiteur.

aPTT prolongé avec PT/INR normal

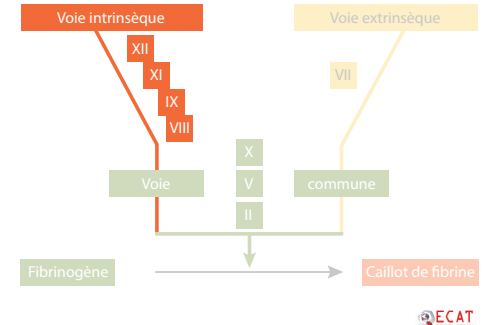
Si l'aPTT est prolongé, mais que le PT/INR ne l'est pas, l'origine est probablement en rapport avec une anomalie de la voie intrinsèque : facteurs VIII, IX, XI ou facteurs de contact (facteur XII, prékallitréine, ou kininogène de poids moléculaire élevé).

Quel est le diagnostic différentiel?

- ▲ Déficit congénital en facteurs VIII, IX, XI ou facteurs de contact – habituellement déficit d'un seul facteur
 - Les déficits en facteur VIII et IX sont généralement associés à des saignements.
 - La maladie de von Willebrand peut s'accompagner d'un facteur VIII bas et être associée à des saignements de degrés divers.
 - Le déficit en facteur XI est associé à des saignements de degrés divers.
 - Les déficits en facteurs de contact peuvent entraîner une forte prolongation de l'aPTT, sans pour autant entraîner de tendance aux saignements.
- ▲ Les causes acquises de la prolongation de l'aPTT peuvent être liées aux inhibiteurs – spécifiques ou non
 - Des inhibiteurs spécifiques ciblent des facteurs spécifiques (souvent le facteur VIII).
 - Les inhibiteurs non spécifiques peuvent être des médicaments (héparine, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ou des anticorps appelés antiphospholipidiques qui ciblent les protéines de coagulation liées aux phospholipides (aussi appelés anticoagulants lupiques).
 - L'aPTT peut aussi être prolongé chez le patient traité par inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran, argatroban, bivalirudine).

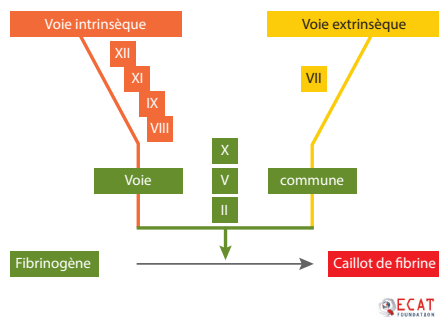
Pour faire la distinction entre le déficit en facteur et la présence d'un inhibiteur

- ▲ Faire un mélange 50:50 immédiat, en combinant 1 part de plasma du patient pour 1 part de plasma normal. Mesurer l'aPTT sur le mélange.
- ▲ Si la prolongation de l'aPTT se corrige avec le mélange, la prolongation est probablement liée à un déficit en facteur (en raison du remplacement de facteurs provenant du plasma normal). Si le mélange ne corrige pas la prolongation, un inhibiteur est probablement en cause. La correction partielle de l'aPTT peut indiquer de multiples déficits en facteurs ou la présence d'un inhibiteur.



aPTT et PT/INR prolongés

Si le PT/INR et l'aPTT sont tous deux prolongés, de multiples facteurs des voies intrinsèques et extrinsèques peuvent être en cause; il pourrait aussi s'agir du déficit d'un seul facteur de la voie commune : facteur X, V, II (prothrombine) ou fibrinogène.



Quel est le diagnostic différentiel?

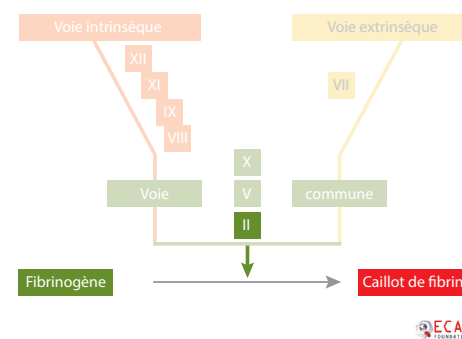
- ▲ Déficit congénital en facteurs X, V, II ou en fibrinogène – habituellement un déficit d'un seul facteur
 - Des déficits en facteurs X, V, II ou en fibrinogène peuvent être associés à des saignements, en fonction de la gravité du phénotype.
- ▲ Causes acquises
 - Inhibiteurs non spécifiques : médicaments (p. ex. trop fortes doses d'héparine, inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa) ou anticorps antiphospholipides qui ciblent les protéines de coagulation liées aux phospholipides (anticoagulants lupiques).
 - Inhibiteurs spécifiques dirigés contre un facteur de la voie commune.
 - Déficit grave en vitamine K (faible taux de facteurs dépendant de la vitamine K : facteurs II, VII, IX et X).
 - Traitement par warfarine supratherapeutique (faible taux de facteurs dépendant de la vitamine K : facteurs II, VII, IX et X).
 - Maladie hépatique grave (due à une production déficiente de multiples facteurs de coagulation).
 - Coagulopathie due à la consommation excessive de facteurs de coagulation (p. ex. coagulation intravasculaire disséminée).
 - Déficit isolé en facteur X (p. ex. associé à une amyloïdose systémique).
 - Perte importante de fibrinogène en raison d'une hémorragie massive ou d'une fibrinolyse.
 - Hémodilution (échantillon postopératoire, transfusion massive, causes antérieures à l'analyse).

