

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 26

Mémoire de Biologie médicale

Tenant lieu de

THESE

Conformément au décret n°2003-76 du 23 janvier 2003

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Biologie médicale)

par

Marine Delahaye

née le 22 octobre 1981 à Armentières (59)

Présentée et soutenue publiquement le 2 mai 2011

**Evaluation d'un nouveau score clinique
dans l'appréciation du risque hémorragique :
étude monocentrique et prospective sur 324 patients en 2009.**

Président : Monsieur le Professeur Avet Loiseau

Directeur de thèse : Monsieur le Dr Trossaërt

Table des matières

Abréviations	4
Introduction	6
1. Généralités.....	7
1.1. Schéma de l'hémostase	7
1.1.1. Hémostase primaire.....	7
1.1.2. Coagulation	8
1.1.3. Fibrinolyse.....	10
1.2. Les maladies hémorragiques	10
1.2.1. La maladie de Willebrand	10
1.2.1.1. Historique	10
1.2.1.2. Le facteur Willebrand.....	11
1.2.1.3. Classification.....	12
1.2.1.4. Diagnostic clinique.....	13
1.2.1.5. Diagnostic biologique	13
1.2.1.5.1. Généralités.....	13
1.2.1.5.2. Principes de dosage	15
1.2.2. L'hémophilie A	18
1.2.2.1. Historique	18
1.2.2.2. Le facteur VIII.....	18
1.2.2.3. Diagnostic clinique et transmission.....	19
1.2.2.4. Diagnostic biologique	20
1.2.2.4.1. Généralités.....	20
1.2.2.4.2. Principes de dosage	21
1.2.3. L'hémophilie B	21
1.2.3.1. Historique	21
1.2.3.2. Le facteur IX	22
1.2.3.3. Diagnostic clinique et transmission.....	22
1.2.3.4. Diagnostic biologique	23
1.2.3.4.1. Généralités.....	23
1.2.3.4.2. Principes de dosage	23
1.2.4. Les thrombopathies	24
1.2.4.1. Généralités.....	24
1.2.4.2. La plaquette	24
1.2.4.3. Diagnostic biologique	26
1.2.4.4. Classification et manifestations cliniques	28
1.2.5. Les autres déficits.....	35
1.2.5.1. Généralités.....	35
1.2.5.2. Diagnostic clinique et biologique.....	35
1.3. Score clinique hémorragique.....	40
1.3.1. Généralités.....	40
1.3.2. Auto-questionnaires	40
1.3.3. Scores et pathologies	41
1.3.3.1. Thrombopathies.....	41
1.3.3.2. Maladie de Willebrand de type 1	41
1.3.3.3. Hémophilie	43
1.3.3.4. Thrombopénies et Purpura Thrombopénique Idiopathique	44

1.3.4.	Score et pédiatrie	45
2.	Objectifs de l'étude	47
3.	Matériels et méthodes.....	48
3.1.	Population témoin	48
3.2.	Patients	48
3.3.	Score clinique.....	49
3.4.	Analyses statistiques	53
4.	Résultats	54
4.1.	Population témoin et valeurs seuil	54
4.2.	Score chez les patients et items discriminants	56
4.2.1.	Score hémorragique.....	56
4.2.2.	Items discriminants	57
4.3.	Valeur diagnostique du score hémorragique	60
4.3.1.	Approche qualitative des symptômes hémorragiques.....	60
4.3.2.	Approche quantitative : score hémorragique	61
4.4.	Score par pathologie.....	61
4.4.1.	Hémophilies	61
4.4.2.	Maladies de Willebrand	67
4.4.3.	Thrombopathies.....	70
4.4.4.	Autres déficits	72
5.	Discussion	75
	Conclusion.....	84
	Annexes.....	85
	Références	115

Abréviations

ADP : Adénosine Diphosphate
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique
ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
AT: Antithrombine
ATP : Adénosine Triphosphate
CRTH: Centre de Référence de Traitement de l'Hémophilie
DDAVP : Desmopressine
EPI : Epinéphrine
FIX : Facteur IX
FIXa : Facteur IX activé
FIX:C : Activité coagulante du facteur IX
FT: Facteur tissulaire
FV : Facteur V
FVa : Facteur V activé
FV:C : Activité coagulante du facteur V
FVII : Facteur VII
FVIIa : Facteur VII activé
FVIII : Facteur VIII
FVIIIa : Facteur VIII activé
FVIII:C : Activité coagulante du facteur VIII
FX : Facteur X
FXa : Facteur X activé
FXIII : Facteur XIII
GMP-33 : Granule Membrane Protein de type 33
GP : Glycoprotéine
HSS : Score de Sévérité de l'Hémophilie
IBLS : ITP Bleeding Scale
ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis
MCMDM-1VWD: Molecular and Clinical Markers for Diagnosis and Management of type 1 Von Willebrands Disease
MYH9: Myosin heavy chain 9
NFS : Numération Formule Sanguine
NHLBI : National Heart, Lung and Blood Institute
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1
PBQ : Pediatric Bleeding Questionnaire
PC: Protéine C
PDF : Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène
PDGF : Platelet Derived Growth Factor
PF4 : Facteur 4 plaquettaire
PFA : Platelet Function Analyser
PPP : Plasma Pauvre en Plaquettes
PRP : Plasma Riche en Plaquettes
PS: Protéine S

PTI : Purpura Thrombopénique Idiopathique
RIPA : Agrégation Plaquettaire Induite par la Ristocétine
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
TAFI : Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TCA : Temps de Céphaline avec Activateur
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor
TGF: Transforming Growth Factor
t-PA : Activateur du plasminogène
TP : Taux de Prothrombine
TS : Temps de Saignement
TT : Temps de Thrombine
TXA2 : Thromboxane A2
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive
VWD : Maladie de Willebrand
VWD1 : Maladie de Willebrand de type 1
VWD2 : Maladie de Willebrand de type 2
VWD3 : Maladie de Willebrand de type 3
VWF : Facteur Willebrand
VWF:Ag : Facteur Willebrand antigène
VWF:CB : Etude de la liaison du facteur Willebrand au collagène
VWF:FVIII B : Etude de la liaison du facteur Willebrand au FVIII
VWFpp : Propeptide du facteur Willebrand
VWF:RCo : Activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand
WFH : World Federation of Hemophilia

Introduction

Le processus d'hémostase a pour rôle de rétablir l'intégrité d'un vaisseau lors d'une effraction vasculaire et de maintenir la fluidité du sang. Ce terme d'hémostase se réfère à un processus complexe, mettant en jeu les cellules endothéliales, les plaquettes, les protéines de la coagulation et du système fibrinolytique.

Chaque déficit en protéine, chaque anomalie de fonction cellulaire peut être à l'origine d'une pathologie. Ces troubles de l'hémostase entrent dans le cadre des maladies rares. La prévalence dans la population générale varie selon la pathologie entre 1 / 5000 (hémophilie A) à 1 / 2 000 000 (déficit en prothrombine).

Quelle que soit la pathologie en cause (hémophilie A ou B, maladie de Willebrand, thrombopathie, déficit en facteur de la coagulation), l'expression clinique est très hétérogène. Elle peut varier pour un même profil biologique et au sein d'une même famille. Cela rend très difficile l'évaluation du risque hémorragique, notamment en cas de geste vulnérant.

Après quelques rappels sur la physiologie de l'hémostase, les caractéristiques physiopathologiques, cliniques et biologiques des différentes pathologies, nous avons réalisé une revue de la littérature concernant les scores cliniques et évalué la pertinence d'un score clinique hémorragique original. Nous cherchons à évaluer le risque clinique hémorragique des patients atteints de maladies de l'hémostase primaire et de troubles de la coagulation, sévères ou mineurs. En se basant uniquement sur le recueil précis des antécédents hémorragiques des patients, nous tenterons d'approcher le phénotype hémorragique de chaque patient en distinguant deux profils : « saigneur » et « non saigneur ».

1. Généralités

1.1. Schéma de l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes nécessaires au maintien de la fluidité du sang dans les vaisseaux ¹. Elle comporte trois étapes simultanées:

- L'hémostase primaire (formation du clou plaquettaire)
- La coagulation (consolidation du thrombus par la formation d'un réseau de fibrine)
- La fibrinolyse (destruction ou limitation de l'extension du caillot).

1.1.1. Hémostase primaire

Dès l'apparition d'une brèche vasculaire, le processus d'hémostase primaire se met en route:

- Temps vasculaire
Il correspond à une vasoconstriction réflexe immédiate et localisée permettant la diminution ou l'arrêt total du flux sanguin, et à une modification des conditions hémodynamiques favorisant le processus.
- Adhésion plaquettaire
Les plaquettes adhèrent au sous endothélium du vaisseau. L'adhésion se fait par la fixation du facteur Willebrand (VWF) au collagène du sous endothélium. Cette liaison entraîne un changement de conformation du VWF et fait apparaître un site de reconnaissance pour la plaquette. Le récepteur plaquettaire est la glycoprotéine Ib (GPIb) appartenant au complexe GPIb-IX.
- Activation plaquettaire
Cette liaison entraîne trois événements :
 - Une activation des filaments d'actine et donc une contraction des plaquettes avec formation de pseudopodes
 - Une libération du contenu des granulations plaquettaires (granules denses et granules α)
 - Une activation de la glycoprotéine GPIIb-IIIa qui va alors subir un changement conformationnel lui permettant de fixer le fibrinogène et le VWF. La GPIIIa reconnaît les sites RGD (Arg-Gly-Asp) présents sur la chaîne α du fibrinogène et sur le VWF. La GPIIb reconnaît un dodécapeptide présent sur la chaîne γ du fibrinogène.De nombreuses molécules sont des agonistes physiologiques de l'activation plaquettaire telles que le thromboxane A₂, le collagène, l'ADP ou la thrombine.
La surface membranaire de la plaquette va être modifiée avec un réarrangement des phospholipides notamment de la phosphatidylsérine (phénomène de flip-flop ou scrambling) qui est externalisée et servira de support à l'activation de la coagulation.
- Agrégation plaquettaire
Par l'intermédiaire du fibrinogène circulant, un réseau dense de plaquettes agrégées va se former, la GPIIb-IIIa servant de ciment.

1.1.2. Coagulation

L'étape de coagulation est indispensable à la consolidation du thrombus blanc.

Elle fait intervenir différents facteurs tels que :

- les cellules endothéliales, les fibroblastes, les cellules placentaires et les cellules du système nerveux qui expriment le facteur tissulaire,
- les plaquettes qui externalisent la phosphatidylsérine,
- les facteurs de la coagulation (tableau 1), pro-enzymes synthétisés par les hépatocytes, sous leur forme active ou non,
- les inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S, Tissue Factor Pathway Inhibitor ou TFPI).

	NOM	PARTICULARITE	DEMI-VIE
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours
Facteur II	Prothrombine	Vitamine K dépendant	3-4 jours
Facteur V	Pro accéléline	Absent du sérum	12-36h
Facteur VII	Pro convertine	Vitamine K dépendant	4-6h
Facteur VIII	Anti-hémophilique A	Absent du sérum	10-16h
Facteur IX	Anti-hémophilique B	Vitamine K dépendant	24h
Facteur X	Stuart	Vitamine K dépendant	1-2 jours
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours
Facteur XII	Hageman		2-3 jours
Facteur XIII	Stabilisant de la fibrine		3-7 jours

Tableau 1 : Les facteurs de coagulation.

La coagulation est une cascade réactionnelle aboutissant à la formation de fibrine et ayant pour enzyme principale la thrombine (figure 1).

Deux voies interviennent, la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) pour aboutir à une voie commune.

In vivo, l'élément déclenchant est la mise en contact du sang avec le facteur tissulaire (récepteur tissulaire de très haute affinité pour le facteur VII) lors d'une brèche vasculaire. Le facteur tissulaire va alors activer le facteur VII (FVII) circulant en FVIIa et former un complexe FVIIa-FVIIa. Ce complexe va activer directement le facteur X en Xa quand il est en excès, mais peut également dans une moindre proportion activer le facteur IX en IXa. Ce dernier, grâce à son cofacteur (facteur VIII activé ou FVIIIa), aux phospholipides et au calcium va former le complexe ténase qui va secondairement activer le facteur X. C'est la voie extrinsèque de la coagulation.

A côté de cette voie classique, il existe la voie intrinsèque ou voie d'amplification qui fait intervenir les facteurs contacts (facteur XII et kininogène de haut poids moléculaire) qui se fixent sur les surfaces électronégatives et sont ainsi activés par protéolyse. Le facteur XIIa active alors le facteur XI en XIa qui en présence de calcium active le IX en IXa qui active le X en Xa.

Le facteur Xa en présence de son cofacteur (facteur V activé ou FVa), de phospholipides et de calcium forme le complexe prothrombinase qui active la prothrombine en thrombine qui, elle-même, transforme le fibrinogène en fibrine. La thrombine a un rôle central car non seulement elle permet la formation du caillot de fibrine mais elle catalyse également sa propre génération en favorisant la génération du FVIIIa, FVa et FXIa et active le facteur XIII qui permet la stabilisation du caillot de fibrine.

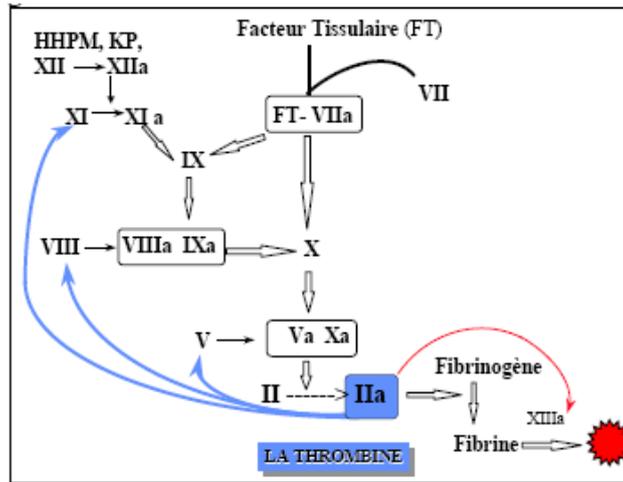


Figure 1 : Coagulation in vivo.

Pour maintenir un équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur. Trois systèmes inhibiteurs existent (figure 2):

- L'antithrombine (protéine circulante synthétisée par le foie)
Elle forme avec la thrombine circulante un complexe irréversible et inactif. Son activité est renforcée par les héparanes sulfates et les héparines de synthèse. Elle inhibe également les facteurs activés qui s'échappent du caillot tels que les FIXa, FXa et FXIa.
- Le système protéine C-protéine S
La thrombine se fixe à la thrombomoduline et forme un complexe de haute affinité qui inhibe les capacités pro-coagulantes de la thrombine. Ce complexe active la protéine C en protéine C activée qui en présence de son cofacteur (protéine S) inhibe par protéolyse le FVIIIa et le FVa.
- Le TFPI (synthétisé par la cellule endothéliale)
Il forme un complexe quaternaire avec le complexe FVIIa-FT et le FXa. Celui-ci inhibe l'activation du facteur X.

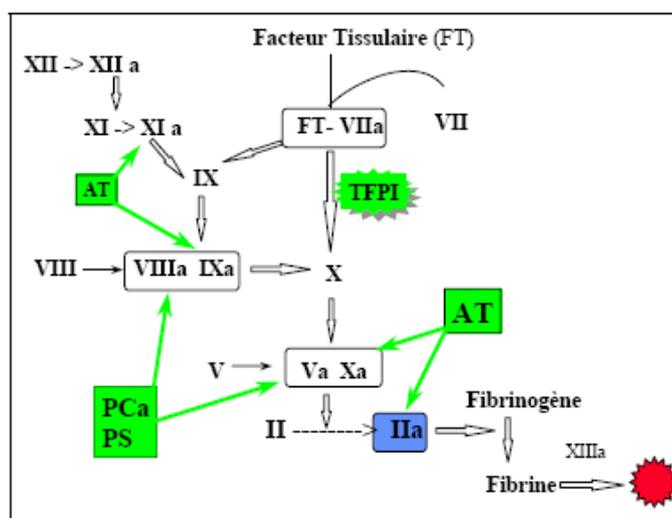


Figure 2 : Les inhibiteurs de la coagulation.

1.1.3. Fibrinolyse

La fibrinolyse permet l'élimination progressive du caillot de fibrine et empêche son extension. La fibrine va fixer de manière spécifique le plasminogène et l'activateur du plasminogène (t-PA) et ainsi déclencher la fibrinolyse.

L'activation du plasminogène en plasmine se produit grâce à :

- L'activateur du plasminogène (synthétisé par la cellule endothéliale)
Le t-PA a une forte affinité pour la fibrine et se fixe dessus. Il en est de même pour le plasminogène. Cela aboutit à la formation d'un complexe trimoléculaire qui permet l'accélération et l'amplification de la fibrinolyse.
- La pro-urokinase

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments de fibrine appelés « Produits de Dégradation de la Fibrine » ou PDF dont les D-dimères. Si la plasmine se retrouve en circulation, elle peut alors dégrader également le fibrinogène, les facteurs V, VIII, XIIIa et le VWF.

L'inhibition des enzymes fibrinolytiques se produit dans le sang circulant par l' α 2-antiplasmine, le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1) et le TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor).

1.2. Les maladies hémorragiques

1.2.1. La maladie de Willebrand

1.2.1.1. Historique

La maladie a été décrite pour la première fois par Erik von Willebrand en 1926 après l'étude de manifestations hémorragiques (épistaxis et hémorragies gingivales) chez une petite fille de 5 ans. Ses parents étaient cousins et 14 personnes dans la famille décrivaient une symptomatologie hémorragique. Les deux sexes étaient affectés par ces saignements muqueux, le temps de saignement était augmenté et le chiffre des plaquettes normal. Cette maladie a été appelée « pseudo hémophilie héréditaire »².

Dans les années 50, la découverte du dosage du FVIII a permis de montrer que ces patients avaient un taux de FVIII abaissé. En 1957, Inga Marie Nilsson propose que ces malades soient déficients d'un facteur différent du FVIII et encore inconnu³.

Ce n'est qu'en 1971 que le VWF a été clairement décrit. Zimmerman *et al.*⁴ ont réussi à mettre au point un antisérum capable de détecter une protéine, aujourd'hui appelée antigène Willebrand (VWF:Ag) présent chez les hémophiles A mais absent chez les malades atteints de maladie de Willebrand.

Cette même année, Howard et Firkin⁵ observe qu'un antibiotique, la ristocétine, permet l'agglutination des plaquettes des individus sains et non des malades. Cet effet est corrélé au taux de VWF:Ag. Ainsi se développe l'activité cofacteur de la ristocétine ou VWF:RCo.

Parallèlement on découvre que le VWF:Ag est localisé au niveau de l'endothélium, des plaquettes et des mégacaryocytes^{6,7}.

A la fin des années 70, ces techniques permettent de séparer différents types de maladie de Willebrand⁸ et de comprendre la composition du VWF. En 1980, Ruggeri et Zimmerman⁹ définissent des variants IIa et IIb du Willebrand. Par la suite, en particulier avec l'apport de la génétique, vont pouvoir être distingués différents groupes (type 1, 2 et 3) avec en 1994 une classification par Sadler¹⁰ de la maladie de Willebrand de type 2 en 2A, 2B, 2N et 2M.

1.2.1.2. Le facteur Willebrand

Le VWF est un des acteurs principaux de l'hémostase. Il a essentiellement deux fonctions :

- Initiateur de l'hémostase primaire
- Transporteur et protecteur du FVIII.

Le gène responsable de sa synthèse se situe sur le chromosome 12.

Le VWF une glycoprotéine multimérique synthétisée par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales, stockée dans les corps de Weibel-Palade et les granules α .

L'unité de base du VWF est un monomère de 270 kDa comprenant plusieurs domaines fonctionnels (liaison au collagène, au FVIII, aux GPIIb-IIIa et GPIb, site de protéolyse). Les monomères se dimérisent (ponts disulfures C-terminaux) puis se polymérisent (ponts disulfures N-terminaux). On retrouve ainsi dans le plasma des protéines allant du dimère de 500 kDa au multimère de haut poids moléculaire de 15000 kDa¹¹.

Des techniques utilisant des anticorps monoclonaux ont permis de repérer des séquences spécifiques (figure 3) pour chacun de ses récepteurs¹² :

- Domaine de liaison au FVIII au niveau N-terminal entre les acides aminés 1-106
- Domaine de faible affinité pour l'héparine entre les acides aminés 1-272
- Domaine de liaison à la GPIIb-IIIa en position 1744-1747
- Domaines de liaison au collagène au niveau des boucles A1 et A3
- Domaine de liaison à la GPIb-IX dans la boucle A1
- Domaine de liaison à l'héparine dans la boucle A1
- Interaction avec la ristocétine au niveau des séquences 474-488 et 694-708.

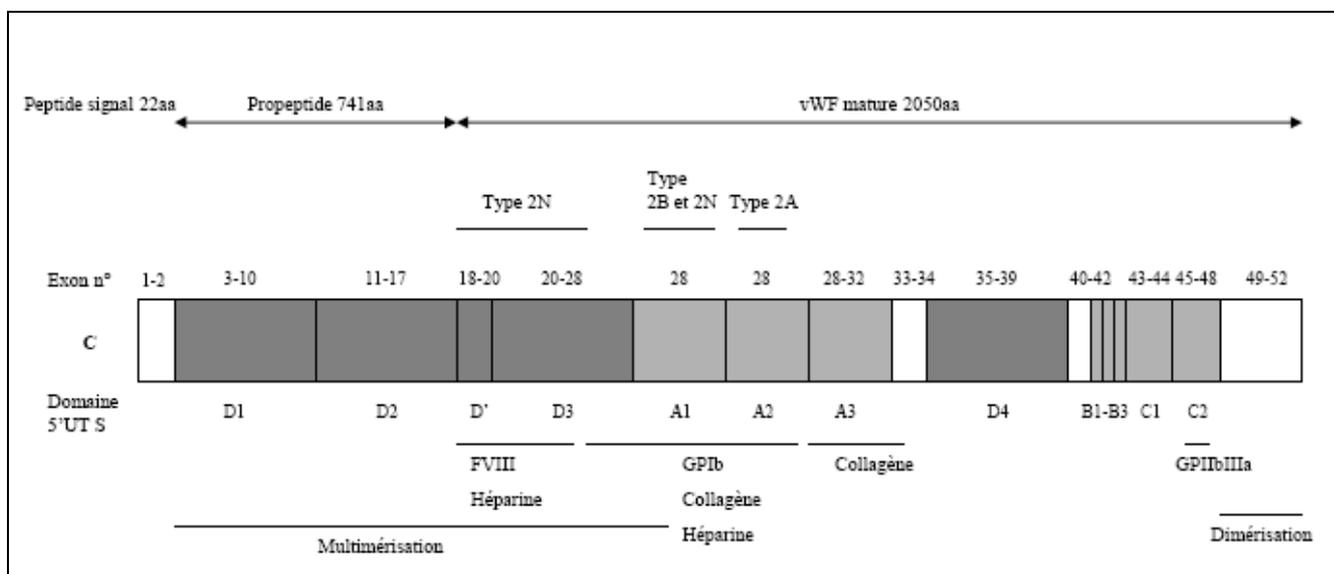


Figure 3 : Représentation schématique du pré-pro-VWF. De haut en bas : séquences impliquées dans les différents types de maladie de Willebrand, numéro des exons, position des régions d'homologie de séquences A à D sur le pré-pro-VWF. Localisation sur la sous-unité mature du VWF des séquences impliquées dans les interactions du VWF avec ses différents ligands (collagène, héparine, GPIb-IX plaquettaire, GPIIb-IIIa plaquettaire, FVIII).

Le VWF subit quelques variations dans les deux sens :

- Diminution : groupe O, hypothyroïdie ;
- Augmentation : grossesse, stress, activité physique intense, chirurgie, traumatisme, néoplasie, hyperthyroïdie, insuffisance rénale ou hépatique, syndrome inflammatoire, diabète.

1.2.1.3. Classification

La maladie de Willebrand (VWD pour Von Willebrand Disease) est classée en 3 types ¹³ :

- Le type 1 correspond à un déficit quantitatif partiel en VWF. Sa transmission est autosomique dominante.
- Le type 2 regroupe les déficits qualitatifs en VWF. On retrouve 4 catégories (2A, 2B, 2N, 2M) selon l'incapacité fonctionnelle (tableau 2). Sa transmission est autosomique dominante sauf le 2N.
 - Le type 2A est caractérisé par une baisse de l'affinité du VWF pour les plaquettes du fait d'un déficit en multimères de haut poids moléculaire, secondaire soit à un assemblage non fonctionnel des multimères de haut poids moléculaire (sous types IIC, IID, IIE) soit à une sensibilité augmentée à la protéolyse (sous types IIA).
 - Le type 2B est caractérisé par une réactivité augmentée du VWF par rapport à la GPIb-IX. Cela conduit à une liaison spontanée des multimères de haut poids moléculaire aux plaquettes circulantes, et à un clivage rapide du VWF en plus petits multimères. Ces patients peuvent présenter une thrombopénie plus ou moins sévère.
 - Le type 2M est caractérisé par une diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes avec des multimères normaux. On peut parfois retrouver des multimères de très haut poids moléculaire signifiant une anomalie de la protéolyse.
 - Le type 2N est caractérisé par une anomalie de la liaison du VWF au FVIII.
- Le type 3 correspond à une absence de VWF. Sa transmission est autosomique récessive.

Une zone grise existe pour des taux de VWF:RCo entre 30 et 50 % correspondant à un déficit modéré en VWF et que certains auteurs appellent une maladie de Willebrand possible (maladie ou facteur de risque hémorragique ?) ¹⁴.

Type	Description
1	Déficit quantitatif partiel en VWF
2	Déficit qualitatif en VWF
2A	Baisse de l'affinité du VWF pour les plaquettes, absence des multimères de haut poids moléculaire
2B	Hausse de l'affinité du VWF pour la GPIb
2M	Baisse de l'affinité du VWF pour les plaquettes, présence des multimères de haut poids moléculaire
2N	Baisse de l'affinité du VWF pour le FVIII
3	Déficit quantitatif total en VWF

Tableau 2 : Classification de la maladie de Willebrand. D'après Sadler et al ¹³.