Ici encore, le mélange 50:50 immédiat peut fournir des indices à savoir si la prolongation de l'aPTT et du PT est due à un déficit en facteur ou à un inhibiteur. Cependant, des études spécifiques sur les niveaux de facteurs et inhibiteurs seront plus utiles.

Temps de thrombine (TT) prolongé avec aPTT et PT/INR normaux ou prolongés

Si le temps de thrombine est prolongé, la thrombine (facteur IIa) ou le fibrinogène est probablement en cause.

Le PT/INR et l'aPTT ne sont pas sensibles à des déficits légers ou modérés en fibrinogène; dans de telles circonstances, le TT peut être le seul test de dépistage à être prolongé.



Quel est le diagnostic différentiel?

- ▲ Déficit congénital en fibrinogène (hypofibrinogénémie ou afibrinogénémie) ou anomalie qualitative (dysfibrinogénémie).
- ▲ Causes acquises
 - Médicaments (p. ex. héparine, inhibiteurs directs de la thrombine).
 - Inhibiteurs spécifiques du facteur II ou du fibrinogène (très rare).
 - Coagulopathie par consommation de facteurs de coagulation (p. ex. coagulation intravasculaire disséminée) due à une hausse des produits de dégradation de la fibrine dans la circulation qui nuit à la polymérisation de la fibrine.
 - Hypofibrinogénémie acquise
 - Maladie hépatique grave.
 - Hémorragie massive.
 - Traitement par t-PA.

Anamnèse

- ▲ L'anamnèse est l'outil le plus important pour déterminer les probabilités d'un trouble de la coagulation et pour aider à distinguer les causes congénitales des causes acquises.
- ▲ Éléments des antécédents médicaux à aborder :
 - Début du saignement : spontané ou à la suite d'un événement pertinent (extraction dentaire, intervention chirurgicale, accouchement).
 - Site du saignement : peau, muqueuses, muscles, articulations.
 - Manifestation du saignement : ecchymoses, pétéchies, hématomes.
 - Durée et gravité de l'épisode de saignement.
 - Antécédents menstruels.
 - Traitements ou interventions requis pour arrêter les saignements : compression locale, mèche ou cautérisation (saignement du nez), autres interventions.
 - Antécédents ou symptômes d'anémie ou de carence en fer : lassitude, prise antérieure de suppléments de fer.
 - Antécédents de transfusions sanguines.
 - Prise de médicaments.
 - Antécédents familiaux de troubles de la coagulation.

ATTENTION

Une histoire de saignements anormaux constitue le prédicteur le plus important d'une coagulopathie.

- ▲ Une coagulopathie congénitale se présente le plus souvent sous la forme d'hémorragies la vie durant ou à des saignements ou ecchymoses excessifs accompagnés d'antécédents familiaux de troubles de la coagulation; l'absence d'antécédents familiaux ne permet toutefois pas d'éliminer le diagnostic de coagulopathie congénitale.
- ▲ Des outils standardisés d'évaluation des saignements devraient être utilisés en vue d'évaluer les risques d'hémorragie. Par exemple, le questionnaire MCMDM-1VWD utilisé auprès des patients atteints de la maladie de von Willebrand ou de troubles de la fonction plaquettaire.
 - Des outils standardisés d'évaluation des saignements devraient être utilisés en vue d'évaluer le risque hémorragique.
- ▲ La version courte du MCMDM-1 peut être utile pour prédire les saignements opératoires. Cependant, aucune étude prospective ou péri-opératoire de validation n'a été faite à ce jour.