1.2.1.4. Diagnostic clinique

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des pathologies de l'hémostase avec une prévalence de 1 % dans la population générale dont plus de 80 % sont des Willebrand de type 1¹⁵. La sévérité des symptômes dépend du taux de VWF et de l'anomalie génétique. Pour un même taux de VWF, deux patients différents peuvent ne pas avoir la même symptomatologie.

Les trois principaux critères pour le diagnostic de cette maladie sont :

- Une histoire hémorragique depuis l'enfance
- Des antécédents familiaux de saignements
- Un dosage de VWF:RCo diminué.

Les personnes atteintes de la maladie de Willebrand de type 1 (VWD1) sont le plus souvent asymptomatiques ou présentent des saignements cutanéomuqueux le plus souvent bénins à type d'épistaxis, de gingivorragies, de saignements prolongés aux petites coupures, d'ecchymoses ou de ménorragies. Le saignement peut être plus grave en cas de chirurgie, d'extraction dentaire ou de traumatisme sévère.

Dans la maladie de Willebrand de type 2 (VWD2), la symptomatologie est identique avec parfois des troubles hémorragiques plus sévères tels que des hémorragies digestives.

En cas de maladie de Willebrand de type 3 (VWD3), s'associent à ces symptômes ceux de l'hémophilie A sévère à type d'hémarthroses, d'hématomes spontanés ou après un traumatisme bénin, d'hémorragies internes.

1.2.1.5. Diagnostic biologique

1.2.1.5.1. Généralités

Le diagnostic de maladie de Willebrand repose sur des arguments cliniques (antécédents personnels et familiaux) mais doit être confirmé biologiquement (figure 4).

Dans ce cas, il convient de réaliser une Numération Formule Sanguine (NFS), un Temps de Prothrombine (TP) et un Temps de Céphaline Activé (TCA) (recommandations de grade C)¹⁶. Un allongement du TCA et/ou une thrombopénie peuvent ainsi être retrouvés nécessitant des explorations complémentaires. Le PFA-100® (Platelet Function Analyser) peut également être un test de dépistage de première intention. Il est le plus souvent allongé en cas de maladie de Willebrand sauf dans le 2N. Cependant il n'apparaît pas dans les recommandations du NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute) en regard de sa sensibilité et spécificité vis à vis du Willebrand¹⁷. Le groupe du MCMDM-1VWD (Molecular and Clinical Markers for Diagnosis and Management of type 1 Von Willebrands Disease) a néanmoins montré une relation significative entre ce test et le taux de VWF¹⁸ et la possibilité d'exclure un VWD1 en cas de normalité.

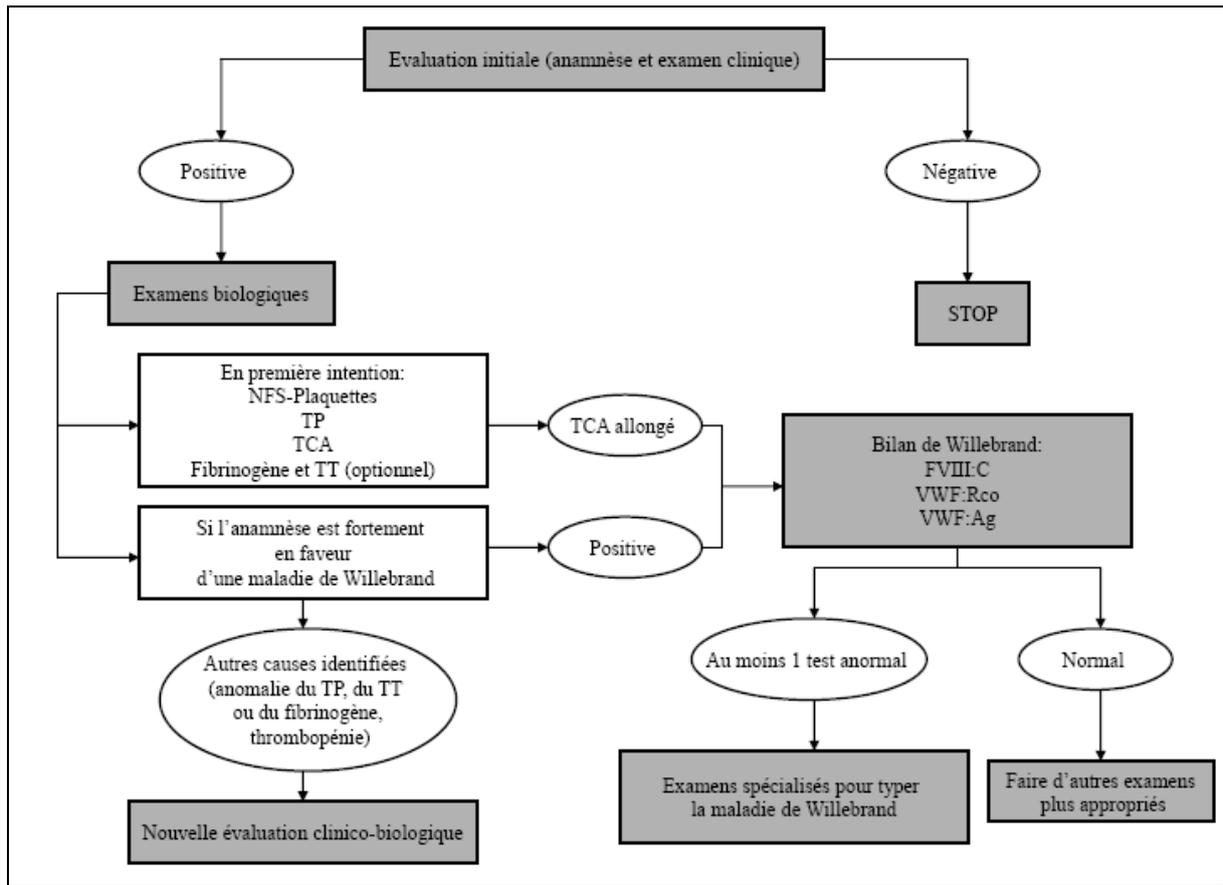


Figure 4 : Algorithme du diagnostic biologique du Willebrand d'après le NHLBI VWD Guidelines¹⁶

Dans un premier temps, 3 tests sont recommandés pour l'évaluation initiale (recommandations de grade B)¹⁶ :

- VWF:Ag
- VWF:RCo
- Taux de FVIII activité (FVIII:C)

Les résultats vont permettre d'établir le type et la gravité de la maladie (tableau 3).

Type	VWF:RCo	VWF:Ag	FVIII:C	VWF:Rco/VWF:Ag
1	< 30 %	< 30 %	Diminué ou normal	> 0,5-0,7
2A	< 30 %	< 30-200 %	Diminué ou normal	< 0,5-0,7
2B	< 30 %	< 30-200 %	Diminué ou normal	Habituellement < 0,5-0,7
2M	< 30 %	< 30-200 %	Diminué ou normal	< 0,5-0,7
2N	30-200 %	30-200 %	Très diminué	> 0,5-0,7
3	< 3 %	< 3 %	Effondré	Non applicable
VWD possible	30-50 %	30-50 %	Normal	> 0,5-0,7
Témoins	50-200 %	50-200 %	Normal	> 0,5-0,7

Tableau 3 : Classification du VWD selon les tests biologiques¹⁷.

Ces valeurs représentent le cas général. Des exceptions peuvent être retrouvées. Le seuil de 30 % est recommandé pour le diagnostic de maladie de Willebrand en raison de la fréquence du groupe sanguin O chez qui le taux de VWF est plus bas. De plus, des symptômes hémorragiques sans gravité sont retrouvés dans la population normale et des taux de VWF entre 30 et 50 % peuvent être retrouvés chez des personnes sans histoire clinique personnelle ou familiale et sans anomalie génétique ¹⁶.

Le diagnostic sera posé par d'autres tests plus spécialisés tels que l'analyse des multimères de haut poids moléculaire, la liaison du VWF au collagène (VWF:CB), l'agrégation plaquettaire à la ristocétine (RIPA), la liaison du VWF au FVIII (VWF:FVIII) et la biologie moléculaire (figure 5).

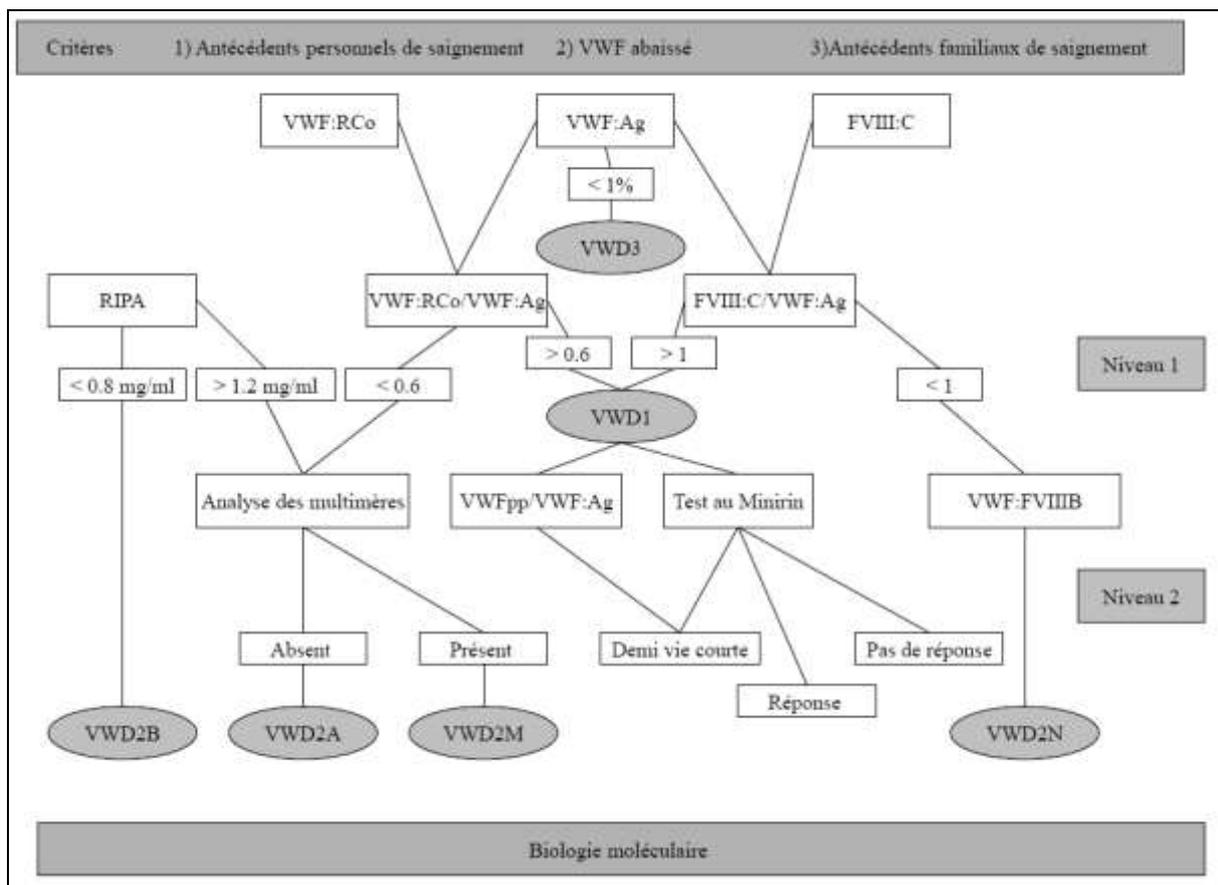


Figure 5 : Algorithme de décision dans le diagnostic de la maladie de Willebrand ¹⁹. VWFpp : VWF propeptide.

1.2.1.5.2. Principes de dosage

➤ Le PFA-100® (figure 6)

C'est la mesure du temps d'occlusion du trou d'une membrane de nitrocellulose recouverte de collagène, en présence d'agents inducteurs tels que l'épinéphrine (EPI) et l'ADP. Le principe consiste donc à reproduire in vitro les conditions hémorhéologiques rencontrées dans la microcirculation après une brèche vasculaire, le capillaire représentant l'artériole et le micro-orifice la brèche vasculaire. Les normales sont un EPI < 150 s et un ADP < 100 s.

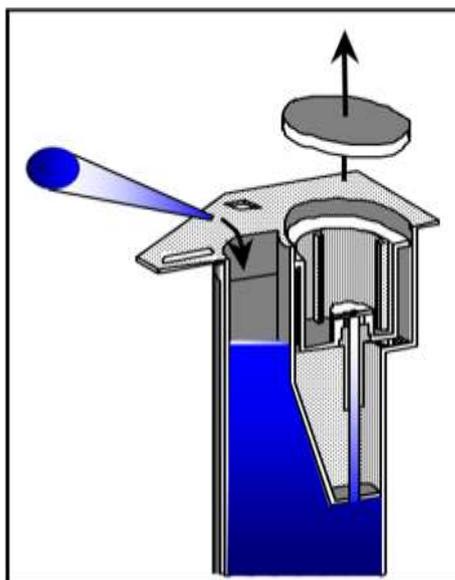


Figure 6 : schéma du PFA-100®.

➤ Le dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo)

La ristocétine modifie certaines glycoprotéines de la membrane plaquettaire, ce qui provoque leur agglutination spontanée en présence de VWF qui doit être qualitativement et quantitativement normal.

La normale est de 50 à 150 %.

Deux techniques peuvent être proposées :

○ Agrégamétrie

Mesure de l'aggrégation des plaquettes d'un sujet normal en présence de 1 mg/ml de ristocétine et de dilutions du plasma du patient (figure 7)..

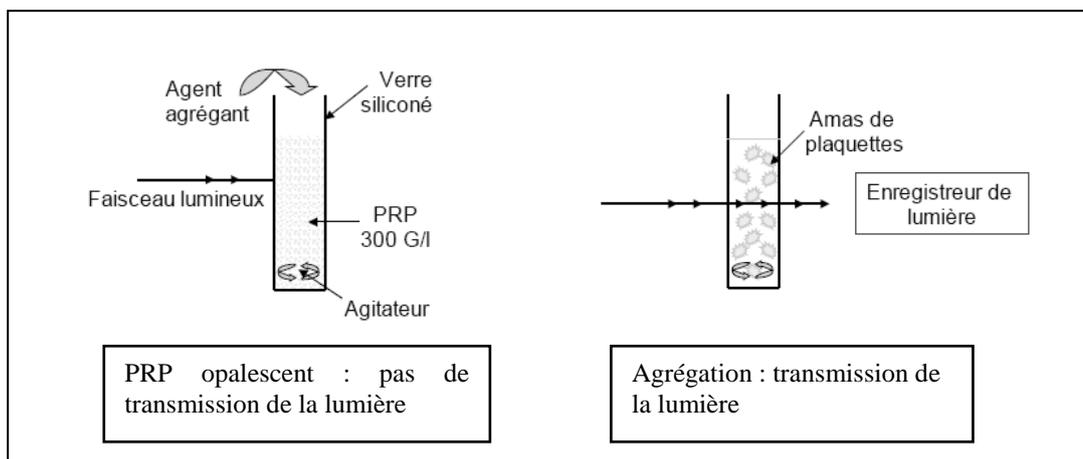


Figure 7 : Principe du dosage du VWF:RCo par méthode agrégamétrique.

○ Agglutination sur lame

Technique macroscopique d'agglutination semi-quantitative, adaptée à l'urgence, par détermination de la dilution du plasma du patient donnant des agrégats identiques au témoin. C'est la technique de référence

➤ Le dosage immunologique du VWF (VWF:Ag)

Il doit toujours être couplé à un test fonctionnel. La normale va de 50 à 150%.

Il est réalisé par méthodes immunologiques :

- Méthode immuno-enzymatique de type sandwich, soit classique, sur plaque par technique ELISA soit avec détection finale par fluorescence (ELFA) sur automate VIDAS (figure 8).

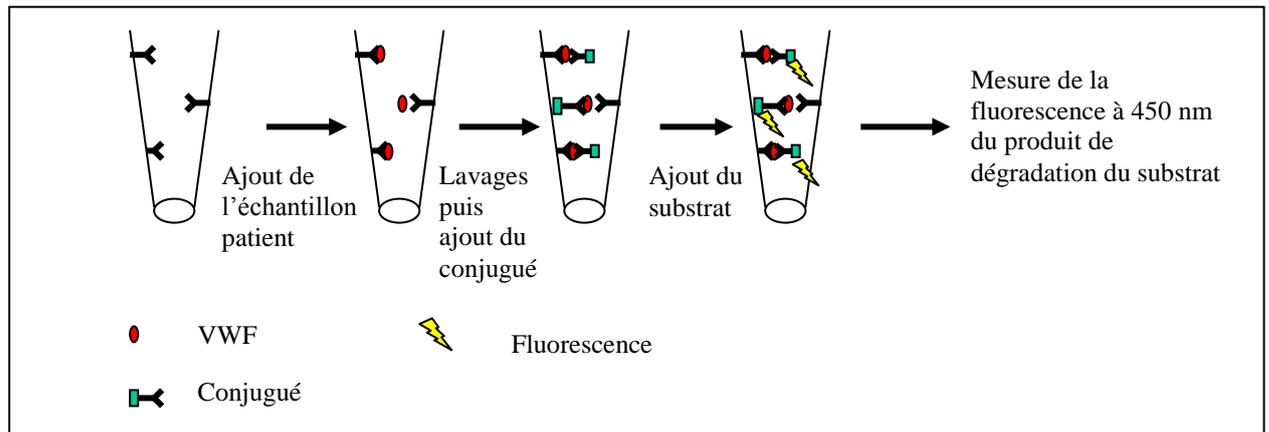


Figure 8 : Principe du dosage du VWF par technique ELFA.

- Méthode immuno-turbidimétrique : utilisation de microparticules de latex sensibilisées par des anticorps anti-VWF qui agrègent les plaquettes en présence de VWF et augmentent ainsi l'absorbance du milieu (figure 9).

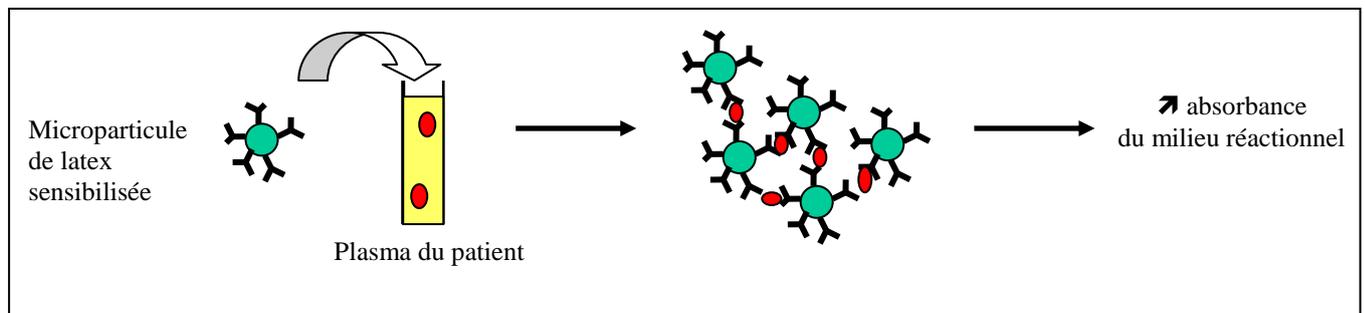


Figure 9 : Principe du dosage du VWF par méthode immuno-turbidimétrique

➤ L'agrégation plaquettaire en présence de différentes concentrations de ristocétine (RIPA)

Induction de l'agrégation plaquettaire par différentes concentrations de ristocétine (faible : de 0.2 à 0.6 mg/ml ou forte : de 1 à 1.5 mg/ml) à la recherche d'une hypo- ou d'une hyper-agrégabilité. Elle sera nulle en cas de type 3, diminuée dans les types 2A et 2M, normale dans les types 1 et 2N et augmentée dans le type 2B.

➤ Les techniques spécialisées

- Distribution des multimères du VWF par électrophorèse des protéines plasmatiques après dissociation du VWF. Elle est normale dans les types 2M et

2N, diminuée dans le type 1, nulle dans le type 3 et montre l'absence des hauts poids moléculaire dans les types 2A et 2B.

- Etude de la liaison du VWF au FVIII (VWF:FVIII) par méthode ELISA (diminuée dans le type 2N).
- Etude de la liaison du VWF au collagène (VWF:CB) par méthode ELISA. Elle est nulle dans le type 3, diminuée dans les types 1, 2A et 2B et normale dans les types 2M et 2N.

1.2.2. L'hémophilie A

1.2.2.1. Historique

L'hémophilie est connue depuis très longtemps, ses aspects cliniques et héréditaires étant décrits depuis le II^e siècle avant JC dans le Talmud de Babylone ²⁰ évoquant une maladie à l'origine de saignements anormaux après une circoncision se transmettant par les femmes. Cependant, jusqu'au XIX^e siècle, le mécanisme de l'« hémophilie » est resté assez obscur.

Ce n'est qu'en 1803 que le Dr Otto décrit véritablement la maladie en retraçant sa transmission sur plus de 70 ans.

En 1828, Hoppf va faire apparaître pour la première fois le terme d'« hémophilie » dans sa leçon inaugurale, mais pour lui elle ne touche que les hommes délicats, minces, aux cheveux jaune-roux, aux yeux bleus, anxieux et timides.

La présence de cas féminins est publiée par Grandidier en 1855 dans « Die Hemophilie ». Il décrit ainsi les premiers cas de conductrices d'hémophilie à taux bas.

En 1892, l'hémarthrose hémophilique est décrite par König.

Pendant très longtemps, l'hémophilie a été expliquée par la présence dans le sang d'un anticoagulant. Ce n'est qu'en 1937 que Patek et Taylor découvrent que l'origine de l'hémophilie est en fait l'absence d'un composant plasmatique nécessaire à la coagulation qu'ils appelleront « globuline antihémophilique » et que Brinkhous renommera en 1938-39 « facteur antihémophilique ».

Dès 1964, grâce à Judith Pool qui montre la possibilité de traiter l'anomalie de la coagulation par des cryoprécipités plasmatiques, s'ouvre l'ère thérapeutique de l'hémophilie avec les débuts du fractionnement plasmatique puis l'utilisation des concentrés de FVIII et enfin la préparation de FVIII recombinant permis grâce au clonage du gène du FVIII en 1984 par Gitschier.

1.2.2.2. Le facteur VIII

Le FVIII joue un rôle clé dans le processus de coagulation au sein du complexe ténase. C'est une glycoprotéine (figure10) de 2351 acides aminés dont la synthèse dépend d'un gène situé sur le bras long chromosome X (Xq28), long de 186 kpb, contenant 26 exons et 25 introns.

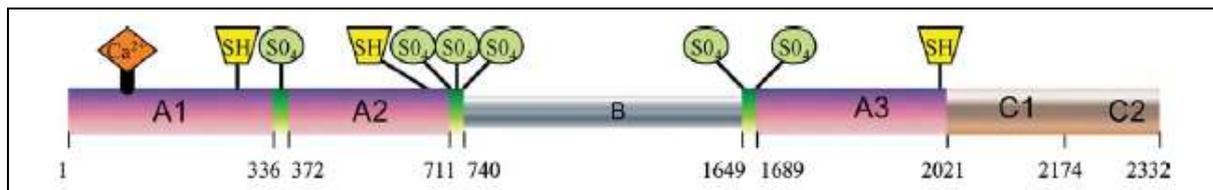


Figure 10 : Structure du Facteur VIII.

Les nombres associés aux résidus représentent des acides aminés délimitant les domaines. La localisation approximative des résidus cystéine (SH) ou tyrosine sulfatée (SO₄) ainsi que le site de fixation supposé pour les ions métalliques sont identifiés.

D'après Fay *et al.* ²¹.

Il a été identifié trois domaines A faisant chacun approximativement 330 acides aminés et ayant environ 40 % d'homologie avec les domaines A de la céruloplasmine et du facteur V ; un domaine B plus long riche en glucides ; deux domaines C d'environ 160 acides aminés chacun ayant des homologies avec le facteur V ²².

Le FVIII circulant est inactivé et protégé de la dégradation protéolytique par le VWF sous forme d'un complexe protéique. L'activation du FVIII se fait grâce au clivage des chaînes légères et lourdes en position 372 (Arg) et 1689 (Arg) par la thrombine. Le FVIII est alors libéré du VWF et expose le site de liaison aux phospholipides. Le FVIIIa peut alors jouer son rôle de catalyseur au sein du complexe ténase et mener à la formation du caillot de fibrine.

1.2.2.3. Diagnostic clinique et transmission

L'hémophilie A est la forme la plus fréquente d'hémophilie (6 fois plus fréquente que l'hémophilie B). Sa prévalence est de 1/5 000 sujets de sexe masculin ²³. Elle est caractérisée par un déficit en FVIII entraînant des hémorragies spontanées ou post-traumatiques prolongées. C'est une maladie génétique récessive, liée à l'X due à des mutations du gène F8 en Xq28. Les garçons sont donc atteints et les femmes conductrices. Ces filles porteuses de la mutation à l'état hétérozygote peuvent parfois présenter une symptomatologie clinique mineure.

L'âge médian de découverte est de 7,7 mois quelle que soit la sévérité, avec 5,8 mois en cas d'hémophilie sévère, 9,0 mois si elle est modérée et 28,6 mois en cas de forme mineure ²⁴.

Le phénotype clinique dépend de la sévérité de la maladie que l'on peut classer en trois groupes en fonction du taux de FVIII de base :

- Hémophilie sévère si FVIII:C < 1 %
- Hémophilie modérée si 1 % ≤ FVIII:C ≤ 5 %
- Hémophilie mineure si 5 % < FVIII:C ≤ 40 %.

Quand le diagnostic n'a pas été fait en période néonatal du fait d'antécédents familiaux, les symptômes apparaissent quand l'enfant devient plus actif et notamment lors de l'apprentissage de la marche ²⁵.

Dans plus de 50 % des cas d'hémophilie sévère, des manifestations cliniques hémorragiques fréquentes et spontanées sont à l'origine du diagnostic contrairement aux cas plus modérés qui sont diagnostiqués plus tardivement et pour des saignements le plus souvent provoqués et parfois létaux (post-traumatiques ou post-chirurgicaux) ou lors d'investigations familiales ²⁶.

L'hémarthrose est la manifestation la plus caractéristique de l'hémophile. C'est un gonflement articulaire douloureux, le plus souvent au niveau des genoux, coudes et chevilles,

avec des signes inflammatoires locaux et une raideur importante. Elle apparaît de manière spontanée ou pour des chocs minimes chez l'hémophile sévère. Son caractère récidivant et sa localisation préférentielle à une articulation donnée en font toute sa gravité. En effet, le risque est de développer une arthropathie hémophilique chronique (processus engagé dès la première hémarthrose le plus souvent ²⁷) avec rétraction tendineuse et arthrose.

Les saignements peuvent également être musculaires, avec des hématomes touchant tous les territoires, plus ou moins profonds (psoas, quadriceps, cavité buccale, rétro-orbitaire...). Ils peuvent se compliquer de compressions nerveuses ou vasculaires, être à l'origine d'anémies plus ou moins profondes ou de séquelles à type de rétractions musculaires et d'amyotrophie.

Les autres manifestations peuvent être des hémorragies intracrâniennes, digestives, des hématuries (très fréquentes et caractéristiques), des épistaxis, des gingivorragies, ou encore des saignements prolongés aux petites coupures. En cas de diagnostic porté in-utero dans le cadre d'enquête familiale, chez les nouveau-nés, il faut également faire attention au risque d'hémorragie intracrânienne lors de l'accouchement.

1.2.2.4. Diagnostic biologique

1.2.2.4.1. Généralités

Des anomalies cliniques ou une enquête familiale peuvent conduire au diagnostic d'hémophilie basé sur des tests de dépistage et de confirmation. En effet une identification correcte de la pathologie est indispensable notamment avant tout geste vulnérant afin d'éviter des complications.

Le dépistage de la maladie consiste en la réalisation d'un TCA que l'on retrouve classiquement allongé. Différents activateurs peuvent être utilisés faisant varier la sensibilité et la spécificité du test. De nos jours, plus de 35 réactifs ont été évalués avec notamment une étude réalisée en 2008 portant sur 11 réactifs et 30 échantillons (15 normaux et 15 patients) montrant une bonne sensibilité et spécificité pour un FVIII:C < 30 % mais de grandes divergences dans les limites basses du FVIII:C ²⁸. Ils précisent également que les conditions pré-analytiques de l'échantillon sont déterminantes dans la qualité du test.

Le temps de génération de thrombine initialement décrit par Macfarlane et Biggs en 1953 (sang total) et par Pitney et Dacy (plasma) a été parfois utilisé pour discriminer le phénotype saigneur dans l'hémophilie sévère ²⁹ et modérée ou mineure ³⁰.

La thromboélastographie pourrait également servir au monitoring du traitement de l'hémophilie A ²⁹.

La confirmation se fait par le dosage du taux de FVIII:C qui peut être dosé de trois manières différentes ³¹:

- Méthode chronométrique en 1 temps
- Méthode chronométrique en 2 temps
- Méthode chromogénique.

La normale du FVIII:C est de 50 à 200 %.

1.2.2.4.2. Principes de dosage

➤ Méthode chronométrique en 1 temps

Cette technique est la préférée des laboratoires du fait de sa simplicité et de sa facilité d'automatisation mais présente comme inconvénient de faire varier les résultats en fonction du choix de l'activateur ou des phospholipides²⁸. Elle a été décrite pour la première fois par Langell en 1953. Le test est basé sur la capacité du plasma du patient à raccourcir le TCA d'un plasma déficient en FVIII (plasma issu d'un patient hémophile sévère ou artificiellement déplété) en présence de l'activateur, de phospholipides et de calcium qui déclenche la réaction. La correction du TCA est proportionnelle à l'activité du FVIII du patient. Trois dilutions d'un plasma standard de référence (calibrateur) sont passées en parallèle des trois dilutions de l'échantillon patient pour ainsi établir une droite d'étalonnage et calculer le taux de FVIII:C.

➤ Méthode chronométrique en 2 temps

Cette technique a été très utilisée par le passé du fait de sa grande précision et de son indépendance vis-à-vis d'un déficient en FVIII³¹. Elle présente comme inconvénients d'être complexe et difficile à automatiser²⁹. Elle n'est actuellement quasiment plus utilisée. Elle a été décrite par Biggs en 1955 et consiste à faire incuber les dilutions du plasma patient avec le sérum d'un témoin normal, des phospholipides et du calcium. Dans un premier temps, du FV et du FX vont être générés de manière proportionnelle à l'activité du FVIII. Dans un second temps, l'ajout de fibrinogène et de prothrombine va permettre de former le caillot de fibrine. Le taux de FVIII:C est alors calculé par rapport à une droite d'étalonnage préalablement établie.

➤ Méthode chromogénique

Cette technique est basée sur le même principe que la méthode chronométrique en 2 temps. C'est la technique de référence depuis 1995³¹. Elle est recommandée par l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) et sert en particulier au dosage de FVIII:C dans les déficients et les concentrés de FVIII. Elle n'est pas influencée par les anticoagulants circulants lupiques ni par les différents activateurs et permet de doser de très faibles concentrations, jusque 0,15 % (limite de détection à 0,05 %) ³². Le principe repose sur la mise en contact du FIXa purifié, du FX purifié, des phospholipides, du calcium, d'un substrat chromogénique et du plasma du patient. Le FIXa active le FX (cette étape est environ 100000 fois accélérée par le FVIIIa). Le FXa hydrolyse alors le substrat chromogénique qui va être lu à 405 nm en spectrophotométrie et est directement proportionnel à la concentration du FVIII:C.

1.2.3. L'hémophilie B

1.2.3.1. Historique

La découverte de l'hémophilie B fait suite à celle de l'hémophilie A.

En 1952, alors que l'on avait observé que le fait de transfuser un hémophile avec le sang d'un autre hémophile ne modifiait pas l'anomalie de la coagulation, Schulman et Smith publient le cas d'un hémophile dont le temps de coagulation a été normalisé par la transfusion du sang d'un autre hémophile. Il y aurait donc deux types d'hémophilies.

Rosemary Biggs rapporte cette même année le cas de 6 hémophiles porteurs d'une forme inhabituelle de la maladie et décrit alors la « Christmas disease »³³ qui deviendra plus tard l'hémophilie B ou déficit en facteur IX qui touche 15 % des hémophiles.

1.2.3.2. Le facteur IX

Le facteur IX est une sérine protéase de 415 acides aminés synthétisée par le foie (figure 11). C'est un facteur vitamine K dépendant. La vitamine K est nécessaire à la gamma-carboxylation terminale des 12 acides glutamiques du domaine Gla, indispensable à l'activité biologique de la protéine.

Le gène codant pour le facteur IX a été cloné en 1982 par Kurachi *et al*³⁴. Il contient 8 exons, mesure 33,5 kb et se situe sur le bras long du chromosome X (Xq27). Plus de 2100 mutations ont été répertoriées dans le monde. Chaque exon code pour un domaine fonctionnel³⁵:

- L'exon 1 code pour la majorité du peptide signal
- L'exon 2 code pour le pro-peptide (important pour la gamma-carboxylation post traductionnelle des acides glutamiques du domaine Gla) et la majorité du domaine Gla (domaine de liaison aux phospholipides par l'intermédiaire du calcium)
- L'exon 3 code pour le reste du domaine Gla (8 acides aminés)
- Les exons 4 et 5 codent pour 2 domaines EGF-like (un domaine de type B : site de liaison de haute affinité au calcium et un domaine de type A)
- L'exon 6 code pour le domaine d'activation
- Les exons 7 et 8 codent pour le domaine catalytique contenant les structures hautement conservées.

Le codon stop se trouve en 3'.

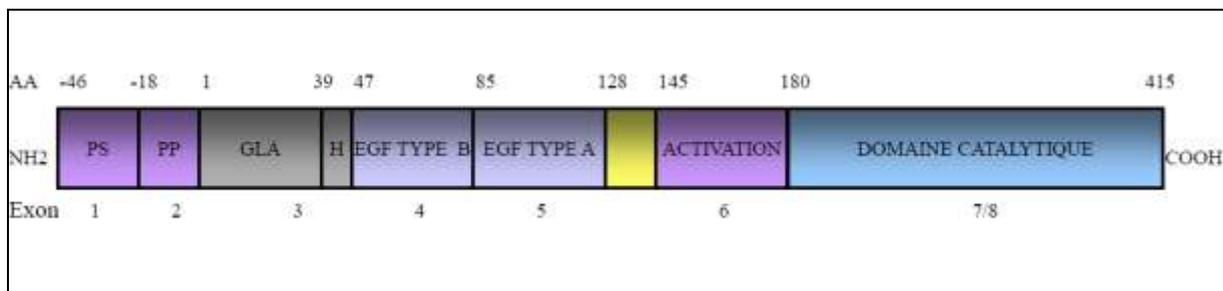


Figure 11 : Structure du FIX

Les nombres associés aux résidus représentent des acides aminés délimitant les domaines.

PS : Peptide Signal ; PP : Pro-Peptide ; H : séquence hydrophobe

D'après Green *et al*.³⁶

1.2.3.3. Diagnostic clinique et transmission

L'hémophilie B est une maladie génétique récessive liée à l'X résultant d'un déficit en une protéine de la coagulation, le facteur IX. Sa prévalence est de 1 / 60000 naissances masculines²⁴. L'âge médian de découverte est de 7,7 mois quelle que soit la sévérité, avec 5,8 mois en cas d'hémophile sévère, 9,0 mois si elle est modérée et 28,6 mois en cas de forme mineure²⁴. Environ 10% des femmes conductrices ont un taux de FIX < 30 %³⁷ avec un taux médian de 60 %, et variant de 5 à 219 %.

L'hémophilie A et l'hémophilie B sont cliniquement indistinguables l'une de l'autre. Le diagnostic doit être confirmé par le dosage spécifique des facteurs de la coagulation. La tendance hémorragique est relative au taux de FIX circulant.

L'hémophilie B est classée en 3 types selon ce taux :

- Hémophilie sévère si $\text{FIX:C} < 1 \%$
- Hémophilie modérée si $1 \% \leq \text{FIX:C} \leq 5 \%$
- Hémophilie mineure si $5 \% < \text{FIX:C} \leq 40 \%$.

Cette classification prédit généralement le risque hémorragique et guide la thérapeutique pour une prise en charge optimale.

Le taux de facteur IX, contrairement au taux de FVIII, ne varie pas significativement avec l'âge excepté dans le cas très particulier de l'hémophilie B Leiden où le taux s'élève à la puberté (mutation dans la séquence promotrice)³⁸.

La symptomatologie clinique est la même que celle de l'hémophilie A (hémarthroses, hématomes musculaires profonds, hémorragies internes, épistaxis, hématuries, gingivorragies, ménorragies, saignements prolongés aux petites coupures). Les saignements apparaissent de manière spontanée ou après des traumatismes minimes en cas d'hémophilie sévère, et pour de grands traumatismes ou post chirurgicaux dans les cas plus modérés.

1.2.3.4. Diagnostic biologique

1.2.3.4.1. Généralités

En plus de l'histoire clinique et de l'hérédité, l'hémophilie B requiert des méthodes de dépistage efficaces et des tests de confirmation.

Devant toute suspicion de pathologie hémorragique, un dépistage est nécessaire. Il repose en majeure partie sur les tests de coagulation de base que sont le TP et le TCA ainsi que la numération plaquettaire. Le TP et la numération plaquettaire sont normaux alors que le TCA est allongé notamment dans les cas d'hémophilies sévères et modérées. Dans l'hémophilie mineure, il se peut que le TCA reste normal. En effet, l'activateur utilisé par les laboratoires n'est pas toujours assez sensible au déficit.

La confirmation du déficit en FIX se fait par le dosage de l'activité du FIX (FIX:C). La standardisation de ce dosage a présenté moins de problèmes que celui du FVIII du fait de l'existence d'une seule méthode de dosage : la méthode chronométrique en un temps, utilisée à la fois en routine sur le plasma et sur les concentrés³¹.

La normale du FIX:C est de 50 à 200 %.

1.2.3.4.2. Principes de dosage

Le test est basé sur la capacité du plasma du patient à raccourcir le TCA d'un plasma déficient en FIX (plasma issu d'un patient hémophile sévère ou artificiellement déplété) en présence de l'activateur, de phospholipides et de calcium qui déclenche la réaction. La correction du TCA est proportionnelle au FIX:C du patient. Trois dilutions d'un plasma standard de référence

(calibrateur) sont passées en parallèle des trois dilutions de l'échantillon patient pour ainsi établir une droite d'étalonnage et calculer le taux de FIX:C.

1.2.4. Les thrombopathies

1.2.4.1. Généralités

Les thrombopathies sont un groupe hétérogène de pathologies aussi bien dans leurs causes que dans leurs conséquences fonctionnelles et cliniques. On retrouve ainsi des déficits quantitatifs et/ou qualitatifs des organelles plaquettaires (récepteurs, voies de signalisation, granulations, protéines du cytosquelette, fonctions pro-coagulantes) ³⁹.

Elles se manifestent principalement par des saignements cutanéomuqueux à type d'ecchymoses faciles et nombreuses, d'hématomes, d'épistaxis, de ménorragies ou de gingivorragies. Du fait du caractère peu symptomatique, le diagnostic n'est pas souvent porté dans l'enfance mais lors de saignements post-opératoires (chirurgie, extraction dentaire, accouchement). Quelques thrombopathies de symptomatologie plus bruyante vont faire l'objet d'un diagnostic plus précoce telles que le syndrome de Bernard et Soulier ou la thrombasthénie de Glanzmann. Mais fort heureusement ces dernières sont plus rares.

La prévalence des thrombopathies n'a pas réellement été déterminée en raison du sous-diagnostic de ces pathologies. La plupart de ces troubles plaquettaires n'a ainsi été décrite que chez un petit nombre de patients. Cependant, dans certains pays où la consanguinité est forte, la fréquence des thrombopathies peut être plus importante.

Tous les modes de transmission sont retrouvés :

- Autosomique récessif (syndrome de Bernard et Soulier, thrombasthénie de Glanzmann, syndrome de Scott, syndrome des plaquettes grises)
- Autosomique dominant (thrombopathies liées au MYH9, déficits de sécrétion des granules denses)
- Lié à l'X (syndrome de Wiskott-Aldrich).

Beaucoup de pathologies sont encore de causes génétiques inconnues.

Le diagnostic biologique n'est pas encore standardisé mais est important pour déterminer si le défaut provient d'un problème intrinsèque aux plaquettes ou non. Il repose sur une combinaison de méthodes : étude des fonctions plaquettaire par test d'agrégation plaquettaire, évaluation morphologique des plaquettes (frottis ou microscopie électronique) et cytométrie en flux.

1.2.4.2. La plaquette

La plaquette sanguine est un élément discoïde anucléé, provenant de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes et dont la durée de vie est de 7 à 10 jours. La numération plaquettaire normale est de 150 000 à 400 000/mm³. Sa principale fonction est d'être le premier rempart lors d'une effraction vasculaire.

La plaquette va être étudiée sous 3 aspects ⁴⁰ :

- **Morphologie de la plaquette**
Sur un frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa, elle apparaît comme un élément de 2-3 µm de diamètre, arrondi ou ovalaire, au cytoplasme clair et contenant des granulations azurophiles regroupées en position centrale. En microscopie électronique, elle apparaît discoïde, émettant des prolongements (pseudopodes) et contenant des granulations, des systèmes canaliculaires, des tubules, des lysosomes et des mitochondries.
- **Structure de la plaquette**
Le cytosquelette regroupe un faisceau de 8 à 24 microtubules en périphérie permettant la forme discoïde de la plaquette, un réseau de microfilaments d'actine intervenant dans la contraction (sphérisation), la dégranulation et la redistribution des glycoprotéines plaquettaires lors de l'activation, et des filaments intermédiaires de vimentine.
La membrane présente une structure trilaminaire classique avec deux feuillets lipidiques (externe et interne) et une couche riche en glycoprotéines. Les lipides membranaires sont essentiellement des phospholipides tels que la phosphatidylcholine et la sphingomyéline au niveau du feuillet externe et la phosphatidylsérine, le phosphatidylinositol et la phosphatidyléthanolamine au niveau du feuillet interne. Les charges négatives du feuillet interne vont au cours de l'activation plaquettaire migrer vers le feuillet externe et ainsi promouvoir la coagulation. Les glycoprotéines (tableau 4) ont les fonctions les plus importantes et permettent l'adhésion des plaquettes à la matrice plaquettaire (GPIb-IX-V, GPIa, GPIIa-Ic, GPIIa-Id, GPIV) ou interviennent lors de l'activation pour l'agrégation des plaquettes entre elles (GPIIb-IIIa).

Protéine	Ligands
GPIa (CD49b)	Collagène
GPVI	Collagène
GPIV (CD36)	Collagène et Thrombospondine
GPIIa-Ic (CD49e)	Fibronectine
GPIIa-Id (CD49f)	Laminine
GPIIb-IIIa (CD41+CD61 = CD41b)	Fibrinogène , VWF, Fibronectine, Thrombospondine
GPIb-IX-V (CD42)	VWF , Thrombine (GPIb)
Facteur 3 plaquettaire	Facteurs de la coagulation (FX, FII)
PAR (récepteur couplé à la protéine G)	Thrombine
P2 (récepteur couplé à la protéine G)	ADP

Tableau 4 : Principales protéines de la membrane plaquettaire.

La plaquette contient plusieurs types de granules. Les granules α (8-10 par plaquettes) prédominent. Elles contiennent les principales protéines libérées lors de l'activation plaquettaire comme la β thromboglobuline, le facteur 4 plaquettaire (PF4), le VWF, le fibrinogène, la thrombospondine, le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ou le TGF- β (Transforming Growth Factor). La membrane des granules α contient également de nombreuses molécules telles que la GPIIb-IIIa, la GMP-33 et la P-sélectine qui vont être externalisées lors de l'activation. Les granules denses ou δ (4-5 par plaquettes) contiennent quant à elles l'ATP, l'ADP, le calcium et la sérotonine nécessaire à la polymérisation de l'actine et à l'activation de

la coagulation. C'est la présence de calcium dans les granules denses qui permet de les distinguer des granules α en microscopie électronique. Les lysosomes contiennent des enzymes et protéines nécessaires à l'initiation de la fibrinolyse. Les micropéroxyosomes contiennent la catalase.

- Fonctions de la plaquette

La plaquette joue un rôle majeur dans l'hémostase primaire³⁹. La plaquette va par l'intermédiaire de sa GPIb-IX-V membranaire se lier au VWF exposé au niveau du sous-endothélium vasculaire. Cette adhésion est rapidement suivie de l'activation et l'agrégation plaquettaire médiées par le fibrinogène et d'autres ligands tels que la GPIIb-IIIa. Les plaquettes recrutées subissent une activation et libèrent le contenu des granules dont l'ADP et la sérotonine. Cette augmentation locale de ces agonistes potentialise alors le recrutement des plaquettes de manière exponentielle et leur activation. Ces plaquettes subissent un changement conformationnel qui aboutit à la sécrétion de thromboxane A2 et à une redistribution des phospholipides membranaires indispensable à la coagulation et à la génération de thrombine. Les signaux de transduction qui suivent la stimulation plaquettaire par ces agonistes sont complexes et influencent la production ou le relargage de messagers intracellulaires importants pour l'activation de la plaquette (libération de calcium, d'acide arachidonique, hydrolyse du phosphoinositide par la phospholipase C, diminution de la concentration d'AMPc).

La plaquette joue également un rôle plus limité dans la fibrinolyse et l'inflammation (sécrétion de facteurs de perméabilité vasculaire, chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, synthèse de prostaglandines).

1.2.4.3. Diagnostic biologique

Quand l'histoire familiale et personnelle est en faveur d'une thrombopathie, il convient de procéder à une série d'examens. A cause d'une grande hétérogénéité des troubles plaquettaires, le diagnostic biologique requiert de multiples et complexes investigations. Les thrombopathies constitutionnelles sont rares, les thrombopathies acquises sont beaucoup plus fréquentes surtout les origines médicamenteuses.

En premier intention est réalisé un bilan de dépistage des troubles hémorragiques avec une numération plaquettaire, un TP, un TCA et un fibrinogène⁴¹. Le bilan de coagulation est le plus souvent normal et sert ainsi à éliminer une pathologie de la coagulation ou de l'hémostase primaire autre qu'une thrombopathie. La numération plaquettaire retrouve le plus souvent une thrombopénie, mineure ou sévère selon la thrombopathie en cause. Devant toute thrombopénie, il convient de réaliser un étalement sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa afin d'étudier la morphologie des plaquettes (taille, granulations) et des leucocytes (inclusions leucocytaires) typiques de certaines thrombopathies⁴².

Un temps de saignement ou la mesure du temps d'occlusion plaquettaire sur automate PFA-100® peuvent également être proposés en dépistage, mais ils n'ont pas la sensibilité adéquate pour exclure une thrombopathie⁴³. En particulier, les résultats du PFA-100® ont une sensibilité 24 % en tant que test de dépistage et leurs valeurs varient en fonction de la sévérité du trouble plaquettaire (tableau 5). Des temps très allongés sont retrouvés dans les thrombopathies sévères types thrombasthénie de Glanzmann ou syndrome de Bernard et Soulier. En revanche, des troubles plus communs tels que les déficits en granules denses ou les défauts de sécrétion peuvent ne pas allonger les temps d'occlusion. Dans ce dernier cas, le

PFA-EPI est plus sensible que le PFA-ADP qui est le plus souvent normal. Un PFA allongé ne permet pas de faire le diagnostic mais oriente vers une pathologie de l'hémostase primaire.

Pathologie	PFA EPI	PFA ADP	Nombre de sujets étudiés
Thrombasthénie de Glanzmann	Allongé	Allongé	23
Syndrome de Bernard et Soulier	Allongé	Allongé	8
Pseudo Willebrand	Allongé	Allongé	3
Syndrome des plaquettes grises	Allongé	Allongé	3
Déficit en granules denses	Normal ou allongé	Normal ou allongé	30
Syndrome d'Hermansky-Pudlak	Normal ou allongé	Normal ou allongé	44
Syndrome de Wiskott-Aldrich	Normal ou allongé	Normal ou allongé	5
Pathologies liées au MYH9	Normal	Normal ou allongé	5
Syndrome de Scott	Normal	Normal	1

Tableau 5 : PFA en fonction du trouble plaquettaire ⁴³.

Quand la suspicion de thrombopathie est forte, d'autres examens complémentaires sont nécessaires :

- Agrégation plaquettaire (tableau 6)
Avant de s'engager dans cette étude, il faut s'assurer de l'absence de prise médicamenteuse susceptible d'induire des anomalies de l'agrégation plaquettaire (acide acétylsalicylique, AINS, clopidogrel, corticostéroïdes, ...). Des techniques photométriques mesurent l'agrégation d'un plasma riche en plaquettes (PRP) ajusté à 300 000 plaquettes par mm³ sous l'effet de différents inducteurs (collagène, acide arachidonique, épinéphrine, ristocétine, ADP, adrénaline). Le 100% d'agrégation correspond à la transmission optique du plasma pauvre en plaquettes (PPP). Le PRP est placé dans un tube en verre sous agitation constante. Les modifications de transmission lumineuse induites par l'agrégation plaquettaire sous l'effet des inducteurs sont enregistrées en continu.

Syndrome	ADP	Collagène	Acide Arachidonique	Ristocétine	Adrénaline
Thrombasthénie de Glanzmann	Nulle (ou diminuée)	Nulle (ou diminuée)	Nulle (ou diminuée)	(Normale ou diminuée)	Nulle (ou diminuée)
Syndrome de Bernard et Soulier	Normale	Normale	Normale	Nulle (ou diminuée)	Normale
Syndrome de May-Hegglin	Normale (ou diminuée)	Normale	Normale	Normale	Normale
Maladie du pool vide	(Normale ou diminuée)	(Nulle ou diminuée)	Normale ou diminuée	Normale ou diminuée	Normale ou diminuée
Déficit en granules α	Normale (ou diminuée)	Diminuée	Normale	Normale	Normale ou diminuée
Pseudo Willebrand	Normale	Normale	Normale	Augmentée	Normale

Tableau 6 : Agrégation plaquettaire en fonction du trouble plaquettaire.

Un exemple de tracé normal est présenté dans les figures 12 et 13 ci-dessous.

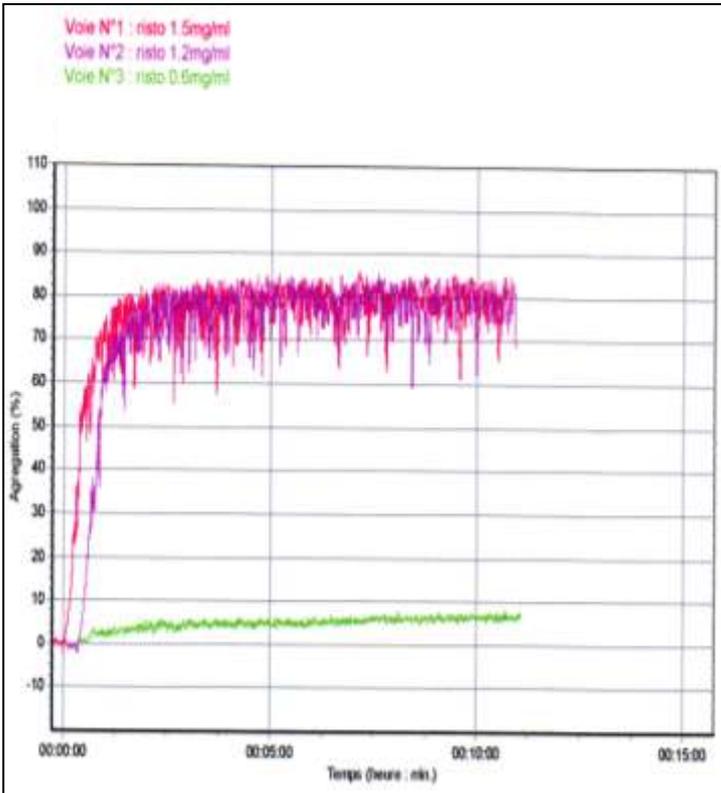


Figure 12 : Agrégation à la ristocétine normale.