Examen physique

- ▲ Doit comprendre l'examen de :
 - La peau : pâleur, ictère, taille et site des ecchymoses, pétéchies, hématomes, télangiectasies.
 - La recherche d'une hépatosplénomégalie et lymphadénopathie.
 - L'examen des articulations : amplitude des mouvements, signes d'hypermobilité.

Approche diagnostique

- ▲ Causes congénitales d'hémorragie :
 - Maladie de von Willebrand (MvW).
 - Troubles de la fonction plaquettaire.
 - Hémophilie A et B.
 - Déficit en facteur XI.
 - Déficiences en d'autres facteurs de coagulation.
 - Collagénose avec atteinte vasculaire (syndrome d'Ehlers Danlos).
 - Hypo/dysfibrinogénémie.

La MvW est la cause congénitale la plus fréquente d'hémorragie.

- ▲ Causes acquises d'hémorragie :
 - Médicaments (p. ex. antiplaquettaires, anticoagulants, antidépresseurs, anticonvulsivants).
 - Pathologie hépatique ou rénale.
 - Purpura thrombocytopénique d'origine immunitaire.
 - Pathologies médullaires.
 - Déficiences acquises en facteurs de la coagulation (facteur VIII, facteur de von Willebrand).
 - Syndrome de Cushing.

Les médicaments sont les causes secondaires les plus courantes d'hémorragie.

A T T E N T I O N

La MvW est la cause congénitale la plus fréquente d'hémorragie. Les médicaments en sont la cause acquise la plus fréquente.

Examens complémentaires

- ▲ L'investigation initiale devrait être guidée par l'anamnèse et inclure :
 - Formule sanguine complète et frottis sanguin.
 - PT/INR et aPTT.
 - +/- temps de thrombine.
 - +/- Fibrinogène.
 - +/- Fonction hépatique et rénale.
 - +/- Ferritine.
- ▲ Les résultats initiaux peuvent être normaux en présence de MvW ou de troubles de la fonction plaquettaire.
- ▲ La réalisation d'analyse supplémentaires dépendra du tableau clinique et des résultats initiaux et pourra inclure :
 - Dépistage de la MvW.
 - Dosage de facteurs de la coagulation spécifiques.
 - Épreuves de fonction plaquettaire.
- ▲ Idéalement, des investigations spécialisées devraient être conduites sous la supervision d'un hématologue.

A T T E N T I O N

Le temps de saignement ne fait plus partie des outils recommandés d'exploration des troubles de la coagulation.

Voici un exemple d'outil d'évaluation des saignements (OES) validé pour l'identification de la MvW et des troubles de la fonction plaquettaire.

La version courte du questionnaire sur les saignements MCMDM-1 VWD a été validée pour la MvW et les troubles de la fonction plaquettaire

- ▲ Le score de saignement est calculé en attribuant un score au plus sévère épisode de chaque symptôme (un par rangée), puis en additionnant les scores obtenus à chaque rangée.
- ▲ « Consultation seulement » veut dire que le patient a consulté un professionnel de la santé (médecin, infirmière, dentiste) à cause d'un symptôme de saignement sans recevoir de traitement.

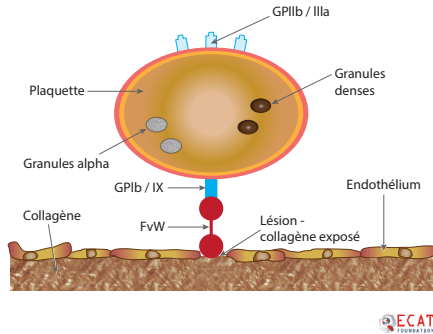
Autre :

- ▲ Pour la MvW, un score de saignement ≥ 4 a une sensibilité de 100 %, une spécificité de 87 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 20 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 100 %. (Bowman, 2008)
- ▲ Pour les troubles de la fonction plaquettaire, un score de saignement ≥ 4 a une sensibilité de 86 %, une spécificité de 65 %, une VPP de 50 % et une VPN de 92 %. (James, 2011)