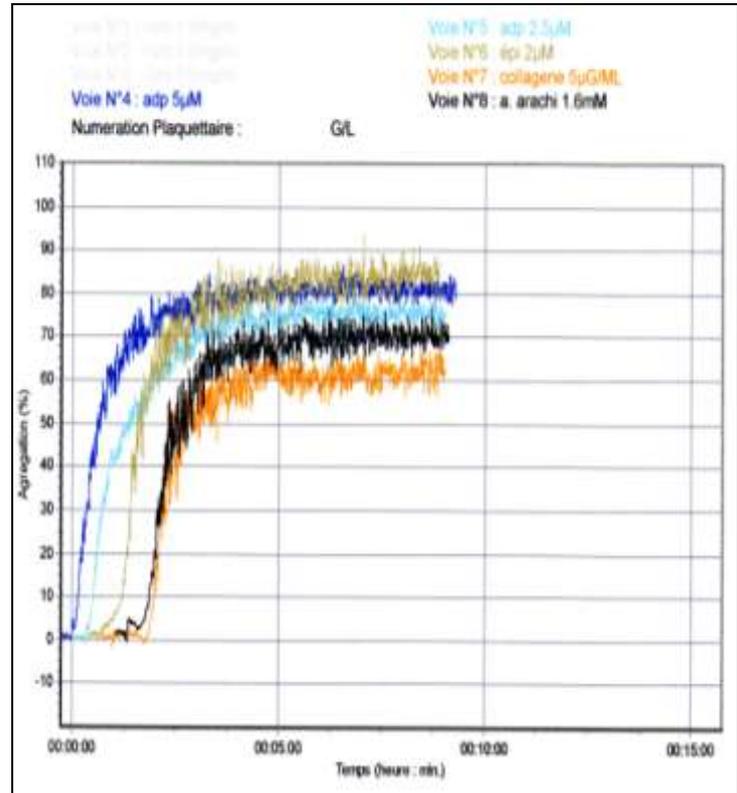


Figure 13 : Agrégation avec l'ADP, l'épinéphrine, le collagène et l'acide arachidonique normale.

- Cytométrie en flux
Cette méthode utilise des anticorps monoclonaux permettant l'étude qualitative et quantitative des récepteurs plaquettaires principaux notamment la GPIIb-IIIa (CD41), la GPIb-IX-V (CD42), la GPIa-IIa (CD49b-CD29) et la GPIIIa (CD61). On peut ainsi diagnostiquer un syndrome de Bernard et Soulier ou une thrombasthénie de Glanzmann mais également un déficit en granules α (CD62) et granules δ (CD63) ⁴¹.
- Microscopie électronique
Elle permet de localiser et de quantifier les granules α et δ au sein des granulations plaquettaires.
- Consommation de la prothrombine

1.2.4.4. Classification et manifestations cliniques

Le classement des thrombopathies repose sur l'altération des fonctions ou de la structure des plaquettes (figure 14).

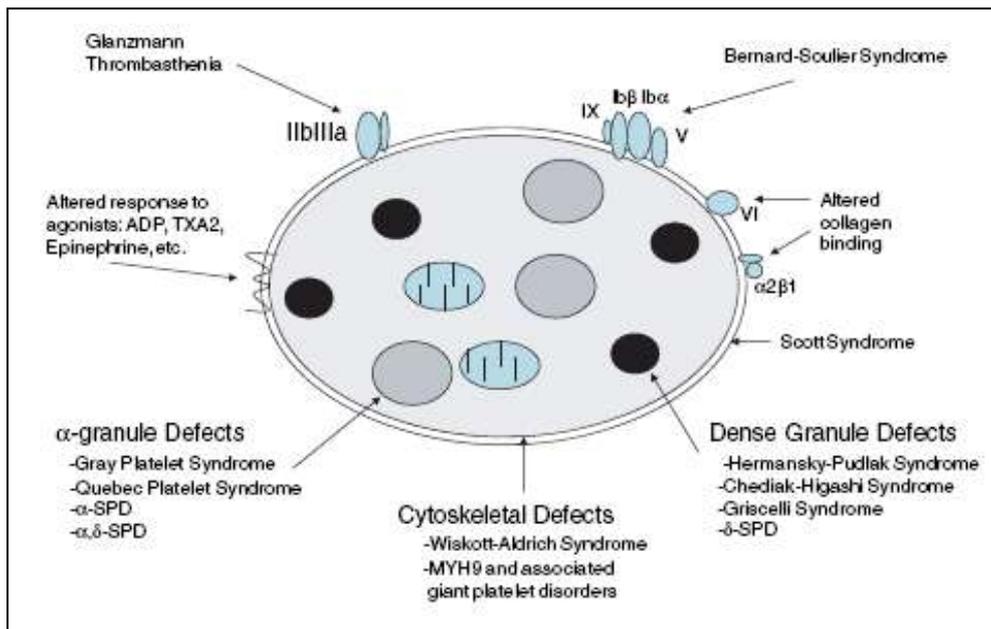


Figure 14 : Principales pathologies de la plaquette d'après Simon *et al*⁴⁴.

Il peut s'agir d'un défaut de l'adhésion plaquettaire :

- **Syndrome de Bernard et Soulier**
 Il s'agit d'une maladie autosomique récessive ; sa prévalence est de 1/1 000 000. Il a été initialement décrit en 1948. Il résulte d'un défaut quantitatif (taux normal de 25 000 copies par plaquette) ou qualitatif de la GP Ib-IX-V⁴⁴. La plaquette ne peut donc pas se lier au VWF lors de la première étape de l'hémostase primaire. Cliniquement, on retrouve le plus souvent un purpura, des épistaxis ou des gingivorragies. En grandissant, peuvent s'ajouter des ménorragies, des saignements gastro-intestinaux ou urinaires. L'âge de diagnostic dépend de la sévérité de la maladie. Le diagnostic est porté sur une histoire clinique personnelle et familiale évocatrice, notamment la notion de consanguinité et sur des examens de laboratoire. Deux types de syndrome de Bernard et Soulier sont décrits. Dans le type 1, on retrouve une thrombopénie modérée à sévère, des plaquettes géantes sur le frottis (11-16 μm^3 , diamètre 4-10 μm), un PFA allongé, une absence d'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine et une agrégation diminuée en présence de thrombine à faible dose. La cytométrie en flux permet de caractériser la maladie en démontrant le déficit en CD42a-d. Dans le type 2, les patients peuvent avoir une numération et une morphologie plaquettaire normales. Il correspond à un déficit qualitatif de la GPIb qui ne peut lier correctement le VWF.
- **Pseudo-Willebrand**
 Les plaquettes sont caractérisées par un gain de fonction avec une liaison spontanée des plaquettes au VWF plasmatique du fait d'une augmentation de l'affinité de récepteur GPIb α à son ligand⁴⁵. Biologiquement on retrouve une agrégation plaquettaire à de très basses concentrations de ristocétine (< 0,5 mg/ml), une thrombopénie modérée du fait d'un turn-over plaquettaire plus important et des plaquettes de taille augmentée sur l'étalement.

Il peut s'agir d'un défaut de l'agrégation plaquettaire . C'est le cas de la Thrombasthénie de Glanzmann découverte en 1918. C'est une pathologie rare, autosomique récessive, caractérisée par une anomalie de formation du thrombus en raison d'un défaut quantitatif ou qualitatif de la GPIIb-IIIa (récepteur plaquettaire du fibrinogène) responsable d'un défaut de liaison des plaquettes entre elles ⁴⁴. On retrouve une incidence élevée de consanguinité. Trois types sont décrits selon le niveau d'expression de la glycoprotéine. Le type 1 est un déficit sévère (homozygote) en GPIIb-IIIa < 5 %, le type 2 est un déficit modéré entre 5 et 20 % et le type 3 (variant) est un déficit qualitatif avec des taux sub-normaux. Cliniquement, les manifestations hémorragiques sont fonction du taux de base. Les troubles commencent habituellement dans l'enfance, avec des épistaxis, des saignements buccaux ou encore un purpura. Les ménarches sont habituellement associées à des ménorragies pouvant requérir un soutien transfusionnel. La fréquence et la sévérité des symptômes tendent à diminuer avec l'âge. Le diagnostic repose en partie sur l'histoire personnelle et familiale du patient mais également sur des tests biologiques. Ces patients ont une numération plaquettaire le plus souvent normale, de morphologie banale, un PFA allongé et une agrégation plaquettaire nulle en présence de tous les inducteurs sauf la ristocétine. Le diagnostic est alors confirmé par la cytométrie en flux qui montre un taux nul ou diminué de CD41 (GPIIb) et CD61 (GPIIIa). Les personnes hétérozygotes pour le type 1 sont asymptomatiques mais possèdent approximativement la moitié de GPIIb-IIIa sur leur membrane plaquettaire.

Il peut s'agir d'un défaut de sécrétion des granules :

- Déficit en granules α
 - Maladie des plaquettes grises
Elle a été décrite pour la première fois en 1971 par Raccuglia. C'est une maladie rare (100 cas dans le monde), le plus souvent autosomique récessive, causée par un déficit quantitatif et qualitatif des granules α ⁴⁴. Les protéines de ces granules sont normalement synthétisées mais ne peuvent être stockées. Cela aboutit par exemple à des taux effondrés de PF4 et de β thromboglobuline dans les plaquettes mais normaux dans le plasma. Le PDGF, libéré de manière excessive dans la moelle est à l'origine dans certains cas d'une myélofibrose ⁴⁵. Le stockage de protéines exogènes telles que le fibrinogène, le facteur V ou encore l'albumine ne peut se faire et est à l'origine d'un défaut de l'interaction plaquettaire et de la génération de thrombine. Cliniquement, la maladie peut débuter dès l'enfance avec des saignements cutanéomuqueux d'intensité variable de mineure à modérée. Les hémorragies spontanées sont rares. Le diagnostic est posé sur une thrombopénie modérée à grandes plaquettes sans granulations visibles. L'agrégation plaquettaire est diminuée en présence de thrombine (moins fréquemment en présence d'ADP, épinéphrine et collagène). La sécrétion de sérotonine est diminuée. La microscopie électronique montre une absence de granules α .

- Plaquettes de type Québec
C'est une maladie autosomique dominante caractérisée par une thrombopénie modérée, un défaut d'agrégation plaquettaire à l'épinéphrine et un déficit en multimérisine responsable d'un défaut plaquettaire en facteur V et souvent d'un déficit modéré en facteur V plasmatique ⁴¹. Cliniquement, on retrouve des saignements sévères post traumatiques, peu répondeurs aux transfusions plaquettaires.
- Syndrome de Jacobsen et Paris-Trousseau
C'est un défaut de libération du contenu des granules α après activation par la thrombine. Il associe une thrombopénie, des plaquettes contenant quelques granulations de taille augmentée et des antécédents hémorragiques.
- Déficit en granules denses δ ou maladie du pool vide
Initialement décrite en 1972, c'est une maladie autosomique dominante qui consiste en un déficit en ADP, ATP et sérotonine et donc un défaut de l'agrégation plaquettaire ⁴⁴. La concentration en ADP est corrélée au temps de saignement. Cliniquement peu inquiétante, la maladie passe le plus souvent inaperçue (saignements cutanéomuqueux, saignements post-opératoires). Le plus souvent, il n'y a pas de thrombopénie et les plaquettes sont de morphologie normale sur le frottis sanguin. Le diagnostic est fait grâce à la microscopie électronique ou le test à la mépacrine (composé fluorescent incorporé par les granules δ) qui prouvent le déficit en granules denses. L'agrégation plaquettaire montre une absence de deuxième vague avec l'épinéphrine, l'ADP et la thrombine et une agrégation nulle en présence de collagène. Le taux d'ADP intra-plaquettaire est diminué. Cette thrombopathie peut être associée à d'autres symptômes tels qu'un albinisme oculo-cutané, une fibrose pulmonaire ou un déficit en lysosomes dans le syndrome d'Hermansky-Pudlak, ou un albinisme oculo-cutané, un déficit immunitaire et des troubles neurologiques dans le syndrome de Chediak-Higashi. Il existe également le syndrome de Griscelli regroupant une thrombopathie, un albinisme, des troubles neurologiques, un déficit immunitaire sévère et une hémophagocytose.
- Déficit combiné en granules α et δ
Le déficit en granules denses est toujours important alors que le déficit en granules α varie. Le diagnostic est principalement posé par la microscopie électronique, l'agrégation plaquettaire manquant nettement de spécificité.

Il peut s'agir d'une anomalie des fonctions pro-coagulantes comme dans le Syndrome de Scott ³⁹. Il est du à un défaut d'externalisation des phospholipides notamment la phosphatidylsérine au niveau de la membrane plaquettaire à l'origine d'un déficit d'activation de la thrombine, les facteurs Va et Xa ne pouvant correctement se lier. Cela suffit à induire un syndrome hémorragique. Biologiquement, la numération, la morphologie plaquettaire, le PFA et l'agrégation plaquettaire sont normaux. Seule la consommation de prothrombine est diminuée.

Enfin, il peut s'agir d'une anomalie du cytosquelette :

- **Syndrome de Wiskott-Aldrich**
Maladie liée à l'X (gène WAS de 12 exons), elle combine une thrombopénie à petites plaquettes, un eczéma, un déficit immunitaire à l'origine de nombreuses infections et un risque accru de malignité et de dysimmunité⁴⁵. Une forme modérée excluant le déficit immunitaire est connue sous le nom de thrombopénie héréditaire liée à l'X. Les plaquettes agrègent anormalement et possèdent un nombre limité de granules, les lymphocytes T sont également touchés.
- **Anomalies du MYH9**
Ce groupe concerne les affections liées à une mutation du gène MYH9 qui code pour la chaîne lourde IIA de la myosine non musculaire⁴⁵. Il existe de nombreux phénotypes de la maladie incluant une macro-thrombopénie, des inclusions cytoplasmiques (corps de Döhle-like), des néphrites, des surdités ou encore des cataractes. Le diagnostic biologique utilise l'immunofluorescence afin de mettre en évidence cette anomalie. La principale pathologie est la maladie de May-Hegglin à transmission autosomique dominante. La découverte est le plus souvent tardive du fait du caractère peu symptomatique avec parfois des saignements modérés, pouvant se prolonger après chirurgie. Les autres pathologies sont le syndrome de Sébastian, le syndrome de Fechtner et le syndrome d'Epstein.

Les principales caractéristiques des thrombopathies sont résumées dans le tableau 7.

Syndrome		Gène	Mode de transmission	Phénotype	Thrombopénie	
Déficit de sécrétion	Déficit en granules α	Syndrome des plaquettes grises (α -SPD)	inconnu	AR (le plus souvent)	Plaquettes de grande taille, grises, sans granules α Dysfonction plaquettaire Myélofibrose Déficit en granules α en ME	Légère à modérée
		Syndrome des plaquettes Québec	PLAU 10q22	AD	Dégradation des protéines des granules α Ultrastructure des granules α normale Agrégation plaquettaire à l'épinéphrine anormale	Modérée
	Déficit en granules denses	δ -SPD	inconnu	AD	Diminution de la 2e vague d'agrégation en ADP Déficit en granules δ en ME	Absence
		Syndrome de Chediak-Higashi	LYST (CHS1) 1q42, 1q42,2	AR	Déficit immunitaire sévère Anomalies neurologiques progressives, albinisme oculo-cutané, organomégalie Larges inclusions plaquettaires	Absence
		Syndrome de Hermansky-Pudlak	HPS1, HPS3-8, AP3B1 (HPS2)	AR	Albinisme, fibrose pulmonaire, colite granulomateuse Déficit en granules δ en ME	Absence
		Syndrome de Griscelli	Myosine Va, Rab 27a, mélanophiline	AR	Albinisme partiel, cheveux argentés Anomalies neurologiques, déficits immunitaires sévères Hémophagocytose Déficit en granules δ en ME	Absence
	$\alpha\delta$ -SPD				Anomalies de l'agrégation plaquettaire Déficit en granules α et δ en ME	Absence à mineure

Tableau 7 partie 1 : Thrombopathies : principales caractéristiques.

AR : Autosomique Récessif ; AD : Autosomique Dominant ; SPD : Storage Pool Disease (trouble de stockage) ; ME : Microscopie électronique

Syndrome		Gène	Mode de transmission	Phénotype	Thrombopénie
Syndrome de Bernard et Soulier		GPIBA, GPIBB, GP9 17p13, 22q11, 3q21	AR	Anomalies de l'adhésion plaquettaire Plaquettes géantes Agrégation anormale à la thrombine Agrégation nulle à la ristocétine Déficit en GPIb-IX-V	Légère à sévère
Pseudo Willebrand		GPIBA, 17p13	AD	Agrégation à la ristocétine faible dose Plaquettes de taille augmentée Gain de fonction de la GPIb-IX-V	Absence à mineure
Thrombasthénie de Glanzmann		ITGA2B, ITGB3 17q21-23	AR	Anomalies de l'agrégation plaquettaire Agrégation nulle ou très faible à l'ADP, au Collagène, à l'acide arachidonique et à l'Epinéphrine Agrégation normale à la ristocétine Plaquettes de morphologie normale Déficit en GPIIb-IIIa	Absence
Anomalie du cytosquelette	<i>Syndrome de Wiskott-Aldrich</i>	WAS Xp11,23-p11,22	lié à l'X	Déficit immunitaire, eczéma, lymphome, infections récurrentes Plaquettes de très petite taille Mauvaise agrégation plaquettaire	Absence à modérée
	<i>Syndrome de May-Hegglin</i>	MYH9 22q12-13	AD	Surdité, glomérulonéphrite, cataracte Inclusions leucocytaires (corps de Döhle) Plaquettes de taille augmentée	Modérée
Syndrome de Scott		ABCA1	AR	Déficit du scrambling plaquettaire Absence de formation de thrombine	Absence

Tableau 7 partie 2 : Thrombopathies : principales caractéristiques.

AR : Autosomique Récessif ; AD : Autosomique Dominant ; SPD : Storage Pool Disease (trouble de stockage) ; ME : Microscopie électronique

1.2.5. Les autres déficits

1.2.5.1. Généralités

Les déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie sont peu fréquents. Leur prévalence varie dans la population générale entre 1 / 500 000 et 1 / 2 000 000⁴⁶. Depuis quelques années, le nombre de patients atteints de ces déficits augmente en Europe du fait notamment de la hausse des mariages consanguins. Cela concerne des facteurs tels que le fibrinogène, la prothrombine, les facteurs V, VII, X, XI, XIII et les déficits combinés. Ce sont toutes des pathologies autosomiques récessives (tableau 8).

Facteur déficient	Prévalence estimée	Chromosome
Fibrinogène	1 / 1 000 000	4
Prothrombine	1 / 2 000 000	11
Facteur V	1 / 1 000 000	1
Facteur VII	1 / 500 000	13
Facteur X	1 / 1 000 000	13
Facteur XI	1 / 1 000 000	4
Facteur XIII	1 / 2 000 000	6 (sous unité A) 1 (sous unité B)
Facteurs V et VIII	1 / 1 000 000	18

Tableau 8 : Caractéristiques générales des déficits autosomiques récessifs en facteurs de la coagulation (taux $\leq 10\%$)⁴⁶.

Leur diagnostic est rarement évoqué devant un tableau hémorragique spontané, retrouvé seulement chez le patient homozygote. Le plus souvent l'anomalie est exprimée de manière hétérozygote et donc peu symptomatique, diagnostiquée de manière fortuite par exemple sur un bilan pré-opératoire ou lors d'une enquête familiale. La gravité des symptômes est liée au facteur en cause et à la sévérité du déficit. L'expression clinique, le déficit moléculaire ainsi que les traitements ne sont pas aussi clairement définis que pour les déficits en facteurs VIII et IX.

1.2.5.2. Diagnostic clinique et biologique

Ci dessous vont être présentées les caractéristiques cliniques et biologiques des déficits en facteurs II, V, VII, X, XI, XIII, en fibrinogène et le déficit combiné en facteurs V et VIII.

Chaque déficit en facteur est de deux types :

- Type I ou déficit quantitatif
La concentration en facteur de la coagulation est abaissée au même titre que son activité.
- Type II ou déficit qualitatif
La concentration du facteur en question est normale (dosage antigénique) mais son activité fonctionnelle est nulle ou abaissée.

Le plus souvent, les manifestations cliniques sont identiques quel que soit le type de déficit mis à part le déficit en fibrinogène. En effet, on retrouve surtout une tendance aux saignements en cas d'afibrinogénémie (type I) et peu en cas de dysfibrinogénémie (type II).

Etant des maladies autosomiques récessives, seuls les patients homozygotes ou doubles hétérozygotes sont symptomatiques.

Le principal symptôme est le saignement excessif après une chirurgie ou une extraction dentaire, les saignements muqueux (épistaxis et ménorragies) sont également très fréquents. Cependant, le spectre hémorragique est manifestement moins fréquent et moins sévère que chez les hémophiles⁴⁷ comme le montre la figure 15.

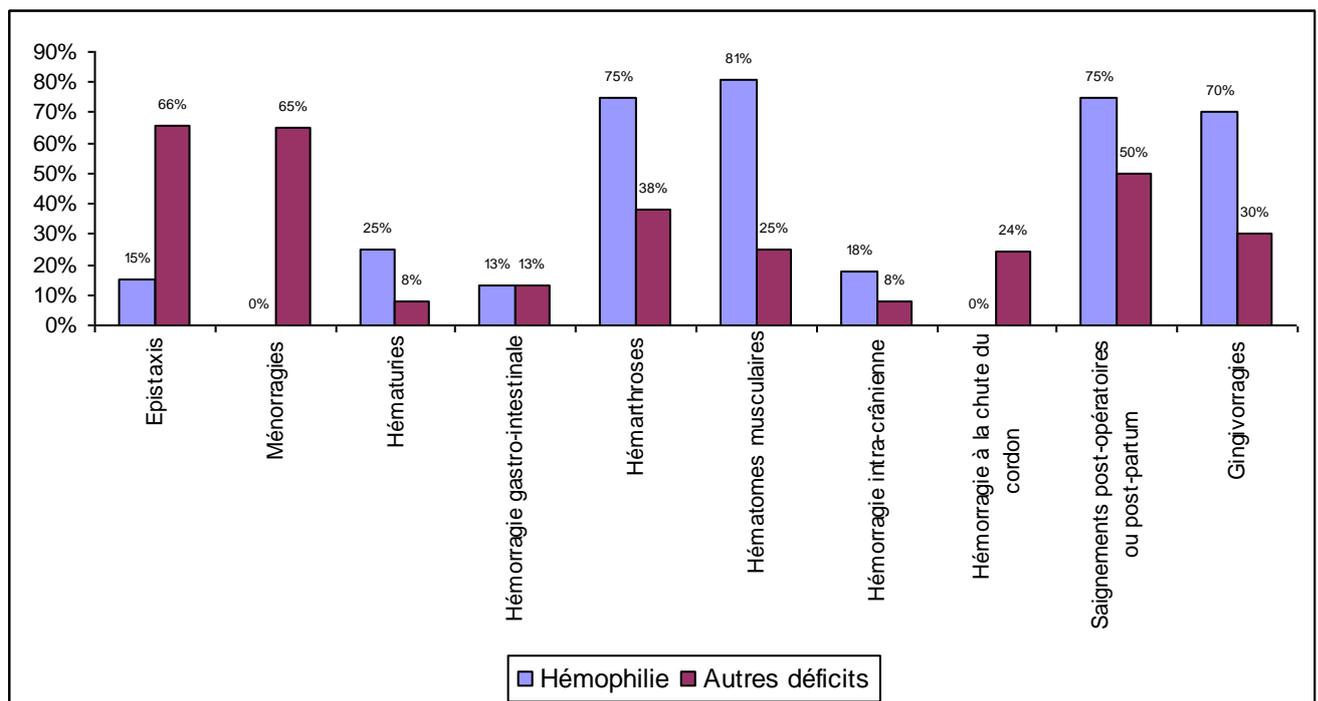


Figure 15: Manifestations hémorragiques dans les déficits en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie A⁴⁷.

Un état des lieux rapide est établi dans le tableau 9.

Facteur déficient	Type	Etat des lieux
Fibrinogène	Afibrinogénémie (type I)	Pathologie exceptionnelle Atteint le sujet homozygote
	Dysfibrinogénémie (type II)	Découvert en 1958 par Imperato et Dettori Plus fréquent que le type I Découverte fortuite (50% des cas) Le plus souvent asymptomatique
Prothrombine	Hypoprothrombinémie (type I) Dysprothrombinémie (type II)	Sept mutations connues Déficits sévères chez les homozygotes et doubles hétérozygotes Un taux nul est léthal
Facteur V	Types I et II	75% des déficits en facteur V sont de type I La tendance hémorragique dépend surtout du V plaquettaire indépendant du V plasmatique
Facteur VII	Types I et II	Le type I est le plus fréquent Les manifestations ne sont pas corrélées au taux de facteur VII et varient selon les familles
Facteur X	Types I et II	Le type II est le plus fréquent Grande hétérogénéité clinique (corrélée au taux résiduel), et génétique Un déficit acquis isolé peut compliquer ou révéler une amylose primitive
Facteur XI	Types II et III	Décrit en 1958 par Rosenthal Fréquence de 9% dans la population juive ashkénaze Les manifestations ne sont pas corrélées au taux de facteur XI mais dépendent du génotype (II>III)
Facteur XIII	Type I	Le facteur XIII est un tétramère formé de 2 sous-unités α (activité) et 2 sous-unités β (protéine porteuse) Les anomalies touchent exceptionnellement la sous-unité β Manifestations cliniques retardées
Facteurs V et VIII	Type I	Conséquence d'une seule anomalie génique au niveau de ERGIC-53 sur le chromosome 18 Taux des facteurs entre 5 et 20%

Tableau 9 : Etat des lieux des déficits en facteurs de la coagulation autres que les facteurs VIII et IX⁴⁸.

Les principales caractéristiques cliniques de ces déficits sont décrites dans le tableau 10 et reportées en annexes 1 à 8.