SITUATION CLINIQUE	-1	0	1	2	3	4
Épistaxis		Aucun ou bénin (≤ 5 par an)	> 5 par année ou durée > 10 minutes	Consultation seulement	Mèche, cautérisation ou antifibrinolytique	Transf. sanguine, thérapie de remplacement ou desmopressine
Saignement cutané		Aucun ou bénin (≤ 1 cm)	> 1 cm, aucun trauma	Consultation seulement		
Saignement de blessure mineure		Aucun ou bénin (≤ 5 par an)	> 5 par année ou durée > 5 minutes	Consultation seulement	Hémostase chirurgicale	Transf. sanguine, thérapie de remplacement ou desmopressine
Cavité orale		Non	Signalée, sans consultation	Consultation seulement	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytique	Transf. sanguine, thérapie de remplacement ou desmopressine
Saignement gastro-intestinal		Non	Lié à ulcère, hypertension portale, hémorroïdes, angiodysplasie	Spontané	Hémostase chirurgicale, transf. sanguine, thérapie de remplacement, desmopressine, antifibrinolytique	
Extraction dentaire	Au moins 2 extractions sans hémorragie	Aucune ou 1 extraction sans hémorragie	Signalée, sans consultation	Consultation seulement	Sutures ou tamponnement	Transf. sanguine, thérapie de remplacement ou desmopressine
Chirurgie	Au moins 2 extractions sans hémorragie	Aucune ou 1 intervention sans hémorragie	Signalée, sans consultation	Consultation seulement	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytique	Transf. sanguine, thérapie de remplacement ou desmopressine
Ménorragie		Non	Consultation seulement	Antifibrinolytique; prise d'anovulant	Dilatation et curetage, fer, ablation	Transf. sanguine, thérapie de remplacement ou desmopressine
Hémorragie postpartum	Au moins 2 accouchements sans hémorragie	Aucun ou 1 accouchement sans hémorragie	Consultation seulement	Dilatation et curetage; fer, antifibrinolytique	Transf. sanguine; thérapie de remplacement ou desmopressine	Hystérectomie
Hématomes musculaires		Jamais	Post trauma, sans traitement	Spontanés, aucun traitement	Spontanés ou traumatiques; thérapie de remplacement ou desmopressine	Spontanés ou traumatiques, intervention chirurgicale ou transf. sanguine
Hémarthrose		Jamais	Post trauma, sans traitement	Spontanés, aucun traitement	Spontanée ou traumatique; tr. de remplacement ou desmopressine	Spontanés ou traumatiques, intervention chirurgicale ou transf. sanguine
Saignement du SNC		Jamais			Sous-dural, toute intervention	Intracérébral, toute intervention

Maladie de von Willebrand (MvW)**Définition**

- ▲ Le facteur von Willebrand (FvW) fait adhérer les plaquettes au collagène sous endothélial d'endothélium lésé; il protège et transporte le facteur VIII.
- ▲ Maladie de von Willebrand = déficit quantitatif OU dysfonctionnement congénital du FvW.
- ▲ Transmission autosomique
 - Touche les hommes et les femmes.
- ▲ Trois types :
 - Type 1 : carence en FvW (quantitatif)
 - Forme la plus courante.
 - Type 2 : dysfonction du FvW (qualitatif)
 - 4 sous-types : 2A, 2B, 2M, 2N.
 - Type 3 : absence de FvW (quantitatif)
 - Forme sévère très rare.



ECAT

Tableau clinique

- ▲ Saignement des muqueuses (p. ex. menstruations abondantes, hémorragie postpartum, hémorragie gastro-intestinale) et apparition facile d'ecchymoses sont les symptômes les plus fréquents.
- ▲ Saignement abondant et prolongé après une intervention chirurgicale.
- ▲ Saignement intramusculaire, intra-articulaire ou dans le système nerveux central – rare, surtout dans le type 3.

Diagnostic

- ▲ Évaluer les antécédents à l'aide d'un outil d'évaluation des saignements (OES : voir section précédente).
- ▲ Formule sanguine complète : dans le sous-type 2B, la numération plaquettaire peut aussi être faible.
- ▲ aPTT parfois prolongé (mais pas toujours).
- ▲ PT/INR normal.
- ▲ Faire un dépistage de la MvW :
 - Antigène du facteur von Willebrand = évaluation quantitative du FvW.
 - Activité du FvW = évaluation qualitative du FvW.
 - Activité du facteur VIII = évaluation de la fonction de protection et de transport par le FvW.
- ▲ Si les résultats à l'OES et au dépistage sont positifs, consulter un hématologue pour poursuivre l'exploration et déterminer le sous-type.