Facteur déficient	Type	Age au diagnostic	Symptômes fréquents
Fibrinogène	Afibrinogénémie (type I)	Période néonatale	Hémorragie à la chute du cordon Hémarthroses Saignements muqueux Fausses couches à répétition Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement)
	Dysfibrinogénémie (type II)		Saignements muqueux Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement) Rares thromboses artérielles ou veineuses Anomalie de la cicatrisation
Prothrombine	Hypoprothrombinémie (type I) Dysprothrombinémie (type II)	Adulte	Hémorragie à la chute du cordon Hémarthroses Saignements muqueux Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement)
Facteur V	Types I et II	Variable	Saignements muqueux Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement)
Facteur VII	Types I et II	Enfance (0-6 ans)	Hémarthroses Hématomes musculaires Saignements muqueux Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement)
Facteur X	Types I et II	Variable	Hémorragie à la chute du cordon Hémarthrose Hématomes musculaires Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement)
Facteur XI	Types II et III	Variable	Saignements post traumatiques Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement)
Facteur XIII	Type I	Période néonatale	Hémorragie à la chute du cordon Hémorragies intra-crâniennes Hémarthrose Fausses couches à répétition Saignements prolongés aux petites coupures Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement)
Facteurs V et VIII	Type I	Variable	Saignements muqueux Saignements post-opératoires (sans thérapeutiques de remplacement)

Tableau 10 : Principales manifestations cliniques des déficits en facteurs de la coagulation autres que les facteurs VIII et IX^{46,47,49}.

Les principales caractéristiques biologiques sont décrites dans le tableau 11.

Facteur déficient	Type	Diagnostic biologique	Taux de sécurité
Fibrinogène	Afibrinogénémie (type I)	TP, TCA, TT incoagulables normalisés par l'adjonction d'un plasma témoin Fibrinogène indétectable (antigène et activité) Temps de saignement allongé	50 mg/dL
	Dysfibrinogénémie (type II)	Baisse du TP, allongement du TCA Allongement du TT et du Temps de reptilase Fibrinogène antigène normal Fibrinogène activité diminuée	
Prothrombine	Hypoprothrombinémie (type I) Dysprothrombinémie (type II)	Baisse du TP, allongement modéré du TCA et TT normal Dosage de l'activité de la prothrombine (diminué) Dosage immunologique de la prothrombine (normal ou diminué)	20%-30%
Facteur V	Types I et II	Baisse du TP et allongement du TCA normalisés par l'adjonction d'un plasma témoin TT normal Temps de saignement allongé (30% des cas) Dosage chronométrique ou antigénique du facteur V abaissé	15%-20%
Facteur VII	Types I et II	Baisse du TP normalisé par l'adjonction d'un plasma témoin TCA et TT normaux Dosage chronométrique ou antigénique du facteur VII abaissé	15%-20%
Facteur X	Types I et II	Baisse du TP et allongement du TCA normalisés par l'adjonction d'un plasma témoin Dosage chronométrique ou antigénique du facteur X abaissé	15%-20%
Facteur XI	Types II et III	Allongement du TCA normalisé par l'adjonction d'un plasma témoin TP et TT normaux Dosage chronométrique ou antigénique du facteur XI abaissé	15%-20%
Facteur XIII	Type I	TP, TCA et TT normaux Dosage quantitatif de l'activité transamidase du facteur XIII abaissé	2%-5%
Facteurs V et VIII	Type I	Baisse du TP et allongement du TCA normalisés par l'adjonction d'un plasma témoin Dosage chronométrique ou antigénique des facteurs V et VIII abaissé	15%-20%

Tableau 11 : Diagnostic biologique des déficits en facteurs de la coagulation autres que les facteurs VIII et IX⁴⁶⁻⁴⁸

1.3. Score clinique hémorragique

1.3.1. Généralités

Alors que le distinguo entre un trouble hémorragique sévère et un trouble modéré ou mineur est relativement bien défini cliniquement et surtout biologiquement, la nuance entre le sujet normal et le sujet atteint d'un trouble mineur de l'hémostase est beaucoup plus mince. Le diagnostic et l'évaluation d'un trouble mineur de l'hémostase se basent donc sur le recueil des symptômes hémorragiques par un interrogatoire bien conduit et sur une investigation biologique à l'aide de tests dont les sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et valeur prédictive positive ont été bien étudiées. Ce qui n'est pas le cas avec l'interrogatoire du patient.

En effet, deux problèmes se posent: d'une part, aucun symptôme n'est pathognomonique d'une pathologie hémorragique et d'autre part, beaucoup de sujets normaux (sans anomalie connue de l'hémostase) interrogés vont présenter des signes hémorragiques tels qu'une épistaxis ou des gingivorragies lorsqu'on leur demande de répondre par oui ou par non à ces questions⁵⁰. On remarque ainsi que le nombre de symptômes décrits par les personnes interrogées varie selon leur éducation, leurs antécédents familiaux, leur personnalité et le type de recueil de données. Friberg *et al.* a montré dans une étude réalisée en 2005⁵¹ que lorsque que l'on demande à des jeunes filles suédoises de répondre à un auto-questionnaire, 23 % d'entre elles reportent trois symptômes hémorragiques ou plus alors que dans l'étude italienne de Rodeghiero *et al.*⁵², lorsque le questionnaire est mené par un médecin lors d'un interrogatoire bien conduit, seulement 0,46 % des sujets sains interrogés présentent trois symptômes ou plus.

Plusieurs questions se posent alors, le risque hémorragique est-il plus important chez une personne souffrant de troubles mineurs de la coagulation que chez un sujet normal et son risque hémorragique peut-il être prévenu par le diagnostic de la pathologie ? Pour répondre à ces interrogations plusieurs équipes se sont penchées sur l'élaboration de scores ou d'échelles cliniques aidant au diagnostic. En effet, l'utilisation d'outils standardisés pour le recueil des antécédents hémorragiques du patient et une méthode plus quantitative du saignement permet d'approcher le phénotype saigneur ou non saigneur d'un patient porteur d'une pathologie de l'hémostase⁵³.

1.3.2. Auto-questionnaires

Plusieurs questionnaires ont été utilisés pour accéder au phénotype hémorragique de pathologies acquises ou constitutionnelles. Un auto-questionnaire a été utilisé par Wahlberg *et al.*⁵⁰ afin de discriminer la fréquence des symptômes hémorragiques entre une population normale et des sujets souffrants de pathologies diverses telles que la maladie de Willebrand ou des thrombopathies. Il a montré que 63 % des femmes saines et 35 % des hommes sains répondaient « Oui » à la question « Souffrez-vous d'une pathologie hémorragique ? ». En 1991, Nosek-Cenkowska *et al.* ont tenté sans succès de différencier des enfants avec ou sans troubles de l'hémostase à l'aide d'un auto-questionnaire, les sensibilité et spécificité obtenues n'étaient pas satisfaisantes⁵⁴. Sramek *et al.* ont étudié une population consultant dans un centre spécialisé pour troubles hémorragiques et une population consultant en systématique en pré-opératoire. De son étude est ressorti qu'un simple auto-questionnaire

pouvait être suffisant pour dépister les sujets souffrant de troubles de l'hémostase avant une chirurgie mais était insuffisant chez des sujets présentant des troubles hémorragiques ⁵⁵.

1.3.3. Scores et pathologies

Nous ne détaillerons ici volontairement que les scores cliniques qui ont fait l'objet d'études spécifiques dans les pathologies de l'hémostase. En effet, certaines de ces pathologies ont récemment bénéficié d'une approche quantitative grâce à l'élaboration d'un score clinique. L'évaluation de la symptomatologie hémorragique a en effet deux facettes : le recueil des symptômes cliniques et la compilation de ces derniers afin de ne retenir que les plus informatifs pour la sévérité de la maladie sous forme d'un score clinique. Nous allons notamment nous intéresser à ce qui a été fait dans les thrombopathies (plaquettes de type Québec), la maladie de Willebrand de type 1, l'hémophilie, et le Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI).

1.3.3.1. Thrombopathies

Mc Kay *et al.* se sont intéressés à une thrombopathie particulière : les plaquettes de type Québec ⁵⁶. Un auto-questionnaire a été envoyé à 127 familles de thrombopathes, chaque sujet étant classés selon son statut malade/non malade déterminé par la biologie (u-PA et dégradation du fibrinogène). Le questionnaire comprend 46 items à réponse fermée (oui – non - ne sais pas - non applicable), 7 items à choix multiples et 21 items à réponse ouverte. Il a permis la réalisation d'un score clinique avec les items les plus discriminants (maximum de 18). Les sujets affectés présentent un score significativement plus élevé que les sujets sains ($p < 0,001$) et les items les plus discriminants sont les ecchymoses, les hémarthroses, les saignements de plus de 24 heures après extractions dentaires et le retentissement sur la qualité de vie.

1.3.3.2. Maladie de Willebrand de type 1

Rodeghiero *et al.* ont travaillé sur la maladie de Willebrand de type 1 ^{52,57,58,59}. Le diagnostic de VWD1 repose sur la présence de symptômes hémorragiques, d'un taux réduit de VWF dans le plasma et une hérédité autosomique ⁶⁰. Les deux derniers critères sont facilement définissables mais ce n'est pas le cas du premier critère. Une démarche basée sur l'interrogatoire du patient avait été proposée ⁶⁰, mais jamais validée, notamment sa sensibilité et spécificité, du fait de la grande hétérogénéité des signes cliniques d'un patient à l'autre, de la fréquence de ces symptômes chez les sujets sains, et de la difficulté à fixer des critères cliniques objectifs pour le diagnostic de VWD1.

Ils se sont alors fixé deux objectifs ⁵⁷:

- Intégrer leur score clinique (quantitatif et reproductible) comme critère diagnostique de la maladie de Willebrand.
- Aider à définir le profil hémorragique des patients atteints de VWD1 afin d'adapter le traitement hémostatique et d'éviter les sur-traitements.

Une première étape a été de relever et de comparer les symptômes cliniques présentés par les patients et les sujets normaux afin d'avoir une définition clinique plus précise du VWD1 puis de compiler ces symptômes en un score clinique.

Rodeghiero *et al.* ⁵² ont évalué de manière rétrospective les symptômes hémorragiques chez 341 patients (126 porteurs de VWD1 et 215 contrôles) afin de valider les critères cliniques du VWD1. Ils ont utilisé pour cela le questionnaire appelé « Vicenza » (cf. annexe 9) qui reprend le type, la fréquence et la sévérité de chaque item hémorragique: les épistaxis, les ecchymoses ou hématomes sous-cutanés, les saignements prolongés aux petites coupures, les gingivorragies, les saignements gastro-intestinaux, les hémorragies du post-partum, les hémarthroses ou hématomes musculaires, les saignements post-chirurgicaux ou post extraction dentaire et les ménorragies. Ce questionnaire est réalisé par un médecin aguerri à l'interrogatoire. Ils ont montré une différence significative entre les sujets sains et les sujets atteints.

Les symptômes les plus prédictifs de VWD1 étaient les ecchymoses ou hématomes sous-cutanés (likelihood ratio positif (DLR+) à 19,1) et les saignements post-chirurgicaux (DLR+ à 19,1) alors que l'absence de saignements post extractions dentaires rendait le diagnostic peu probable (DLR- à 0,29). Cependant aucun symptôme n'est pathognomonique de la maladie. Cette approche qualitative a montré une bonne sensibilité (80,1 %) avec une spécificité à 91,6 % mais une valeur prédictive positive (VPP) faible à 8,9 %.

Cette approche étant peu satisfaisante, ils ont essayé de se baser sur le nombre de symptômes rapportés et ont montré que seul 1/215 sujet normal présentait plus de deux symptômes contre 21 sur les 42 conducteurs de VWD1 donnant une sensibilité à 50 %, une spécificité à 99,5 % et augmentant la VPP à 52,1 %.

Afin d'augmenter la sensibilité de ces critères, un score clinique a été créé (cf. annexe 10) tenant compte à la fois de la sévérité et du nombre de symptômes.

Ce score a classé les symptômes en :

- Grade 0 : absence complète
- Grade 1 : présence du signe sans facteur de gravité
- Grade 2 : symptôme nécessitant un avis médical spécialisé
- Grade 3 : symptôme nécessitant un geste ou un traitement médical

Un score supérieur à 3 chez l'homme et supérieur à 5 chez la femme (en raison des ménorragies) était considéré comme anormal et donnait une sensibilité à 64,3 % et une spécificité à 99,1 %. En prenant comme seuil un score supérieur à 2 dans les 2 sexes, la sensibilité passe à 78,5 % aux dépens de la spécificité (86,9 %).

La conclusion de ce travail était que ce score clinique dit « Vicenza » était un bon outil dans le diagnostic de la maladie de Willebrand de type 1 et dans l'approche du phénotype hémorragique mais nécessite une étude prospective à plus grande échelle.

L'année suivante, Tosetto *et al.* ⁵⁹ ont donc réalisé une étude prospective multicentrique sur 712 patients provenant de 144 familles de VWD1 classés selon leur statut « affecté », « conducteur » ou « sain ». Le but de cette étude était d'évaluer le profil des manifestations hémorragiques du VWD1 et faire la corrélation entre le score clinique et les tests biologiques. Une fois encore, les ecchymoses et les hématomes ainsi que les saignements prolongés après les coupures apparaissent comme des symptômes associés au VWD1 alors que les gingivorragies, les saignements gastro-intestinaux et du post-partum ont une fréquence identique dans les groupes « sujet affecté » et « sujet conducteur ». Dans le but d'augmenter la sensibilité du score deux grades ont été ajouté (cf. annexe 11):

- Grade -1 : absence de saignement malgré un contexte favorisant
- Grade 4 : saignement dramatique

Ils ont également montré que le score était significativement corrélé à la fois au VWF:Ag, au VWF:RCo et au FVIII:C ($p < 0,001$) ⁵⁹, et au PFA-100[®] ADP ¹⁸.

De plus, chez les sujets-contrôles, le score moyen reste constant tout au long de leur vie alors qu'il continue d'augmenter chez les malades. Cela suggère que le risque hémorragique perdure tout au long de la vie chez un patient atteint de maladie de VWD1. Enfin, cette étude n'a pas mis en évidence de corrélation entre le score clinique et le groupe sanguin.

Kunicki *et al.* ont utilisé une version modifiée du score « 0-3 » afin d'évaluer l'influence de 5 haplotypes de glycoprotéines plaquettaires sur le risque hémorragique du VWD1. Ils ont montré une corrélation non seulement entre le score et le taux de VWF mais également avec différents haplotypes plaquettaires ⁶¹.

Le dernier point sur lequel portait les études était l'évaluation du score clinique en tant qu'indicateur de risque hémorragique. Tosetto *et al.* ⁵⁷ ont évalué l'association entre les hémorragies cutanéomuqueuses spontanées et les saignements post-opératoires ou post-extraction dentaire. Le score a montré une valeur prédictive similaire au taux de VWF pour les saignements après extraction dentaire mais supérieure pour ceux après chirurgie.

Le score clinique est donc un outil prometteur dans la maladie de Willebrand de type 1. Il existe encore quelques limites notamment le fait qu'il soit basé sur un choix empirique de gradation, que la reproductibilité surtout inter-observateur n'a pas été évaluée et qu'il n'a été testé que chez les adultes.

1.3.3.3. Hémophilie

L'expression phénotypique de l'hémophilie n'est pas parfaitement corrélée au FVIII:C et varie selon les études. Certains critères cliniques ont néanmoins été mis en avant tels que le nombre d'hémarthroses par an (corrélé au FVIII:C ⁶²), l'âge du premier symptôme hémorragique ⁶³, le score de sévérité des arthropathies de la WFH (World Federation of Hemophilia), le nombre d'articulations touchées ou le nombre annuel d'utilisation de traitement prophylactique.

Schulman *et al.* ⁶⁴ ont proposé un « Score de Sévérité de l'Hémophilie » ou HSS afin d'évaluer la sévérité du phénotype hémorragique de l'hémophilie. Les patients inclus présentaient un FVIII:C ou un FIX:C entre 0 et 30 %. L'HSS est un score composite, pondéré de coefficients, reprenant l'incidence annuelle d'hémarthroses, le nombre annuel d'injections prophylactiques et le score de sévérité des arthropathies (combinaison de l'évaluation de la douleur et de l'examen physique de chaque articulation avec un maximum de 86 ⁶⁵) sur les 10 années précédentes. L'HSS était plus élevé chez les hémophiles A sévères que chez les hémophiles B sévères et inversement chez les hémophiles modérés, et variait selon le taux de base en facteur. La conclusion de l'étude était que ce score reflétait bien les différents aspects cliniques de l'hémophilie et permettait d'accéder ainsi à la sévérité du phénotype. Il mérite cependant d'être validé à plus grande échelle dans un autre pays où la prise en charge des hémophiles est différente.

Tagliafferi *et al.* ⁶⁶ ont donc appliqué l'HSS aux hémophiles A et B suivis au Centre de Référence de l'Hémophilie de Parme. Soixante-cinq patients aux taux variant entre 0 et 30 % ont été inclus. La population était comparable à ceux de Schulman *et al.* L'âge médian de début de prophylaxie était supérieur (15 ans versus 8 ans). Cela est dû au fait que la prophylaxie n'a été utilisée très largement que plus tardivement en Italie qu'en Europe du Nord ^{67,68}. Le score orthopédique et la consommation annuelle de facteurs étaient moindre

dans cette étude, probablement du au fait du plus faible nombre de patients sous prophylaxie. Le score HSS était moindre chez les hémophiles modérés que dans l'étude de Schulman *et al.* en raison de taux à la limite supérieure. Enfin le score HSS des hémophiles sévères était plus élevé chez les patients qui se traitaient à la demande que ceux sous prophylaxie.

Comme dans la VWD, ce score apparaît donc comme un outil utile à l'accès au phénotype hémorragique des hémophiles adultes par les médecins référents.

1.3.3.4. Thrombopénies et Purpura Thrombopénique Idiopathique

Les saignements au décours de thrombopénies ont déjà été étudiés notamment chez les patients leucémiques ⁶⁹. Une échelle a été établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle est présentée dans le tableau 12.

Grade	Clinique
Grade 0	Absence de saignement
Grade 1	Pétéchies *
Grade 2	Hémorragie modérée cliniquement significative **
Grade 3	Hémorragie abondante et sévère nécessitant une transfusion
Grade 4	Hémorragie fatale, rétinienne ou intra-crânienne ***

Tableau 12 : Echelle de gradation des saignements selon l'OMS

* saignements muqueux, hémorragie rétinienne sans impact sur la vision

** méléna, hématurie, hématurie, hémoptysie

*** hémorragie rétinienne avec perte de l'acuité visuelle, hémorragie intra-crânienne ou toute hémorragie fatale

La sévérité des saignements en cas de PTI est habituellement inversement proportionnelle à la numération plaquettaire. Cependant, quelques patients présentent peu de symptômes hémorragiques malgré une thrombopénie profonde. Afin de définir plus précisément les saignements chez ces patients, des échelles semi-quantitatives ont été élaborées.

En préambule à l'établissement d'un score, Medeiros et Buchanan ⁷⁰ ont effectué une étude rétrospective sur 332 enfants et défini les critères majeurs des hémorragies du PTI, basés sur les sites touchés, les interventions médicales et la variation du taux d'hémoglobine. Ils ont également évalué la réponse au traitement par corticoïdes ou immunoglobulines. Ils ont observé que 17 % des enfants avaient présenté une hémorragie majeure (hémorragie intra-crânienne, grosse hématurie, épistaxis nécessitant une cautérisation ou tout autre saignement avec déglobulisation). Suite à cette étude, Buchanan et Adix ⁷¹ ont publié en 2002 un score basé sur l'examen physique et l'interrogatoire de 54 patients de moins de 18 ans (historique du saignement dans les 24 heures précédentes). Une échelle de 0 à 4 a été utilisée pour caractériser les épistaxis, les saignements oraux et cutanés, alors qu'une échelle de 0 à 5 a servi à définir la sévérité des saignements en globalité (cf. annexe 12). Une importance plus grande a été attribuée aux saignements muqueux par rapport aux saignements cutanés qui sont plus difficilement analysables, le décompte du nombre de pétéchies étant en effet fastidieux. La gestion du PTI se fait en général en fonction de la numération plaquettaire alors que l'administration d'un traitement et la réduction des activités devraient également prendre en compte la sévérité des hémorragies.

Il a été montré une tendance à l'augmentation du score avec la sévérité de la thrombopénie ⁷¹. En effet, 97 % des grades 3 ou 4 des saignements globaux proviennent de patients ayant un taux de plaquettes < 20 000/mm³. Dans 80% des grades 2, 3 et 4, il s'agit de sujets ayant moins de 10 000 plaquettes /mm³. De même, 92% des grades 3 et 4 des hémorragies oro-buccales concernent les mêmes patients. Cependant la plupart des enfants ayant une thrombopénie majeure (< 20 000/mm³) ont des grades < 2.

Ce score est donc un outil potentiellement capable d'être utilisé dans la démarche thérapeutique afin d'éviter les sur-traitements notamment les transfusions de plaquettes.

En 2007 a été publié par Page *et al.* ⁷² un nouveau score hémorragique pour le PTI (appelé IBLS : ITP Bleeding Scale). Une étude sur 65 patients (moyenne d'âge 31,5 ans et numération plaquettaire moyenne de 39 500/mm³) a été conduite afin de valider ce nouvel outil. L'IBLS comprend 11 critères sur 9 localisations potentiellement sources de saignements (localisation cutanée, buccale, gastro-intestinale, gynécologique, urinaire, pulmonaire, intra-crânienne, sous-conjonctivale et épistaxis) cotées de 0 (aucun) à 2 (hémorragie marquée). Le score repose sur un interrogatoire bien conduit et un examen clinique cutané et buccal (cf. annexe 13). A chaque fois, l'épisode le plus sévère est pris en compte. Les grades 1 étaient dans 71 % des cas des saignements cutanés tandis que les grades 2 étaient répartis de manière homogène. Les patients sans manifestations hémorragiques présentaient une numération plaquettaire moyenne de 61 000/mm³ alors que les patients symptomatiques avaient une moyenne de 11 500/mm³. La numération plaquettaire est corrélée significativement au grade pour 5 sites sur 6 (absence de corrélation significative pour les épistaxis). Cependant cette corrélation n'est plus vraie dans les thrombopénies sévères.

De plus, ils ont remarqué que pour un même site anatomique, le grade différait entre l'interrogatoire et l'examen clinique. L'incorporation des deux paramètres dans l'IBLS améliore donc la sensibilité du score qui est un outil utile au diagnostic de sévérité du PTI et un pré-requis au traitement.

1.3.4. Score et pédiatrie

Le recueil des symptômes hémorragiques peut être particulièrement difficile chez l'enfant. D'une part, un enfant sain peut présenter des manifestations telles que des ecchymoses (24 %) ou des épistaxis (39 %), fréquentes dans l'enfance. D'autre part, un enfant atteint de maladie de Willebrand ou de toute autre maladie de l'hémostase peut n'avoir jamais été exposé à des situations à risque telles qu'une chirurgie, une extraction dentaire ou des ménorragies.

Afin d'accéder au phénotype hémorragique chez les enfants, plusieurs études ont été menées notamment dans la maladie de Willebrand et les thrombopathies.

Bowman *et al.* ⁷³ ont créé un questionnaire pédiatrique, le PBQ, adapté du questionnaire publié par Rodeghiero *et al.* ⁵² basé sur l'interrogatoire du patient. Ce questionnaire comprend outre les items initiaux, des symptômes spécifiques de l'enfant entrant dans une catégorie « autres ». Celle-ci comprend les hémorragies à la chute du cordon, les céphalématomes, les saignements post-circoncision, les saignements au point de ponction et les hématuries macroscopiques. La cotation est la même que dans le score original.

Dans la population normale (142 enfants de 6 mois à 18 ans), on retrouve un score moyen de 0,5 (-1,5 à 2,5). Afin d'augmenter la sensibilité, un score ≥ 2 est considéré comme positif. De ce fait, 13 % des sujets normaux présentent un score positif.

La population « malade » comprend des enfants aux antécédents personnels de saignements, aux antécédents familiaux de VWD, ou venant pour un bilan pré-opératoire évocateur de

VWD. Sur 151 enfants, 36 (24 %) ont un score ≥ 2 (VWD confirmée, thrombopathie, hémophilie mineure ou autres). Seul un enfant présentant des critères biologiques de VWD a un score négatif.

La sensibilité, spécificité, VPP et VPN du PBQ sont respectivement de 83 %, 79 %, 14 % et 99 %. La haute VPN montre que le PBQ peut être utilisé pour discriminer les enfants affectés ou non par la maladie.

Aucun des enfants n'a présenté de symptômes entrant dans la catégorie « autres ». Celle-ci n'apporte donc rien, peut-être parce que les pathologies retrouvées étaient très modérées. Ces items peuvent donc être éliminés en cas d'utilisation du questionnaire en routine de première intention comme par exemple lors d'un bilan pré-opératoire. Les auteurs évoquent néanmoins la possibilité qu'ils pourraient être un atout précieux en cas de consultations ciblées⁷⁴.

Enfin, ils ont évalué chaque item individuellement afin de voir lequel était le plus utile au diagnostic de VWD. Une association forte a été retrouvée avec les épistaxis, les ecchymoses et les gingivorragies nécessitant un avis médical, les saignements prolongés aux petites coupures, les saignements gastro-intestinaux et les saignements post extraction dentaire.

En 2010, Biss *et al.*⁷⁴ ont testé le PBQ sur une population d'enfants atteints exclusivement de maladie de Willebrand (type1, 2, 3 et VWD possible). Dans le VWD1, VWD2, VWD3 et le VWD possible, les scores moyens étaient respectivement de 9,0 (2-18), 14,0 (3-17), 12,0 (4-29) et 2,0 (0-15) avec une différence significative entre les sujets normaux et les patients ainsi qu'entre les VWD1 et les VWD possibles. Ces scores sont corrélés à l'âge.

Les symptômes cliniquement significatifs les plus fréquents étaient les saignements post-opératoires et post extraction dentaire ainsi que les ménorragies. Les items spécifiques des enfants tels que les saignements post circoncision, les céphalhématomes, les hématuries et les hémorragies à la chute du cordon étaient cliniquement significatifs dans 32 %, 4 %, 4 % et 3 % des cas respectivement. Le PBQ est donc un outil quantitatif standardisé utile à la quantification de la sévérité de la maladie de Willebrand.