Prise en charge

- ▲ Prévention des saignements
 - Éviter tout traumatisme : injections IM, ponctions artérielles, sports de contact.
 - Éviter les agents antiplaquettaires (p. ex. aspirine, clopidogrel) et les AINS.
 - Augmenter l'activité des FvW/FVIII avant toute intervention invasive (p. ex. traitement dentaire).
 - La plupart des patients n'ont pas besoin d'une prophylaxie régulière.
- ▲ Si l'on soupçonne un saignement grave ou en cas de traumatisme, traiter d'abord, explorer ensuite
 - Demander au patient s'il a dans son portefeuille une carte qui contient un diagnostic ou des directives de traitement.
 - Consulter un hématologue ou un centre de l'hémophilie pour obtenir un avis d'expert (www.ahcdc.ca, www.hemophilia.ca).
 - Type 1 : DDAVP 0,3 µg/kg IV ou SC (max 20 µg/dose au Canada, pas de dose maximale en dehors du Canada) pour les patients qui répondent au médicament
 - Si le patient ne répond pas au DDAVP ou si sa réponse n'est pas connue, opter pour un concentré plasmatique de FvW/facteur VIII.
 - Type 2 : le concentré plasmatique de FvW/facteur VIII intraveineux est le traitement de choix habituellement.
 - Type 3 : le concentré plasmatique de FvW/facteur VIII intraveineux.
 - Acide tranexamique (Cyclokapron) 25 mg/kg po q8h particulièrement utile pour le saignement des muqueuses.
 - Si un concentré de FvW/facteur VIII est indiqué, consulter les renseignements posologiques de la monographie du produit.

Troubles de la fonction plaquettaire

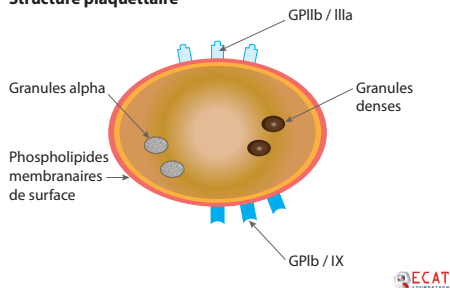
Définition

- ▲ Une dysfonction plaquettaire peut survenir en raison de dysfonctions de la membrane, des récepteurs ou des granules plaquettaires
 - La surface membranaire stimule l'activation de la coagulation du sang.
 - Les récepteurs permettent à la plaquette d'interagir avec la paroi vasculaire, d'autres cellules sanguines et les facteurs de coagulation (thrombine, FvW et fibrinogène).
 - Les granules sont libérées à l'activation des plaquettes.
- ▲ Peut être héréditaire ou acquis
 - Transmission autosomique.
 - Touche les hommes et les femmes.

Tableau clinique

- ▲ Saignement des muqueuses (p. ex. menstruations abondantes, hémorragie postpartum) et apparition facile d'ecchymoses sont les symptômes les plus fréquents.
- ▲ Saignement postopératoire abondant et prolongé.

Structure plaquettaire



Les anomalies de la fonction plaquettaire héréditaires forment plusieurs groupes :

1. Troubles de l'adhésion plaquettaire (p. ex. syndrome de Bernard-Soulier)
2. Troubles de l'agrégation plaquettaire (p. ex. thrombasthénie de Glanzmann)
3. Troubles des granules plaquettaires (p. ex. syndrome des plaquettes grises)
4. Troubles de l'activité plaquettaire procoagulante (p. ex. syndrome de Scott)
5. Anomalies à la fois quantitatives et qualitatives (p. ex. maladie liée à MYH9)
6. Anomalies non spécifiques (les plus courantes)

Diagnostic

- ▲ Évaluer les antécédents à l'aide d'un outil d'évaluation des saignements (OES).
- ▲ Il est important d'exclure la prise d'antiplaquettaires (p. ex. aspirine, clopidogrel, AINS) ou toute maladie concomitante (p. ex. maladie rénale chronique).
- ▲ Prescrire une formule sanguine complète et un frottis sanguin : certains troubles s'accompagnent d'une thrombopénie ou d'une anomalie morphologique des plaquettes.
- ▲ Si le résultat à l'OES est positif, consulter un hématologue pour analyser la fonction plaquettaire.