Ce PBQ a également été testé chez 23 enfants souffrant de thrombopathies par Biss *et al.*⁷⁵. La notion de traitement hémostatique systématique préopératoire entre en compte dans le score. Un score ≥ 2 a été retrouvé chez 96 % des enfants avec un score supérieur chez les filles, essentiellement à cause des ménorragies. Les symptômes en faveur d'une dysfonction plaquettaire sont les saignements post-extraction dentaire et post-opératoires, les épistaxis et les saignements prolongés aux coupures. Les symptômes spécifiques aux enfants (catégorie « autres ») sont globalement retrouvés dans 35 % des cas. Malgré une hétérogénéité inter- et intra-groupe, on retrouve les scores les plus élevés dans la thrombasthénie de Glanzman et les plus faibles dans les anomalies du MYH-9. Le PBQ reste un outil potentiellement capable de distinguer les phénotypes « saigneurs » des « non saigneurs » des enfants souffrant d'une thrombopathie, notamment en pré-opératoire.

2. Objectifs de l'étude

Quelle que soit la pathologie de l'hémostase traitée, l'expression clinique est très hétérogène et peut varier au sein d'une même famille et pour un même taux de facteur. Cela rend très difficile l'évaluation du risque hémorragique notamment post-opératoire et l'appréciation de la nécessité ou non de traiter les patients de manière préventive.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le risque clinique hémorragique des patients atteints de maladies de l'hémostase primaire et de troubles de la coagulation sévères à mineurs en se basant uniquement sur le recueil précis des antécédents hémorragiques des patients, permettant ainsi de distinguer deux profils : « saigneur » ou « non saigneur ».

Pour cela, un score clinique hémorragique a été créé afin de synthétiser l'histoire hémorragique du patient par une approche qualitative puis quantitative, chaque item étant pondéré selon sa sévérité. Ce score a été ensuite corrélé pour certaines pathologies à un examen biologique de référence.

L'objectif secondaire est d'évaluer la capacité de ce score à dépister un trouble de l'hémostase chez un patient tout venant, par exemple consultant avant une chirurgie.

3. Matériels et méthodes

3.1. Population témoin

Le groupe contrôle comprend 49 sujets sains (moyenne d'âge: 27,8 ans) recrutés au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes et lors d'enquêtes familiales de pathologies de l'hémostase (VWD, hémophilie ou thrombopathie) revenues négatives.

Il est composé de 10 enfants âgés de 2 mois à 12 ans (moyenne d'âge : 5 ans) dont 7 garçons et 3 filles, de 22 adultes masculins âgés de 23 à 60 ans (moyenne d'âge : 33,8 ans) et 17 adultes féminins âgées de 18 à 70 ans (moyenne d'âge : 33,6 ans).

3.2. Patients

Trois-cent vingt-quatre patients, présentant un trouble de l'hémostase, dont 191 hommes et 133 femmes, âgés de 1 à 88 ans ont été inclus de manière prospective au Centre de Référence de Traitement de l'Hémophilie de Nantes entre février et novembre 2009. Cent onze de ces patients ont moins de 18 ans.

Les caractéristiques de ces patients sont reprises dans le tableau 13.

Le diagnostic est basé sur les examens biologiques suivants :

- Hémophilie A
 - FVIII:C
 - Recherche de la mutation par biologie moléculaire
- Hémophilie B
 - FIX:C
 - Recherche de la mutation par biologie moléculaire
- Conductrice d'hémophilie
 - FVIII:C ou FIX:C (selon hémophilie familiale)
 - VWF:Ag (en cas d'hémophilie A)
 - Recherche de la mutation par biologie moléculaire
- Maladie de Willebrand :
 - VWF:RCo
 - VWF:Ag
 - FVIII:C
 - RIPA
 - PFA
- Thrombopathie
 - PFA
 - Agrégation plaquettaire

- Déficit en facteur de la coagulation (en dehors de l'hémophilie)
 - TP, TCA
 - Fibrinogène
 - Dosage de l'activité coagulante des facteurs en cause (FV, FX, FXI, FVII)

Diagnostic	Nombre de patients	Rapport Homme:Femme (%)	Age moyen en années (minimum-maximum)
VWD	105	42:63 (40/60)	31,2 (2-88)
VWD1	32	16:16 (50/50)	29,3 (3-80)
VWD2	35	12:23 (34/66)	32,3 (2-88)
VWD3	7	1:6 (14/86)	35,3 (15-58)
VWD possible	31	13:18 (42/58)	27,4 (4-78)
Thrombopathies	26	4:22 (15/85)	34,7 (3-67)
Hémophilie A	110	110:0 (100/0)	29,9 (1-87)
Sévère	35	35:0 (100/0)	34,8 (1-61)
Modérée	11	11:0 (100/0)	24 (2-54)
Mineure	64	64:0 (100/0)	22,7 (1-87)
Hémophilie B	11	11 :0 (100/0)	27,3 (5-51)
Sévère	5	5:0 (100/0)	32,8 (13-51)
Modérée	4	4:0 (100/0)	25,5 (5-46)
Mineure	2	2:0 (100/0)	17 (16-18)
Conductrices d'hémophilie	19	0 :19 (0/100)	25,8 (3-44)
Autres déficits	19	10:9 (53/47)	26,9 (4-68)
Antécédents hémorragiques sans anomalie biologique	34	14:20 (41/59)	31,6 (3-73)
Total patients	324	191:133 (59/41)	29,6 (1-88)

Tableau 13 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

3.3. Score clinique

Nous avons établi un nouveau score clinique hémorragique, basé sur le score de Rodeghiero *et al.*.

Aux items initiaux, ont été ajoutés 3 paramètres afin d'en augmenter la sensibilité :

- Les hémorragies internes autres que cérébrales ou gastro-intestinales
- Les hématuries
- La notion de traitement anti-coagulant ou anti-agrégant au long cours

L'item « hémorragies cutanées » a été scindé en « ecchymoses » et « hématomes sous-cutanés ».

Le score va du grade -1 (situation à risque de saignement élevé, pour laquelle aucun saignement ne s'est produit, malgré l'absence de traitement à visée hémostatique : chirurgie, extraction dentaire, post-partum) au grade 4 (saignement extrêmement sévère).

Le score est présenté dans la figure 16.

Ce score a été testé par trois médecins différents sur 18 patients de manière rétrospective (sur dossier) afin d'en évaluer la reproductibilité (tableau 14). Celle-ci a été jugée satisfaisante malgré le fait que le calcul de variabilité n'ait pu être fait (seulement 3 évaluations par patient).

		Patients																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Médecins	1	1	0	3	4	0	6	3	7	5	4	11	7	3	7	3	7	6	9
	2	4	0	4	4	0	6	3	15	5	4	8	10	3	18	6	16	6	9
	3	1	0	4	4	1	6	4	9	6	4	7	9	4	17	5	11	5	6
Statistiques	Moyenne	2	0	3,7	4	0,3	6	3,3	10	5,3	4	8,7	8,7	3,3	14	4,7	11	5,7	8
	Ecart-type	1,7	0	0,6	0	0,6	0	0,6	4,2	0,6	0	2,1	1,5	0,6	6,1	1,5	4,5	0,6	1,7

Tableau 14 : Evaluation de la reproductibilité du score.

Symptômes		SCORE					
		-1	0	1	2	3	4
ECCHYMOSES	Ecchymoses	/	aucune	faciles	/	/	/
HEMATOME	Hématome sous-cutané	/	aucune	modéré (< 1 cm)	significatif (> 1cm)	entraînant une consultation médicale	/
	Hématome profond	/	aucun	1 ou plusieurs épisode(s) post-traumatique(s), absence de traitement	1 ou plusieurs épisode(s), spontané(s), absence de traitement	1 épisode traité par DDAVP ou traitement substitutif	multiples traité par DDAVP ou traitement substitutif
HEMARTHROSE	Hémarthrose	/	aucune	1 ou plusieurs épisode(s) post-traumatique(s), absence de traitement	1 ou plusieurs épisode(s) spontané(s), absence de traitement	1 épisode traité par DDAVP ou traitement substitutif	multiples traité par DDAVP ou traitement substitutif
SAIGNEMENT INTERNE	Hémorragie interne	/	aucune	post-traumatique(s), absence de traitement	post-traumatique(s), traité par DDAVP ou traitement substitutif	spontané	transfusion ou chirurgie
	Hémorragie cérébrale	/	aucune	/	/	HSD +/- Chirurgie	intracérébrale +/- Chirurgie
SAIGNEMENT EXTERIORISE	Hématurie	/	aucune	post traumatique(s), absence de traitement	spontanée(s), absence de traitement	traitement substitutif	transfusion ou chirurgie
	Epistaxis	/	aucun ou léger (< 3/an)	> 3/an et prolongé	entraînant une consultation médicale	méchage, cautérisation ou anti-fibrinolytique	transfusion, DDAVP, traitement substitutif
	Saignement pour petite coupure	/	aucun ou léger (< 5/an)	> 5/an et prolongé	entraînant une consultation médicale	/	transfusion, DDAVP, traitement substitutif
	Saignement buccal	/	aucun	présent	entraînant une consultation médicale	hémostase chirurgicale ou anti-fibrinolytique	transfusion, DDAVP, traitement substitutif
	Saignement gastro-intestinal	/	aucun	facteur prédisposant (ulcère, HTP, hémorroïdes, angiodysplasie)	saignement spontané	hémostase chirurgicale, transfusion, DDAVP, traitement substitutif	/

Symptômes		SCORE					
		-1	0	1	2	3	4
CHIRURGIE	Extraction dentaire sans traitement hémostatique pré-opératoire	2 extractions sans problème	1 extraction sans problème ou jamais d'extraction	saignement dans 1 ou < 25 % des extractions dentaires	saignement dans > 25 % des extractions dentaires	Ré-intervention ou suture	transfusion, DDAVP, traitement substitutif
	Chirurgie sans traitement hémostatique pré-opératoire	2 gestes chirurgicaux sans problème	1 geste chirurgical sans problème ou jamais de geste	saignement dans 1 ou < 25 % des gestes chirurgicaux	saignement dans >25 % des gestes chirurgicaux	hémostase chirurgicale ou anti-fibrinolytique	transfusion, DDAVP, traitement substitutif
GYNECO-OBSTETRIQUE	Ménorragie	/	aucune	antifibrinolytique ou pilule	traitement martial	curetage	transfusion, traitement substitutif, DDAVP, hystérectomie
	Post-partum	2 accouchements sans saignement	1 accouchement sans problème ou aucun	consultation	curetage ou antifibrinolytique	transfusion, traitement substitutif, DDAVP	rFVIIa, hystérectomie
TRAITEMENT		anticoagulant ou antiagrégant au long cours	/	/	/	/	/

Figure 16 : Score clinique hémorragique ; DDAVP = Desmopressine ; rFVIIa = Facteur VII activé recombinant ; HTP = Hypertension portale.

Chaque patient inclus dans cette étude a bénéficié d'un score rempli par un biologiste lors d'une consultation au Centre de Référence de Traitement de l'Hémophilie du C.H.U de Nantes, avec la collaboration et l'accord du patient. Le score a pris en compte les symptômes ayant eu lieu depuis l'enfance jusqu'au moment de la consultation chez des sujets ayant ou non reçu une prophylaxie. Pour chaque individu, les scores de chaque symptôme ont été additionnés. Le score peut varier -4 (score minimum) à 55 (score maximum = saignement majeur pour tous les symptômes).

3.4. Analyses statistiques

Le test paramétrique de Pearson a été appliqué pour les analyses de corrélation.

La relation entre le score hémorragique et les taux de facteur ou les différentes variables du score, a été évaluée par le test paramétrique du Chi 2. La valeur du $p < 5 \%$ a été considérée comme statistiquement significative.

Le test paramétrique de Student et le test non paramétrique de Mann-Whitney ont été utilisés afin de comparer les moyennes de nos résultats. Le seuil significatif était $< 5 \%$.

Pour l'étude des différents items du score, nous avons utilisé le test non paramétrique de Fisher

4. Résultats

4.1. Population témoin et valeurs seuil

La moyenne du score clinique des 49 témoins était de $0,14 \pm 1,37$ (moyenne \pm Déviations standards: DS); la médiane étant de 0,0. Les caractéristiques statistiques du score hémorragique chez les témoins sont regroupées dans le tableau 15 ci-dessous.

	Score hémorragique		
	Tous	Hommes	Femmes
Nombre	49	29	20
Moyenne	0,14	-0,14	0,55
Médiane	0	0	1
Ecart type	1,37	0,92	1,79
Minimum	-3	-2	-3
Maximum	5	2	5

Tableau 15 : Caractéristiques du score hémorragique chez les témoins.

La définition habituelle d'une valeur normale étant d'être comprise entre la moyenne \pm 2 DS, on peut, grâce à ces valeurs, calculer une valeur seuil à 2,88 dans la population témoin. C'est pourquoi, dans cette étude, le seuil de positivité de ce score a été défini comme ≥ 3 .

Si l'on se réfère au sexe, la valeur seuil obtenue est de 1,69 dans la population masculine et de 4,13 dans la population féminine. Les seuils de positivité sont alors ≥ 2 chez l'homme et ≥ 4 chez la femme. Cette différence s'explique par la fréquence des ménorragies dans la population féminine.

La répartition du score hémorragique dans la population témoin en fonction du sexe est présentée dans la figure 17.

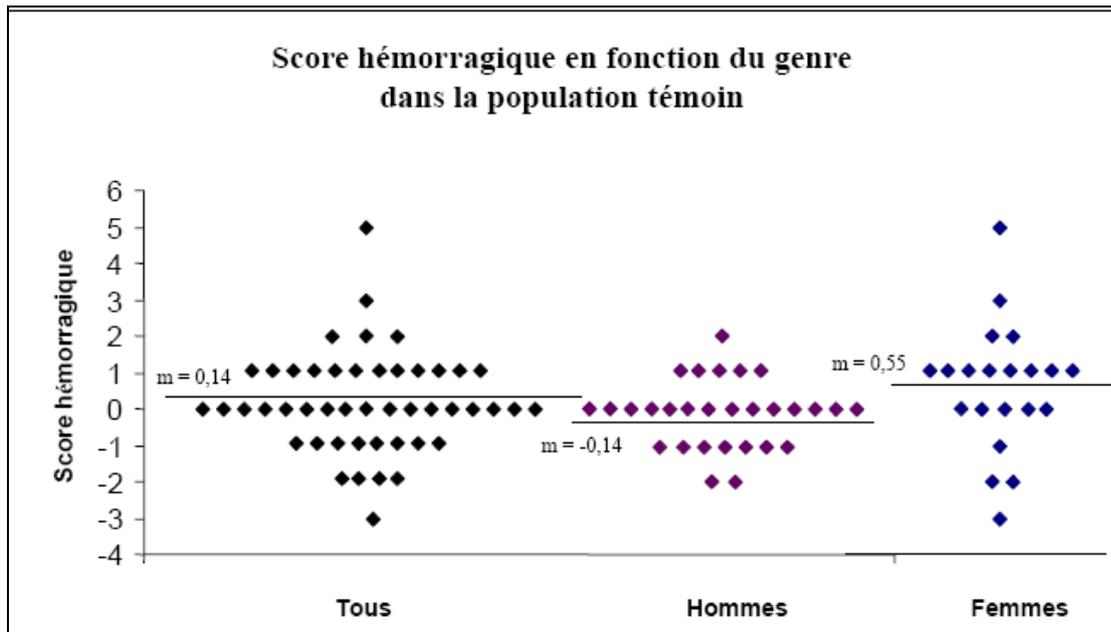


Figure 17 : Score hémorragique chez les témoins en fonction du sexe.

Notre population témoin comprend des adultes mais aussi des enfants. La variation du score dans les deux groupes en fonction de l'âge est représentée dans la figure 18.

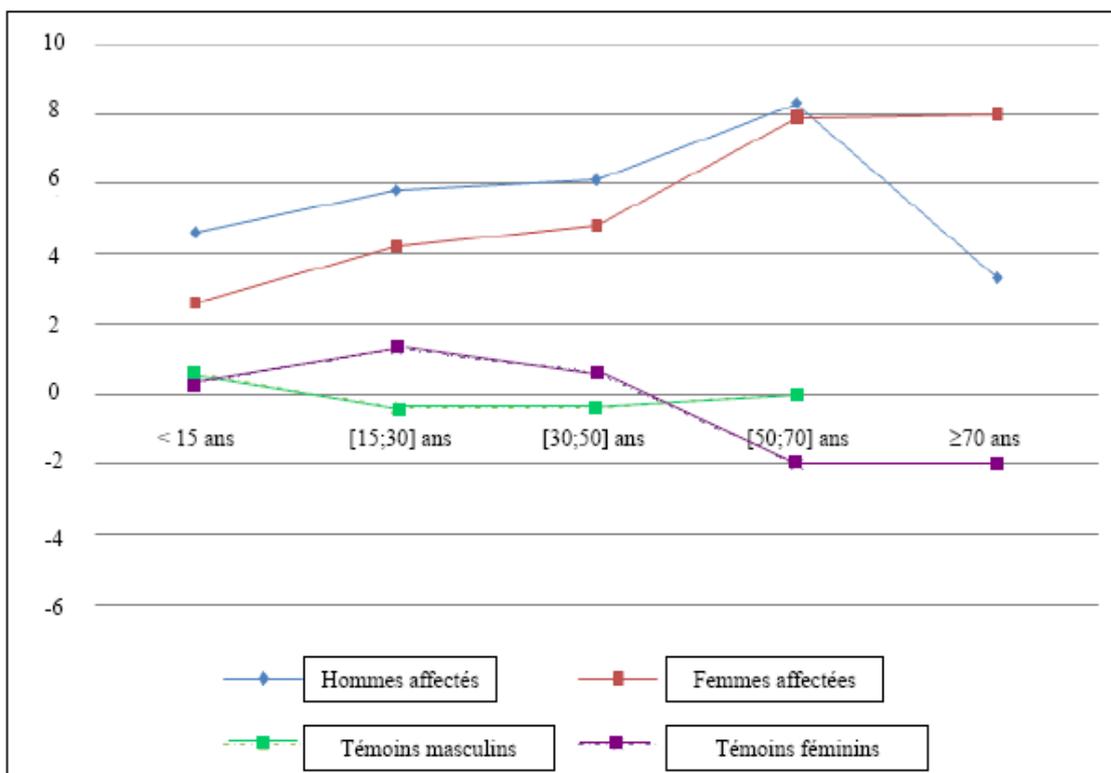


Figure 18 : Répartition du score par tranches d'âge dans les populations « témoins » et « patients ».

Dans la population témoin, on ne retrouve pas de corrélation statistiquement significative entre le score hémorragique et l'âge (Pearson $p = 0,24$). Dans la population féminine, on observe une diminution du score dans les tranches [50 ;70] ans et \geq à 70 ans, mais l'exploitation de ces résultats est impossible du fait de la présence d'une seule femme par groupe.

Dans le groupe des « patients », on observe une augmentation du score avec l'âge (Pearson $p < 0,005$). Si on reprend notre population témoin et qu'on la divise en 3 groupes : enfants, adultes de sexe masculin et adultes de sexe féminin, de nouveaux seuils peuvent être définis. Les caractéristiques des scores hémorragiques sont alors définies dans le tableau 16.

	Score hémorragique		
	Enfants (< 18 ans)	Hommes adultes	Femmes adultes
Nombre	10	22	17
Moyenne	0,5	-0,36	0,59
Médiane	0,5	0	1
Ecart type	0,85	0,79	1,94
Minimum	-1	-2	-3
Maximum	2	1	5

Tableau 16 : Caractéristiques du score hémorragique chez les témoins en fonction de l'âge.

La valeur seuil obtenue est de 2,2 dans la population masculine, 4,4 dans la population féminine et 1,2 chez les enfants. Les seuils de positivité sont alors ≥ 1 chez l'homme, ≥ 4 chez la femme et ≥ 2 chez l'enfant.

4.2. Score chez les patients et items discriminants

4.2.1. Score hémorragique

En ce qui concerne les 324 patients, la moyenne des scores est de $5,3 \pm 5,1$ et la médiane de 4,0 avec un maximum de 24,0 et un minimum de $-3,0$. Il existe une différence significative entre les résultats des scores cliniques des patients et des témoins selon le test de Mann-Whitney ($p < 1.10^{-8}$).

La répartition du score hémorragique en fonction de la pathologie est représentée dans la figure 19.

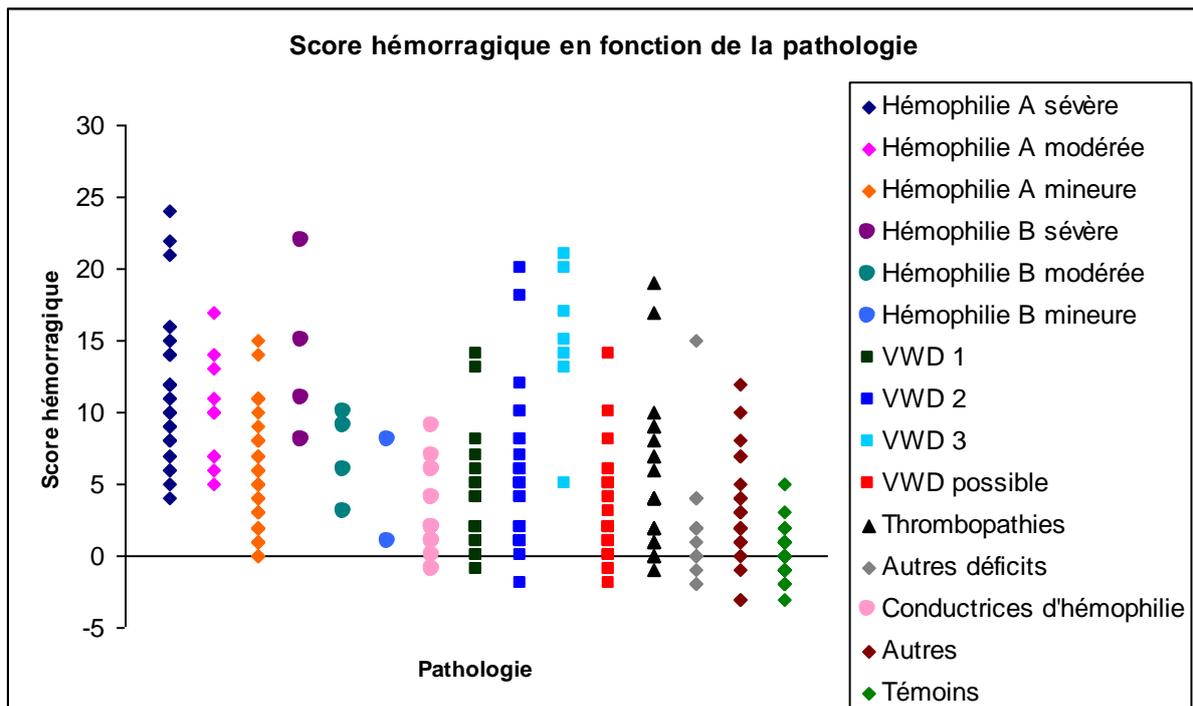


Figure 19 : Score hémorragique en fonction du statut malade/témoin.

Contrairement aux témoins, le score est en moyenne plus élevé chez les patients masculins que chez les patients féminins (5,7 versus 4,7), leurs pathologies étant en général plus sévères (tableau 17). Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative (Mann Whitney $p = 0,09$).

	Tous	Hommes	Femmes
Nombre	324	191	133
Moyenne	5,3	5,7	4,7
Médiane	4	5	4
Ecart-type	5,1	5,1	5
[Min;Max]	[-3;24]	[-2;24]	[-3;21]

Tableau 17 : Caractéristiques du score chez les patients

4.2.2. Items discriminants

Afin d'évaluer quels sont les signes cliniques les plus discriminants dans les pathologies de l'hémostase, nous avons comparé les différents items du score clinique entre nos deux populations (cf. annexe 14) grâce au test statistique de Fisher.

Les items les plus fréquemment rapportés par les malades sont les ecchymoses (59,3 %), les hématomes sous-cutanés (36,1 %) et les gingivorragies (35,4 %). La fréquence des symptômes hémorragiques présentés par les patients et les témoins est reportée dans la figure 20 ci dessous.

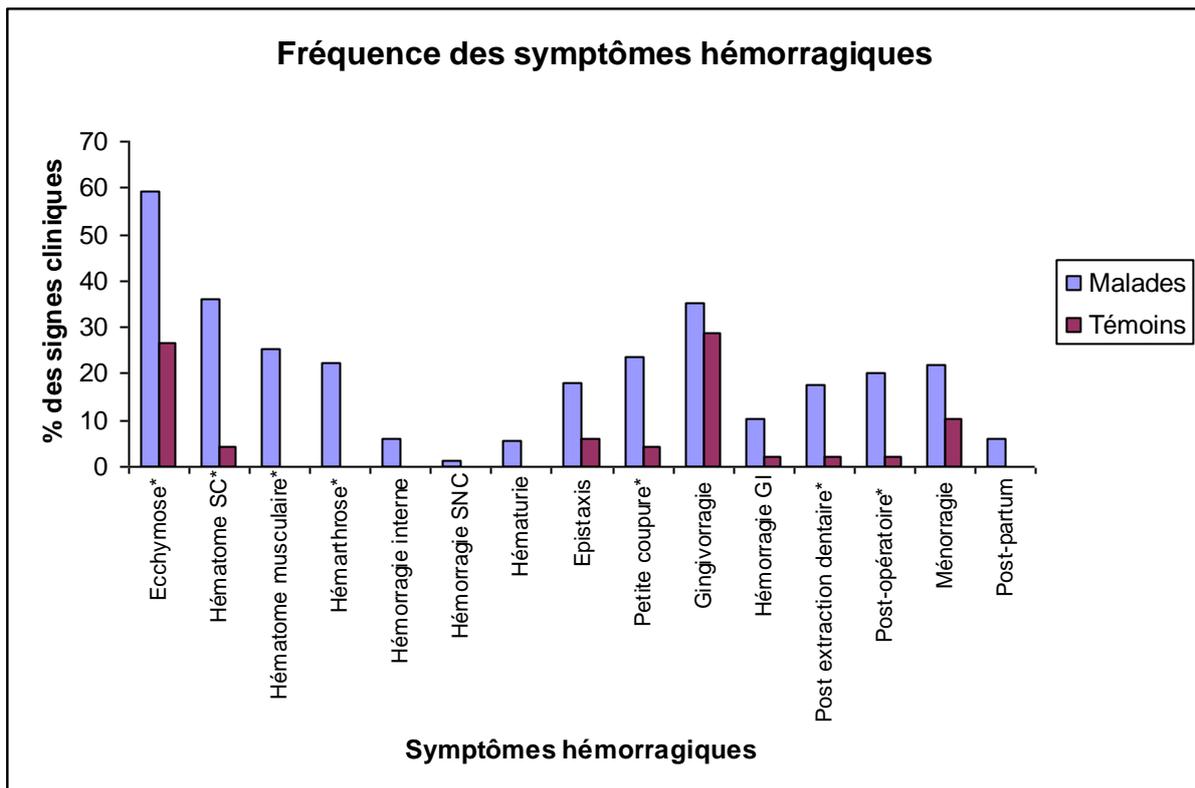


Figure 20 : Fréquence des symptômes hémorragiques rapportés par les patients et les témoins. SC : Sous-Cutané ; SNC : Système Nerveux Central ; GI : Gastro-Intestinale ; * : différence significative.