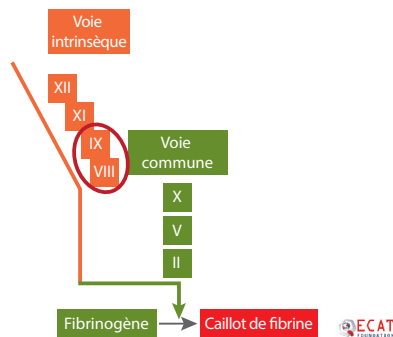
Prise en charge

- ▲ Dépend du trouble précis et de la gravité du saignement.
- ▲ Prévention des saignements
 - Éviter tout traumatisme : injections IM, ponctions artérielles, sports de contact.
 - Éviter les agents antiplaquettaires (p. ex. aspirine, clopidogrel) et les AINS.
 - La plupart des patients n'ont pas besoin d'une prophylaxie régulière.
- ▲ Si l'on soupçonne un saignement grave ou en cas de traumatisme, traiter d'abord, explorer ensuite
 - Demander au patient s'il a dans son portefeuille une carte qui contient un diagnostic ou des directives de traitement.
 - Consulter un hématologue ou un centre de l'hémophilie pour obtenir un avis d'expert (www.ahcdc.ca, www.hemophilia.ca).
 - Traitements à envisager :
 - DDAVP 0,3 µg/kg IV ou SC (max 20 µg/dose au Canada, pas de dose maximale en dehors du Canada).
 - Acide tranexamique (Cyclokapron) 25 mg/kg po q8h particulièrement indiqué en présence de saignement des muqueuses.
 - Transfusion de plaquettes.
 - En cas d'hémorragie **menaçant la vie**, l'administration de facteur VIIa recombinant (Niasase) pourra être envisagé.

Hémophilie A et B (déficit en facteur VIII et IX)

Définition

- ▲ Hémophilie A = déficit en facteur VIII héréditaire.
- ▲ Hémophilie B = déficit en facteur IX héréditaire.
- ▲ Transmission liée au chromosome X
 - Touche surtout les hommes; presque toujours présente dès l'enfance dans les cas graves.
 - Les femmes porteuses peuvent être symptomatiques.
- ▲ 30 % de mutations *de novo* : c.-à-d. sans antécédents familiaux.



Stades de gravité

STADE	ACTIVITÉ DU FACTEUR DE COAGULATION	SYMPTÔMES
Grave	<0,01 UI/mL (<1 %)	Saignement intra-articulaire ou musculaire spontané Saignement important après un traumatisme léger ou une intervention chirurgicale mineure
Modéré	0,01-0,04 UI/mL (1-4 %)	Saignement spontané occasionnel Saignement important après un traumatisme ou une intervention chirurgicale
Léger	0,05-0,40 UI/mL (5-40 %)	Saignement important après un traumatisme majeur ou une intervention chirurgicale majeure

Tableau clinique

- ▲ On observe généralement des saignements dans les articulations, les muscles et les tissus mous
 - Saignement des muqueuses ou dans le SNC possible.
- ▲ Saignement postopératoire abondant et prolongé.



Diagnostic

- ▲ Anamnèse détaillée des saignements.
- ▲ aPTT habituellement prolongé.
- ▲ PT/INR normal.
- ▲ Faible activité du facteur VIII dans l'hémophilie A.
- ▲ Faible activité du facteur IX dans l'hémophilie B.

Prise en charge

- ▲ Prévention des saignements
 - Éviter tout traumatisme : injections IM, ponctions artérielles, sports de contact.
 - Éviter les agents antiplaquettaires (p. ex. aspirine, clopidogrel) et les AINS.
 - Corriger les déficits en facteur déficient avant toute procédure invasive.
 - Dans certains cas, surtout en cas d'hémophilie grave, les patients auront besoin d'un traitement prophylactique régulier (remplacement de facteur).
- ▲ Coordonner les soins prodigués au patient avec un centre de l'hémophilie (www.ahcdc.ca, www.hemophilia.ca).
- ▲ Si l'on soupçonne un saignement grave ou en cas de traumatisme, traiter d'abord, explorer ensuite
 - Demander au patient s'il a dans son portefeuille une carte mentionnant sa pathologie ou des directives de traitement.
 - Consulter un hématologue ou un centre de l'hémophilie pour obtenir un avis d'expert (www.ahcdc.ca, www.hemophilia.ca).
 - Repos, compression, élévation des articulations ou des muscles touchés.
 - Traitement de remplacement de facteur déficient, le cas échéant.
 - DDAVP 0,3 µg/kg IV ou SC (max 20 µg/dose au Canada, pas de dose maximale en dehors du Canada) en présence d'hémophilie A (et non B) légère qui a déjà répondu à ce traitement.
 - Acide tranexamique (Cyclokapron) 25 mg/kg po q8h particulièrement en présence de saignement des muqueuses.

Hémophilie A et B (suite)

Traitement par remplacement de facteur

- ▲ Le calcul de la dose de facteur de remplacement à prescrire se fonde sur le niveau de base, le niveau désiré dans la situation actuelle et la hausse en facteur de remplacement attendue après le remplacement.
- ▲ Remplacement de facteur VIII : chaque UI/kg entraîne une hausse de 2 % de l'activité du facteur VIII; sa demi-vie est de 8 à 12 heures (la durée de vie est plus longue pour les produits à durée d'action prolongée).
- ▲ Remplacement de facteur IX : chaque UI/kg entraîne une hausse de 0,5 à 1 % de l'activité du facteur IX; sa demi-vie est de 18 à 24 heures (la durée de vie est plus longue pour les produits à durée d'action prolongée).
- ▲ Administrer la dose initiale tel que décrit ci-dessous et consulter un hématologue idéalement affilié à un centre d'hémophilie pour les doses subséquentes.

SITUATION	NIVEAU DE FACTEUR RECHERCHÉ (UI/mL)	DOSE DE FACTEUR VIII RECOMBINANT (UI/KG)	DOSE DE FACTEUR IX RECOMBINANT (UI/KG)
Saignement léger	0,25-0,35	15-20	25-40
Saignement modéré ou intervention mineure	0,35-0,6	20-30	35-70
Saignement grave ou intervention majeure	0,8-1,0	40-50	80-120

Exemple :

- ▲ Un patient de 70 kg atteint d'hémophilie A grave, avec un niveau de facteur de base < 0,01 UI/mL, se présente avec une hémorragie articulaire sévère.
- ▲ Le niveau de facteur recherché est de 0,8 à 1,0 UI/mL.
- ▲ La dose de facteur VIII recombinaut serait de 50 UI x 70 kg = 3500 UI.

Déficit en facteur XI

Définition

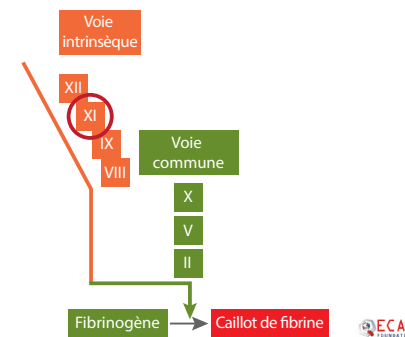
- ▲ Déficit héréditaire en facteur XI.
- ▲ Transmission autosomique récessive
 - Prévalente dans la population juive ashkénaze.

Tableau clinique

- ▲ Faible relation entre le niveau de facteur XI et la tendance au saignement.
- ▲ Les antécédents personnels de saignement sont un facteur prédictif de saignements futurs.
- ▲ Saignement des muqueuses (p. ex. menstruations abondantes, hémorragie gastro-intestinale), apparition facile d'ecchymoses.
- ▲ Saignement postopératoire abondant et prolongé.
- ▲ Les saignements spontanés sont rares.

Diagnostic

- ▲ Anamnèse détaillée des saignements.
- ▲ aPTT parfois prolongé.
- ▲ PT/INR normal.
- ▲ Faible activité du facteur XI.



Prise en charge

- ▲ Prévention des saignements
 - Éviter tout traumatisme : injections IM, ponctions artérielles, sports de contact.
 - Éviter les agents antiplaquettaires (p. ex. aspirine, clopidogrel) et les AINS.
 - Augmenter l'activité du facteur XI avant toute procédure invasive (p. ex. extraction dentaire).
 - La plupart des patients n'ont pas besoin d'une prophylaxie régulière.
- ▲ Coordonner les soins prodigués au patient avec un centre de l'hémophilie (www.ahcdc.ca, www.hemophilia.ca).
- ▲ Si l'on soupçonne un saignement grave ou en cas de traumatisme, traiter d'abord, explorer ensuite
 - Demander au patient s'il a dans son portefeuille une carte mentionnant sa pathologie et qui contient des directives de traitement.
 - Traitements possibles :
 - Concentré plasmatique de facteur XI.
 - Si aucun concentré de facteur XI n'est disponible, plasma congelé.
 - Acide tranexamique (Cyclokapron) 25 mg/kg po q8h particulièrement indiqué en présence de saignement des muqueuses.
 - DDAVP 0,3 µg/kg IV ou SC (max 20 µg/dose au Canada, pas de dose maximale en dehors du Canada).

Principales références**Chapitre 1 : Les bases de la coagulation et de la lyse du caillot**

Cox K, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Hematol* 2011;4:455-72.

Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* sep.2003;17 Suppl 1:S1-5.

Luchtman-Jones L, Broze GJ. The Current Status of Coagulation. *Annals of Medicine* 1995;27:47-52.

Chapitre 2 : Les tests de coagulation courants

CLSI. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline — 2^e édition. CLSI document H47-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

Johnston M. Monitoring heparin therapy. In *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis*. Ed Kitchen S, Olson JD, Preston FE. West Sussex: Blackwell Publishing Ltd 2009:170-78.

Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. A laboratory manual*. 2^e éd. Montréal : Fédération mondiale de l'hémophilie; 2008. En ligne : <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1283.pdf>. Consulté le 25 février 2013.