Les items les plus statistiquement significatifs sont les ecchymoses, les hématomes sous-cutanés, la chirurgie sans traitement hémostatique, les antécédents d'extraction dentaire sans traitement hémostatique, les hématomes profonds (musculaires), les hémarthroses et les saignements prolongés aux petites coupures (test de χ^2 ; $p < 0,05$).

Items très discriminants ($p < 0,005$)	Ecchymoses ($p < 0,0001$) Hématomes sous-cutanés ($p < 0,0001$) Hématomes profonds ($p = 0,0032$) Hémarthroses ($p = 0,0037$)
Items discriminants ($p < 0,05$)	Saignement prolongés aux petites coupures ($p = 0,0078$) Antécédents d'extraction dentaire ($p = 0,0291$) Antécédents de chirurgie ($p = 0,0013$)
Items non discriminants ($p > 0,05$)	Hémorragie interne ($p = 0,3624$) Hémorragie cérébrale ($p = 0,6817$) Hématurie ($p = 0,4137$) Epistaxis ($p = 0,2638$) Saignement buccal ($p = 0,6705$) Saignement gastro-intestinal ($p = 0,2905$) Ménorragie ($p = 0,3358$) Hémorragie du post-partum ($p = 0,5544$) Traitement anti-coagulant ou anti-agrégant au long cours ($p = 0,9570$)

Tableau 18 : Items du score clinique en fonction de leur degré de significativité.

D'excellentes spécificités (Sp) et valeurs prédictives positives (VPP) sont observées pour les items les plus discriminants marqués par une astérisque dans le tableau 19. Les sensibilités (Se) et valeurs prédictives négatives (VPN) sont quant à elles plus faibles.

Cela signifie que, selon les items, lorsque le symptôme est présent il y a entre 93,66 % et 100 % de chances que le sujet soit atteint. A l'inverse la faible VPN indique que l'absence de ces symptômes n'exclut pas une maladie hémorragique.

	Se en %	Sp en %	VPP en %	VPN en %
Ecchymose*	59,26	73,47	93,66	21,43
Hématome sous-cutané*	36,11	95,92	98,32	18,5
Hématome musculaire*	25,31	100	100	16,84
Hémarthrose*	22,22	100	100	16,28
Hémorragie interne	6,17	100	100	13,88
Hémorragie cérébrale	1,54	100	100	13,32
Hématurie	5,56	100	100	13,8
Epistaxis	18,21	93,88	95,16	14,79
Saignements prolongés aux petites coupures*	23,77	95,92	97,47	15,99
Gingivorragie	35,49	71,43	89,15	14,34
Hémorragie gastro-intestinale	10,49	97,96	97,94	14,2
Saignements post extraction dentaire*	17,59	97,96	98,28	15,24
Saignements post-opératoire*	20,06	97,96	98,48	15,64
Ménorragie	21,91	89,8	93,42	14,81
Post-partum	6,17	100	100	13,88

Tableau 19 : Se, Sp, VPP et VPN des items composant le score hémorragique. Les items discriminants sont identifiés par une astérisque et l'utilisation de caractère gras.

Dans notre population « malades », 34 patients sont classés dans la catégorie « antécédents hémorragiques sans anomalie biologique ». N'ayant pas pour ces patients de diagnostic certain, nous avons décidé de vérifier que leur exclusion ne modifiait pas significativement nos résultats. Les calculs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN ont donc été refaits et sont détaillés dans le tableau 20. Les spécificités et VPP sont toujours excellentes. On ne retrouve aucune différence dans les résultats avant et après exclusion de cette catégorie et avons donc choisi de les garder pour la suite de l'analyse des résultats.

	Se en %	Sp en %	VPP en %	VPN en %
Ecchymose*	58,97	73,47	92,93	23,23
Hématome sous-cutané *	39,31	95,92	98,28	21,08
Hématome musculaire*	27,24	100,00	100,00	18,85
Hémarthrose*	24,48	100,00	100,00	18,28
Hémorragie interne	6,90	100,00	100,00	15,36
Hémorragie cérébrale	1,72	100,00	100,00	14,67
Hématurie	6,21	100,00	100,00	15,26
Epistaxis	17,93	93,88	94,55	16,20
Saignements prolongés aux petites coupures *	23,79	95,92	97,18	17,54
Gingivorragie	35,52	71,43	88,03	15,77
Hémorragie gastro-intestinale	9,66	97,96	96,55	15,48
Saignements post extraction dentaire*	17,59	97,96	98,08	16,72
Saignements post-opératoire*	19,66	97,96	98,28	17,08
Ménorragie	20,69	89,80	92,31	16,06
Post-partum	5,86	100,00	100,00	15,22

Tableau 20 : Se, Sp, VPP et VPN des items composant le score hémorragique après exclusion de la catégorie « antécédents hémorragiques sans anomalie biologique ».

4.3. Valeur diagnostique du score hémorragique

Les symptômes hémorragiques ont été analysés selon une approche qualitative (présence / absence de signes cliniques) et quantitative (score hémorragique).

4.3.1. Approche qualitative des symptômes hémorragiques

Sur 49 sujets contrôles, 1 femme rapporte 4 symptômes hémorragiques, 5 femmes rapportent 3 symptômes hémorragiques, 1 femme et 2 hommes rapportent 2 symptômes hémorragiques (tableau 21). Environ 49 % des témoins n'ont jamais souffert de troubles hémorragiques contre seulement 9 % des sujets ayant une maladie hémorragipare.

Nombre de symptômes	Témoins n (%)	Patients n (%)
0	24 (49,0)	29 (9,0)
1	16 (32,7)	49 (15,1)
2	3 (6,1)	66 (20,4)
3	5 (10,2)	60 (18,5)
4	1 (2,0)	45 (13,9)
5		29 (9,0)
6		24 (7,4)
7		14 (4,3)
8		3 (0,9)
9		4 (1,2)
12		1 (0,3)

Tableau 21 : Nombre de symptômes hémorragiques selon le statut malade/témoin.

Pour une valeur-seuil de 3 symptômes hémorragiques ou plus, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic d'une pathologie de l'hémostase sont de 55,4 et 87,6 % respectivement (tableau 22). Nous avons choisi de prendre une valeur-seuil de ≥ 2 symptômes hémorragiques afin d'augmenter la sensibilité (75,9 %) malgré une perte de la spécificité (81,6 %). Avec cette approche qualitative, nous obtenons de bonnes sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive. Un patient ayant au moins 2 symptômes hémorragiques a 96,5 % de chances de présenter une maladie de l'hémostase. Cependant la faible valeur prédictive négative ne nous permet pas d'exclure une maladie en cas de normalité.

	1 symptôme = positif	2 symptômes = positif	3 symptômes = positif	4 symptômes et plus = positif
Se (%)	91,0	75,9	55,4	36,8
Sp (%)	49,0	81,6	87,8	98,0
VPP (%)	92,2	96,5	96,8	99,2
VPN (%)	45,3	33,9	23,0	19,0

Tableau 22 : Se, Sp, VPP et VPN du score hémorragique prenant en compte le nombre d'items rapportés par le patient.

4.3.2. Approche quantitative : score hémorragique

Avec un seuil global de 3, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic d'une pathologie de l'hémostase est de 59,9 et 98,0 % respectivement (tableau 23). L'utilisation d'un score ajusté au sexe permet une augmentation de la sensibilité du test.

	Seuil global à 2	Seuil global à 3	Seuil selon le sexe	Femmes (seuil à 4)	Hommes (seuil à 2)
Se en %	76,2	59,9	67,3	52,6	77,5
Sp en %	89,8	98,0	95,9	95,0	96,6
VPP en %	98,0	99,5	99,1	98,6	99,3
VPN en %	36,4	27,0	30,7	23,2	39,4

Tableau 23 : Se, Sp, VPP et VPN du score hémorragique.

4.4. Score par pathologie

4.4.1. Hémophilies

Ce groupe comprend les hémophiles A et B, sévères, modérés et mineurs ainsi que les conductrices d'hémophilie.

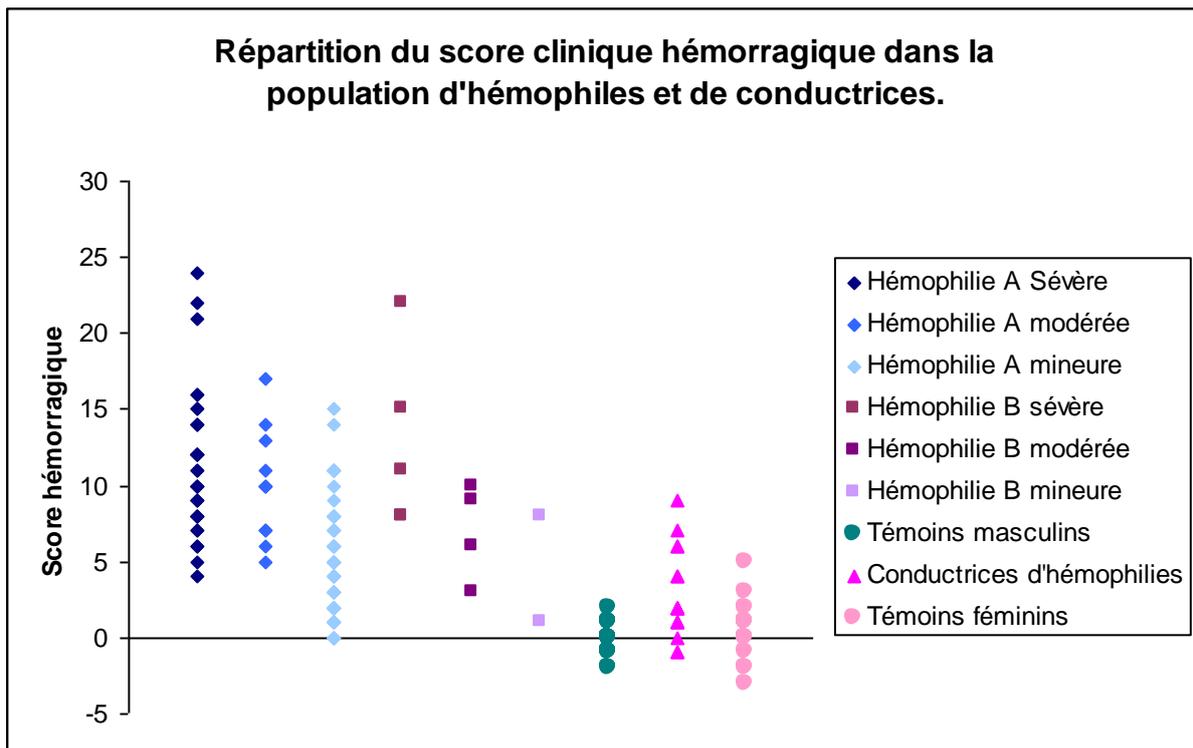


Figure 21 : Score hémorragique en fonction du type d'hémophilie.

Caractéristiques du score selon la pathologie :

- **Hémophilie A**
 Nous avons 110 patients dans ce groupe. La moyenne des scores est de $7,5 \pm 5,0$ et la médiane de 7,0 avec un maximum de 24,0 et un minimum de 0,0.
 Dans l'hémophilie A sévère, la moyenne est de $11,4 \pm 4,6$ et la médiane de 11,0 avec un maximum de 24,0 et un minimum de 4,0. Tous les patients ont donc un score positif.
 Dans l'hémophilie A modérée, la moyenne est de $10,0 \pm 3,7$ et la médiane de 10,0 avec un maximum de 17,0 et un minimum de 5,0. Tous les patients ont donc un score positif.
 Dans l'hémophilie A mineure, la moyenne est de $4,9 \pm 3,6$ et la médiane de 4,5 avec un maximum de 15,0 et un minimum de 0,0. Seuls 21 patients sur 64 ont un score < 3. Si l'on tient compte du seuil rapporté au sexe (< 2), le nombre de faux négatifs passe alors à 12/64.
- **Hémophilie B**
 Nous avons 11 patients dans ce groupe. La moyenne des scores est de $9,2 \pm 5,7$ et la médiane de 8,0 avec un maximum de 22,0 et un minimum de 1,0.
 Dans l'hémophilie B sévère, la moyenne est de $12,8 \pm 5,9$ et la médiane de 11,0 avec un maximum de 22,0 et un minimum de 8,0. Tous les patients ont donc un score positif.
 Dans l'hémophilie B modérée, la moyenne est de $7,0 \pm 3,2$ et la médiane de 7,5 avec un maximum de 10,0 et un minimum de 3,0. Tous les patients ont donc un score positif.
 Dans l'hémophilie B mineure, la moyenne est de $4,5 \pm 4,9$ et la médiane de 4,5 avec un maximum de 8,0 et un minimum de 1,0. Quel que soit le seuil utilisé 1 patient sur 2

n'est pas dépisté (FIX:C à 23 %). Cependant, seuls 2 patients hémophiles B mineurs ont été évalués.

- **Conductrices d'hémophilie**
Nous avons 19 patientes dans ce groupe. La moyenne des scores est de $2,7 \pm 3,7$ et la médiane de 2,0 avec un maximum de 9,0 et un minimum de -1,0.
Le score est négatif dans 13 cas (68 % des cas).

Sensibilité, spécificité, VPP, VPN :

Le score montre de très bonnes spécificités et VPP pour les groupes hémophilie A et hémophilie B (100 %) et une très bonne spécificité pour les conductrices d'hémophilie (90 %) (tableau 24). Les sensibilités et VPN sont quant à elles plus faibles surtout chez les conductrices d'hémophilies. En effet chez ces dernières, le taux de FVIII est le plus souvent normal ou faiblement diminué et elles présentent donc très peu de symptômes hémorragiques.

Dans ces maladies génétiques liées au chromosome X, on doit se poser la question d'adapter le seuil du score en fonction du sexe. Pour l'hémophilie A et l'hémophilie B, les patients étant des hommes, le seuil de positivité à 2 permet une augmentation de la sensibilité et de la VPN (notamment pour l'hémophilie A) aux dépens de la VPP et de la spécificité. La diminution du nombre de faux négatifs est surtout évidente dans l'hémophilie A. Les statistiques sont en effet difficilement interprétables chez les hémophiles B du fait d'un faible nombre de patients (n = 11).

Dans le groupe des conductrices d'hémophilie, le fait d'utiliser un score dont le seuil serait adapté au sexe entraînerait une hausse du seuil de positivité de 3 à 4. Cela ne modifie pas nos résultats.

	Se (%)		Sp (%)		VPP (%)		VPN (%)	
	Seuil global (<3)	Seuil selon le sexe	Seuil global (<3)	Seuil selon le sexe	Seuil global (<3)	Seuil selon le sexe	Seuil global (<3)	Seuil selon le sexe
Hémophilie A	80,9	89,1	100,0	96,6	100,0	99,0	58,0	70,0
Hémophilie B	90,9	90,9	100,0	96,6	100,0	90,9	96,7	96,6
Conductrice d'hémophilie	37,5	37,5	90,0	95,0	75,0	85,7	64,3	65,5

Tableau 24 : Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN du score hémorragique chez les hémophiles.

Variations du score selon l'âge :

- **Hémophilie A (figure 22)**
Globalement, le score n'est pas corrélé à l'âge de manière significative (r Pearson = 0,10 ; p = 0,3).

On observe cependant, une corrélation significative dans le sous-groupe des hémophiles sévères (r Pearson = 0,55 ; p = 0,0006). Le score augmente donc avec l'âge dans ce sous-groupe.

Chez les hémophiles modérés, seule une tendance à l'augmentation du score avec l'âge est mise en évidence (r Pearson = 0,51 ; p = 0,11) ; il en est de même chez les hémophiles mineurs (r Pearson = 0,24 ; p = 0,053).

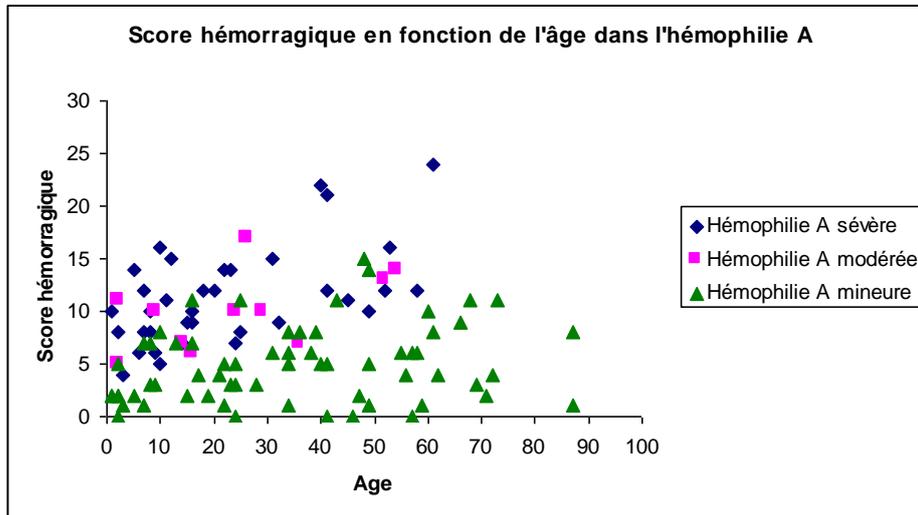


Figure 22 : Patients hémophiles A : score hémorragique en fonction de l'âge.

- Hémophilie B (figure 23)

On ne retrouve pas de corrélation significative entre le score hémorragique et l'âge dans l'hémophilie B (r Pearson = 0,43 ; p = 0,18). L'analyse manque cependant de puissance, le groupe n'étant composé que de 11 patients.

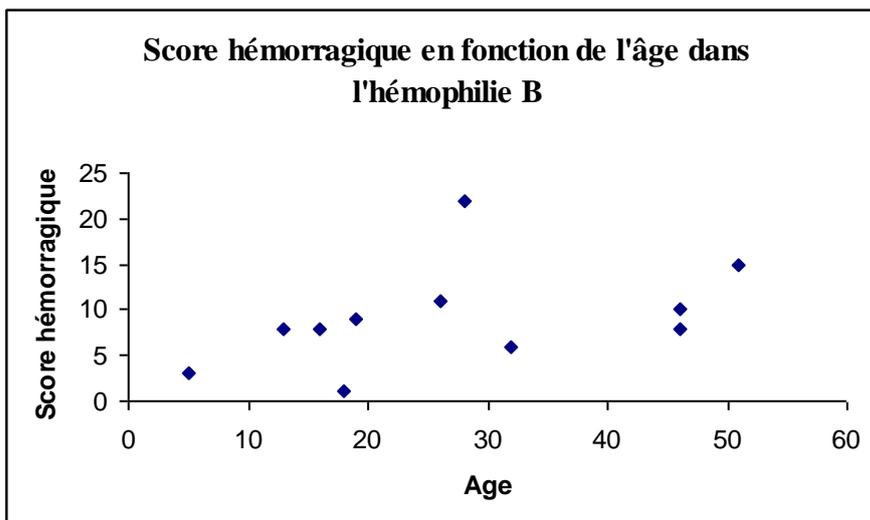


Figure 23 : Patients hémophiles B toutes sévérités confondues : score hémorragique en fonction de l'âge.

- Conductrices d'hémophilie (figure 24)
Aucune corrélation significative entre le score clinique et l'âge n'a été retrouvée par le test de corrélation de Pearson dans cette population. L'analyse manque cependant de puissance, le groupe n'étant composé que de 19 patientes.

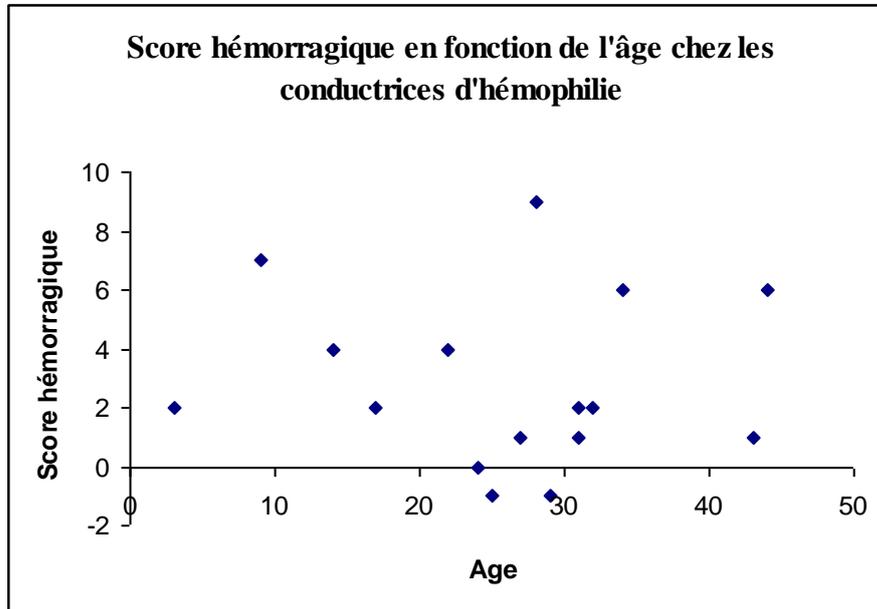


Figure 24 : Patientes conductrices d'hémophilie : score hémorragique en fonction de l'âge.

Corrélation entre le score hémorragique et le taux des facteurs :

- Hémophilie A (figure 25)
Il a été mis en évidence une relation inverse significative entre le taux de FVIII:C et le résultat du score (r Pearson = -0,64 ; $p < 1.10^{-14}$).
Ainsi, plus le taux de FVIII:C est bas, plus le score clinique hémorragique est haut.
Dans ce travail, en choisissant la valeur-seuil adapté au sexe (≥ 2), 12 (11 %) patients ont des scores hémorragiques normaux.
 - 5 patients (4,5 %) avec un score de 0 dont le taux de FVIII:C est de 22, 23, 30, 32 et 49 %,
 - 7 patients (6,3 %) avec un score de 1, dont le taux de FVIII :C est de 16, 22, 27, 29, 30, 30 et 40 %,

Aucun hémophile sévère ou modéré ne présente de score < 2 .

Nous avons également constaté que pour un même taux de FVIII:C, le score clinique peut différer. Par exemple, 5 patients hémophiles avec un FVIII:C à 2 % obtiennent des scores différents : 5, 6, 10, 13, 17. Pour ces patients, le taux de FVIII:C ne semble donc pas refléter complètement le risque hémorragique.

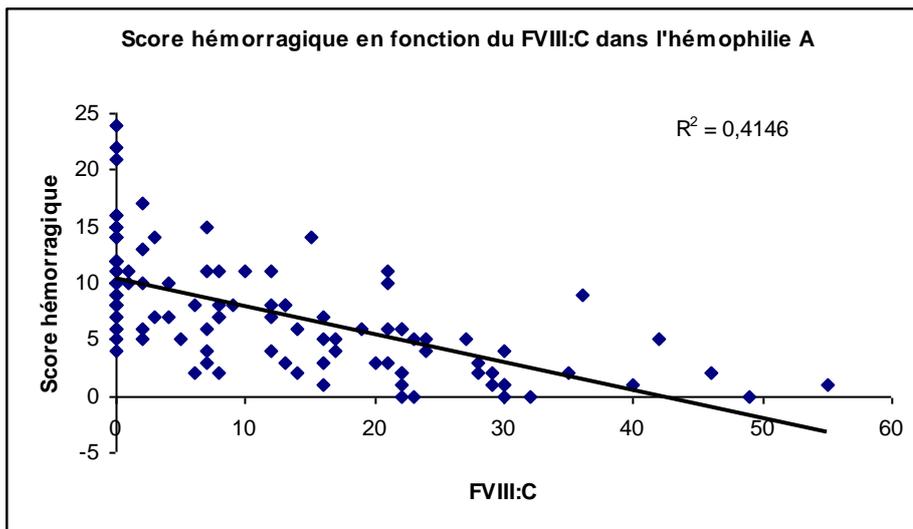


Figure 25 : Corrélation entre le score hémorragique et le FVIII:C chez les hémophiles A.

- Hémophilie B (figure 26)

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre le taux de FIX:C et le résultat du score mais seulement une tendance (r Pearson = -0,55 ; p = 0,08).

Parmi les 11 patients hémophiles, 1 seul patient obtient un score égal à 1, avec un FIX:C de 24 % (taux le plus élevé de la série). Aucun hémophile sévère ou modéré ne présente de score < 2.

Deux enfants de 5 et 13 ans font partie de ce groupe avec des scores de 3 et 8 respectivement pour des FIX:C à 2 % et < 1 %.

Nous avons également constaté que pour un même taux de FIX:C, le score clinique diffère. Par exemple, 3 patients hémophiles avec un FIX:C à 2 % obtiennent des scores différents : 3, 6 et 9.