Tripodi A. Monitoring oral anticoagulant therapy. Dans : *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis*. Ed Kitchen S, Olson JD, Preston FE. West Sussex: Blackwell Publishing Ltd 2009:179-89.

Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem Sep* 2011;57 (9):1256-62.

Wells PS. The role of qualitative D-dimer assays, clinical probability, and noninvasive imaging tests for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Semin Vasc Med nov* 2005;5(4):340-50.

Chapitre 3 : Les anticoagulants

Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9^e ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* fév 2012; 141(2 Suppl):e445-885.

Comite consultatif national sur le sang et les produits sanguins. *Recommandations concernant l'utilisation des concentrés de complexe prothrombique au Canada*. 2011. En ligne : <https://www.nacblood.ca/resources/guidelines/downloads/PCC-Recommendations-2014-fr-final.pdf>. Consulté le 25 février 2013.

Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9^e ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* fév 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.

Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfusion Med* avr 2012;22(2):108-15.

Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral Anticoagulants. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9^e ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* fév 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.

Majeed, A., Agren, A., Holmstrom, M., Bruzelius, M., Chairati, R., Odeberg, J., Hempel, E., Magnusson, M., Frisk, T., & Schulman, S. (2017). Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*, 130(15), 1706-1712.

National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Recommendations for the use of prothrombin complex concentrates in Canada. 2011. Available at <http://www.nacblood.ca/resources/guidelines/PCC.html>. Consulté le 25 février 2013.

Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 29 mars 2012;119(13):3016-23.

Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120:2954-62.

Thrombosis Canada. (2018). Clinical Guide. NOACs/DOACs: Peri-operative management, 1–7. <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/05/NOACs-DOACs-Perioperative-Management-2018May17.pdf>.

Site Web utile

Thrombose Canada. Adresse : <https://thrombosiscanada.ca>.

Chapitre 4 : L'interprétation des tests de coagulation anormaux

Lippi G, Pasalic L, Favalaro EJ. Detection of mild inherited disorders of blood coagulation: current options and personal recommendations. *Expert Rev Hematol*. 2015 8(4):527-542.

Rydz N, James PD. Approach to the diagnosis and management of common bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* oct 2012;38(7):711-19.

Samuelson B, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: A systematic review. *Chest*. 2017 151(1):127-138.

Verhovsek M, Moffat KA, Hayward CPM. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. *Am J Hematol*. 2008 83(12): 928-31.

Chapitre 5 : La prise en charge de l'évaluation du patient qui saigne

Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and Validation of the Condensed MCMDM1-VWD Bleeding Questionnaire. *J Thromb Haemost* 6 déc 2008 (12):2062-66.

James P, Bowman M, Grabell J, Dwyre L, Rapson D. Prospective Validation of the Condensed MCMDM1-VWD Bleeding Questionnaire for Platelet Function Disorders. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 2):549, P-WE-092.

Site Web utile

Clinical and Molecular Hemostasis Research Group: Adresse : <http://www.path.queensu.ca/labs/james/bq.htm>.

Chapitre 6 : Le diagnostic et la prise en charge urgente des coagulopathies les plus courantes

American Society of Hematology. Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of von Willebrand Disease (VWD). Quick Reference Guide, 2012.

Bolton-Maggs PHB. Factor XI deficiency. 3^e éd. Treatment of Hemophilia n° 16. Montréal : Fédération mondiale de l'hémophilie 2008. En ligne : <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1141.pdf>. Consulté le 25 février 2013.

Cox K, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Hematol* 2011;4:455-72.

Hayward CP, Moffat KA, Raby A, Israels S, Plumhoff E, Flynn G, Zehnder JL. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. *Am J Clin Pathol* déc 2010;134(6):955-63.

Lillicrap, D. The basic science, diagnosis, and clinical management of von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia n° 35. Montréal : Fédération mondiale de l'hémophilie, 2008. En ligne : <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1180.pdf>. Consulté le 25 février 2013.

Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (États-Unis). *Hemophilia* mars 2008; 14(2):171-232.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of the World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* janv 2013; 19(1):e1-47.

World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia (2^e éd.), 2012. En ligne : <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>.

Site Web utile

Association canadienne des directeurs des cliniques d'hémophilie. Adresse : <http://www.ahcdc.ca>.

Fédération mondiale de l'hémophilie. Adresse : <http://www.wfh.org>.

Société canadienne de l'hémophilie. Adresse : <http://www.hemophilia.ca>.

Pour commander ce document, veuillez vous rendre sur le site Web de Transfusion Ontario : www.transfusionontario.org