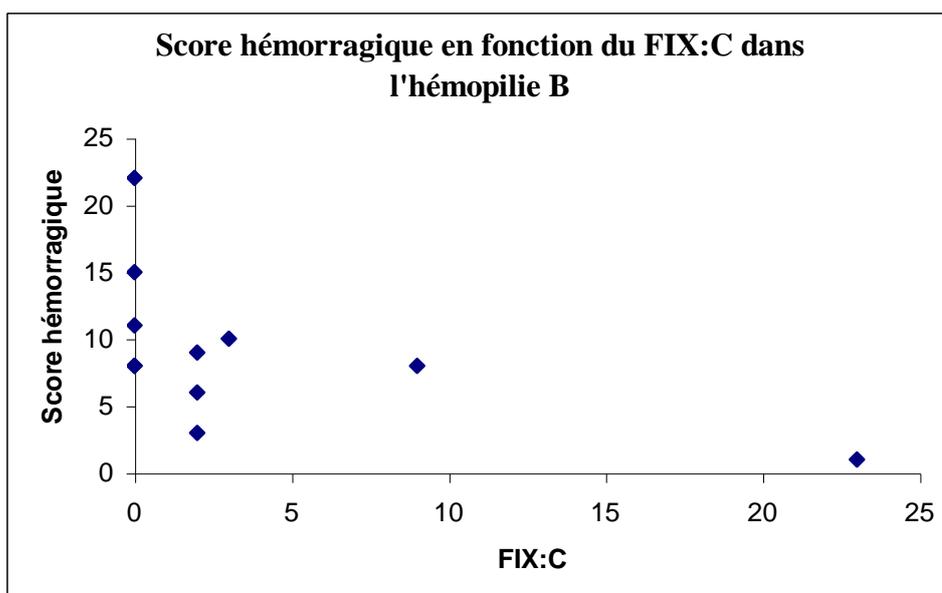


Figure 26 : Corrélation entre le score hémorragique et le FVIX:C chez les hémophiles B.

4.4.2. Maladies de Willebrand

- Ce groupe comprend des maladies de Willebrand de type 1, de type 2, de type 3 et des maladies de Willebrand possibles.

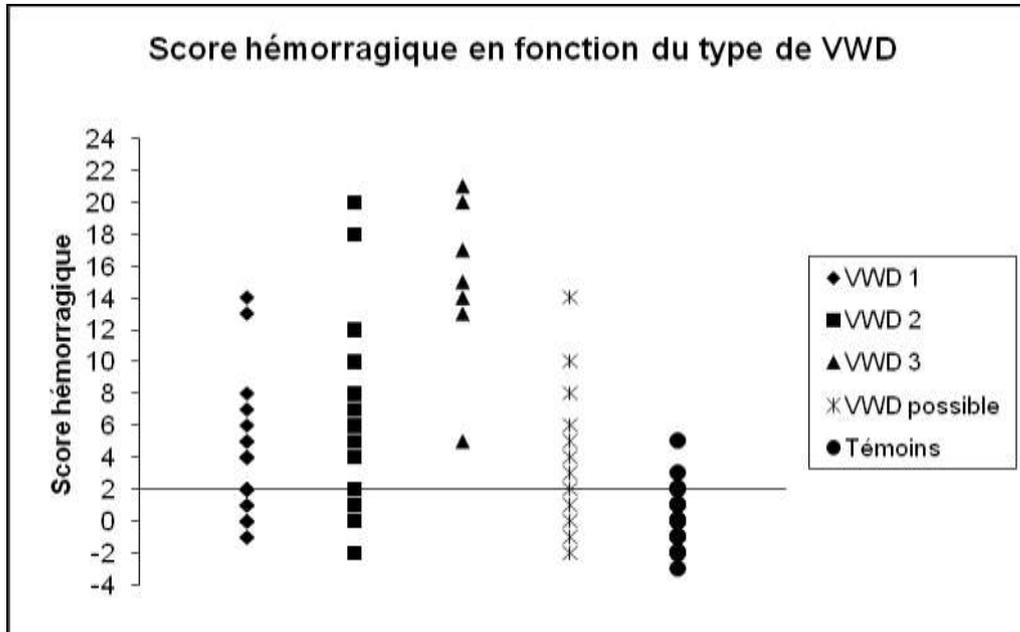


Figure 27 : Score hémorragique en fonction du type de VWD.

Caractéristiques du score:

Nous avons 105 patients dans ce groupe. La moyenne des scores est de $4,5 \pm 5,0$ et la médiane de 2,0 avec un maximum de 21,0 et un minimum de -2,0.

Dans le VWD3, la moyenne est de $15,0 \pm 5,3$ et la médiane de 15,0 avec un maximum de 21,0 et un minimum de 5,0. Tous les patients ont donc un score positif.

Dans le VWD2, la moyenne est de $5,0 \pm 4,7$ et la médiane de 5,0 avec un maximum de 20,0 et un minimum de -2,0. Seuls 14 patients sur 35 ont un score < 3 . Si l'on tient compte du seuil rapporté au sexe (< 2 chez l'homme et < 4 chez la femme), le nombre de faux négatifs passe alors à 12/35.

Dans le VWD1, la moyenne est de $3,1 \pm 3,5$ et la médiane de 2,0 avec un maximum de 14,0 et un minimum de -1,0. Vingt patients sur 32 ont un score < 3 . Si l'on tient compte du seuil rapporté au sexe, le nombre de faux négatifs passe alors à 13/32.

Dans le VWD possible, la moyenne est de $2,9 \pm 3,4$ et la médiane de 2,0 avec un maximum de 14,0 et un minimum de -2,0. Dix-neuf patients sur 31 ont un score < 3 . Si l'on tient compte du seuil rapporté au sexe, le nombre de faux négatifs passe alors à 17/31.

Sensibilité, spécificité, VPP, VPN :

Avec un seuil de positivité à 3, le score hémorragique montre de très bonnes spécificités (98 %) et VPP (entre 87,5 et 98,1 % selon la pathologie) mais des sensibilités et VPN plus faibles surtout chez dans les VWD1 et les VWD possibles (tableau 25). Pour les autres types de VWD avec un potentiel hémorragique plus important, on remarque cependant que les

sensibilités et VPN sont également bonnes avec pour le VWD3 une sensibilité et une VPN à 100 % et pour le VWD2, une sensibilité à 65,7 % et une VPN à 80 %.

L'utilisation d'un score adapté au sexe ne montre pas de différence significative par rapport au score global. La valeur de VPP à 50 % dans le VWD3 chez les hommes s'explique par le fait que seul 1 patient appartient à cette catégorie (score à 14).

Seuil	Type de VWD	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Hommes + femmes (seuil global < 3)	tout type de VWD	49,5	98	98,1	47,5
	VWD3	100	98	87,5	100
	VWD2	65,7	98	95,8	80
	VWD1	37,5	98	92,3	70,6
	VWD possible	38,7	98	92,3	71,6
Hommes + femmes (seuil/sexe)	tout type de VWD	57,1	95,9	96,8	51,1
	VWD3	100	95,9	77,8	100
	VWD2	65,7	95,9	92	79,7
	VWD1	50	95,9	88,9	74,6
	VWD possible	45,2	95,9	87,5	73,4
Femmes (< 4)	tout type de VWD	61,9	95	97,5	44,2
	VWD3	100	95	85,7	100
	VWD2	65,2	95	93,7	70,4
	VWD1	62,5	95	90,9	76
	VWD possible	44,4	95	88,9	65,5
Hommes (< 2)	tout type de VWD	50	96,5	95,4	57,1
	VWD3	100	96,5	50	100
	VWD2	66,7	96,5	88,9	87,5
	VWD1	37,5	96,5	85,7	73,7
	VWD possible	46,1	96,5	85,7	80

Tableau 25 : Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN du score hémorragique dans la maladie de Willebrand.

Variations du score selon l'âge:

Globalement, le score est statistiquement corrélé à l'âge (Pearson $p < 0,05$).

Pris indépendamment, on observe une corrélation significative faible uniquement dans le sous-groupe des VWD possibles (Pearson $p < 0,05$) où le score augmente donc avec l'âge.

Dans les autres cas, seule une tendance à l'augmentation du score avec l'âge est mise en évidence de manière non significative.

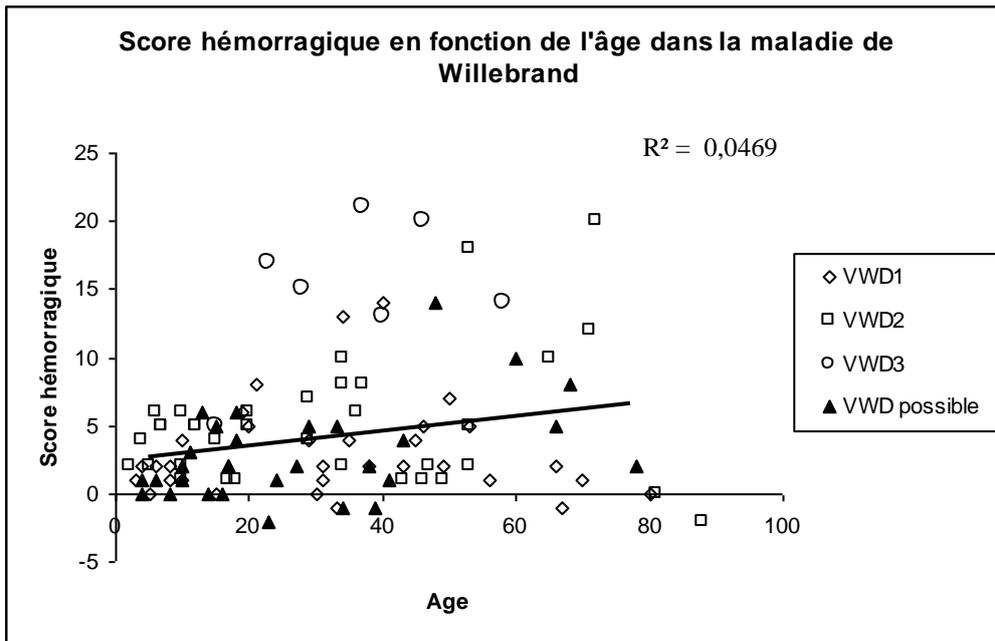


Figure 28 : Patients avec une maladie de Willebrand : score hémorragique en fonction de l'âge. La droite représente la droite de corrélation globale (tous les types de VWD) entre le score hémorragique et l'âge.

Corrélation entre le score hémorragique et le VWF:RCo (figure 29):

Globalement, il est mis en évidence une corrélation entre le VWF:RCo et le score hémorragique (r Pearson = -0,39 ; $p < 10^{-5}$).

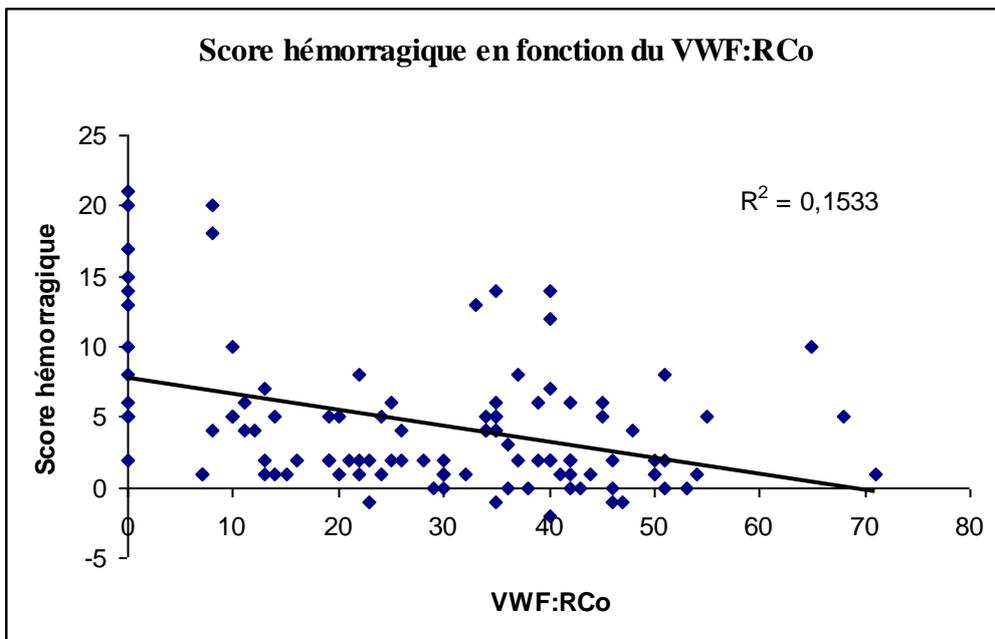


Figure 29 : Corrélation entre le score hémorragique et le VWF:RCo chez les malades de Willebrand.

Cependant, pour un même taux de VWF:RCo, le phénotype hémorragique est très variable. Quelques exemples sont représentés dans le tableau 26.

Pathologie	VWF:RCo (%)	Score hémorragique
VWD1	35	-1
	35	4
	35	5
VWD2	13	1
	13	2
	13	7
VWD possible	35	4
	35	5
	35	14

Tableau 26 : Exemples de score hémorragique pour un même taux de VWF:RCo.

Corrélation entre le score hémorragique et le FVIII:C (figure 30):

Globalement, il est mis en évidence une corrélation entre le FVIII:C et le score hémorragique (r Pearson = -0,37 ; $p < 10^{-5}$).

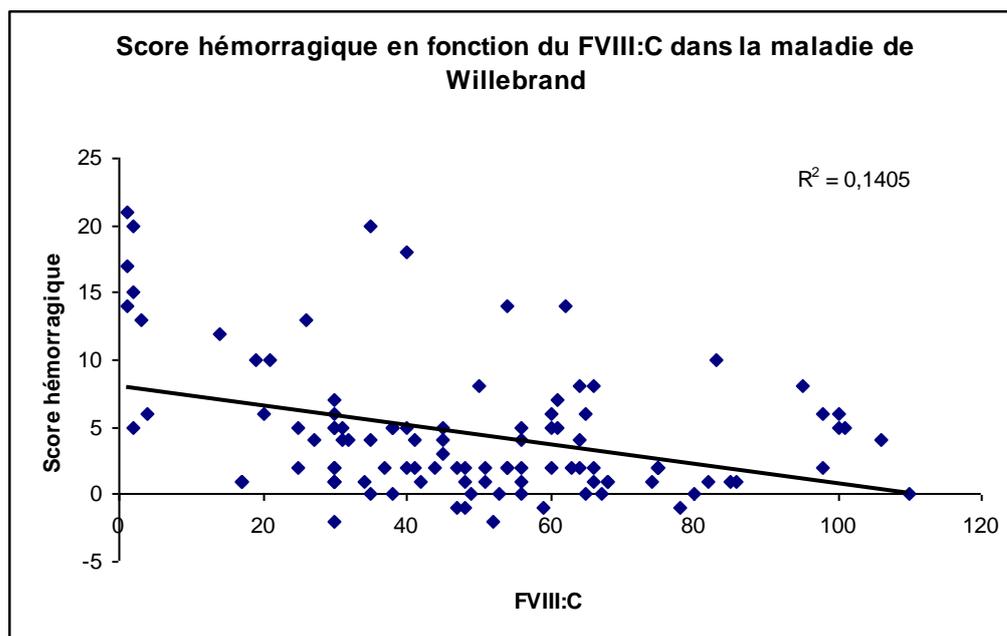


Figure 30 : Corrélation entre le score hémorragique et le FVIII:C chez les malades de Willebrand.

4.4.3. Thrombopathies

Ce groupe comprend des thrombasthénies de Glanzmann, des maladies du pool vide, des syndromes des plaquettes grises ou des thrombopathies non étiquetées.

Variations du score selon l'âge:

On observe une augmentation du score hémorragique corrélée avec l'âge (r Pearson = -0,64 ; $p = 0,0004$). Cela est peut-être dû au fait que ce groupe est constitué essentiellement de femmes présentant pour la plupart des ménorragies nécessitant, avec l'âge, des suppléments martiaux et à terme des hystérectomies, ainsi que des hémorragies lors des grossesses et du post-partum (cf. annexe 15).

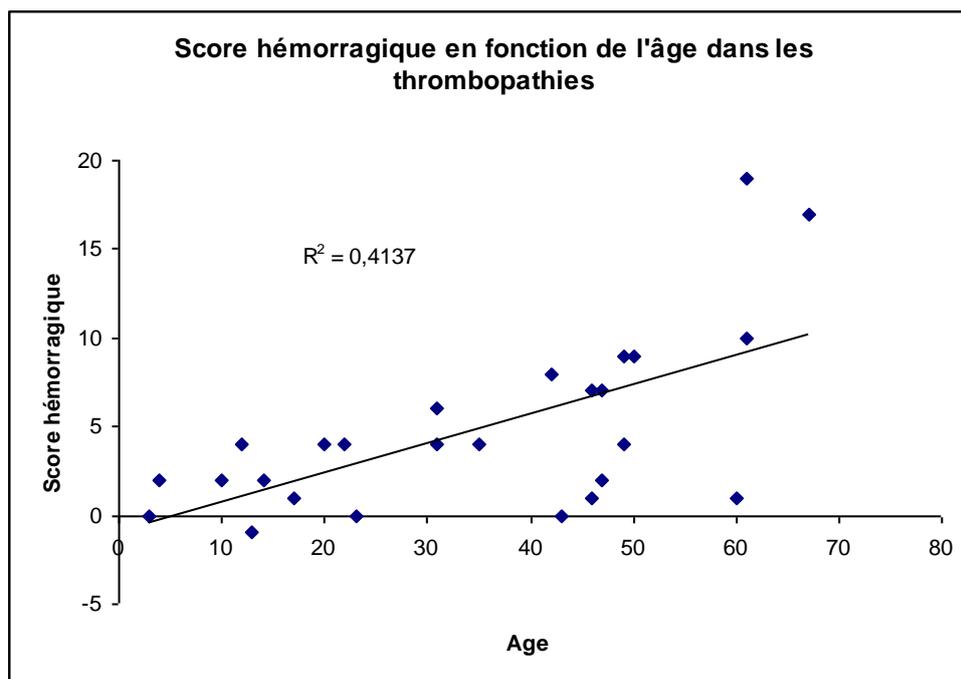


Figure 32 : Patients avec une thrombopathie : score hémorragique en fonction de l'âge.

4.4.4. Autres déficits

Ce groupe comprend des déficits en facteur VII, en facteur V, en facteur X et en facteur XI.

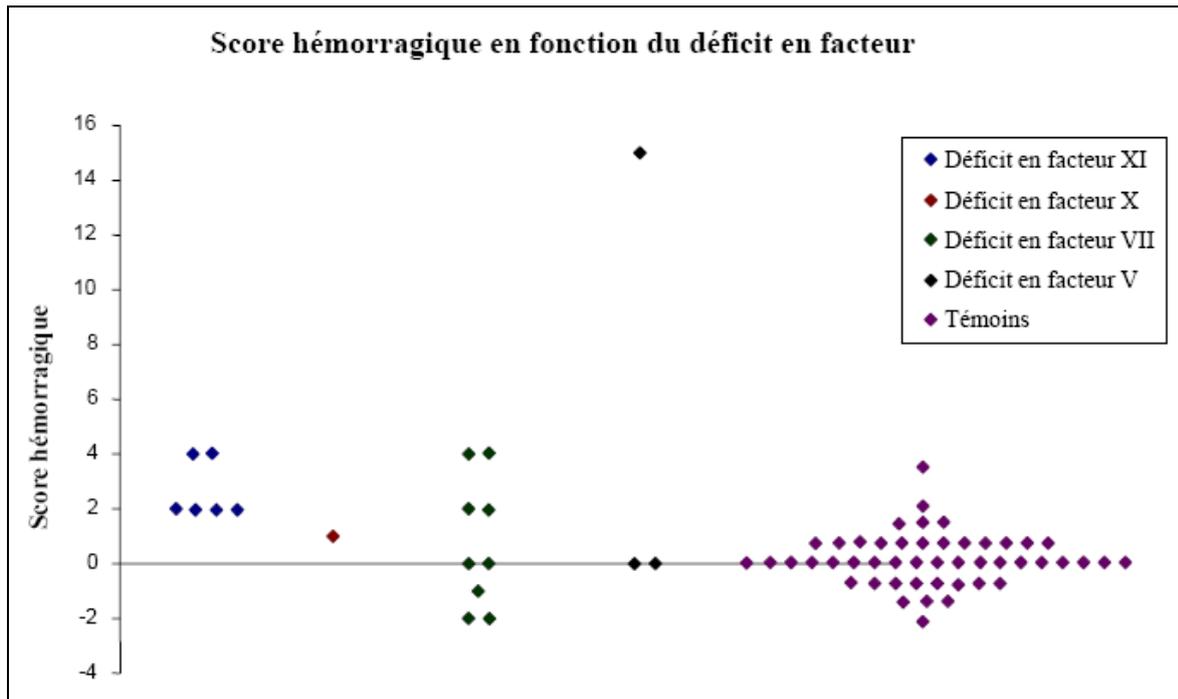


Figure 33 : Score hémorragique en fonction du déficit en facteur de la coagulation versus les témoins.

Caractéristiques du score:

Nous avons 19 patients dans ce groupe. La moyenne des scores est de $2,1 \pm 3,7$ et la médiane de 2,0 avec un maximum de 15,0 et un minimum de -2,0. Quatorze patients ont un score < 3. Si l'on tient compte du seuil rapporté au sexe (< 2 chez l'homme et < 4 chez la femme), le nombre de faux négatif passe alors à 10/19. Les faibles scores hémorragiques dans ce groupe s'expliquent par le fait que les taux de facteurs déficitaires de cette série sont pour la plupart au dessus de 30 % et donc à moindre risque hémorragique (tableau 28).

	Age	Sexe	Score hémorragique	Dosage du facteur déficient
Déficit en FXI	4	M	2	20%
Déficit en FXI	7	M	2	33%
Déficit en FXI	38	M	2	32%
Déficit en FXI	17	F	2	45%
Déficit en FXI	21	F	4	35%
Déficit en FXI	29	F	4	26%
Déficit en FX	24	F	1	36%
Déficit en FVII	36	M	-2	35%
Déficit en FVII	45	M	-2	9%
Déficit en FVII	22	F	-1	27%
Déficit en FVII	53	M	0	15%
Déficit en FVII	4	F	0	18%
Déficit en FVII	31	F	2	28%
Déficit en FVII	14	M	2	41%
Déficit en FVII	27	M	4	24%
Déficit en FVII	40	F	4	24%
Déficit en FV	14	F	0	36%
Déficit en FV	18	M	0	45%
Déficit en FV	68	M	15	5%

Tableau 28 : Répartition des patients en fonction de leur déficit.

Sensibilité, spécificité, VPP, VPN:

Avec un seuil de positivité à 3, le score hémorragique montre de très bonnes spécificité (98 %) et VPP (83,3 %), une bonne VPN (77,4 %) mais une très faible sensibilité (26,3 %) (tableau 29).

L'utilisation d'un score adapté au sexe permet d'augmenter la sensibilité du score par rapport au score global avec notamment un doublement de la sensibilité. Chez les hommes, la diminution du seuil de 3 à 2 permet de rattraper le diagnostic de 4 patients. Chez les femmes, l'utilisation du score hémorragique adapté au sexe ne change rien.

Seuil	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Hommes + femmes (seuil global < 3)	26,3	98	83,3	77,4
Hommes + femmes (seuil/sexe)	52,6	95,9	83,3	83,9
Femmes (< 4)	33,3	95	75	76
Hommes (< 2)	60	96,5	85,7	87,5

Tableau 29 : Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN du score hémorragique dans les déficits en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie A et de l'hémophilie B.

Variations du score selon l'âge:

On observe une corrélation significative entre l'âge et le score hémorragique (r Pearson = -0,45 ; p = 0,05). Le score augmente donc avec l'âge dans ce groupe.

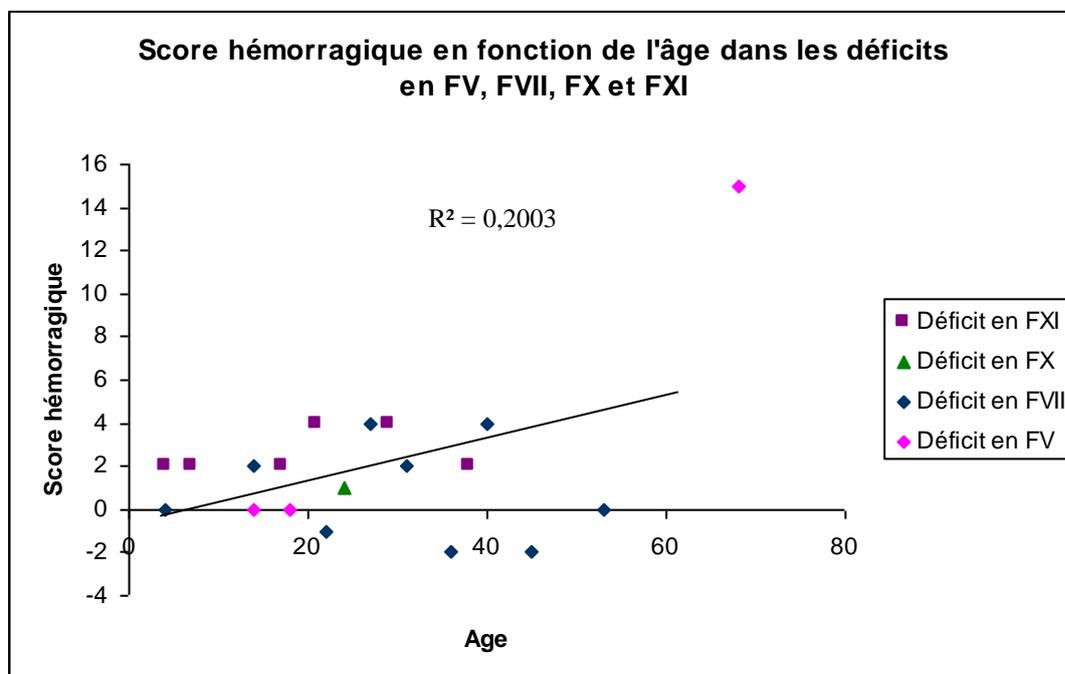


Figure 34 : Patients avec un déficit en facteur de la coagulation en dehors de l'hémophilie A et B : score hémorragique en fonction de l'âge.

5. Discussion

Une évaluation précise de l'anamnèse hémorragique d'un patient souffrant de troubles héréditaires de l'hémostase est un préambule indispensable au diagnostic de ces pathologies⁵⁵. Il faut ainsi définir des critères cliniques minimaux. A ce jour, cela a été réalisé, chez l'adulte uniquement dans le VWD 1^{52,57} et chez l'enfant dans le VWD et les troubles de la fonction plaquettaire⁷³⁻⁷⁵.

Dans cette optique, Rodeghiero *et al.* ont développé un score : le score de Vicenza. Ce score a été créé à l'origine comme outil de recherche afin d'évaluer la sévérité des saignements dans une population d'adultes souffrant de VWD1^{52,57}. Depuis, de récentes études ont validé ce score chez des enfants en tant qu'outil de dépistage de VWD dans un contexte de soins primaires, ainsi que dans le diagnostic de thrombopathies⁷³⁻⁷⁶.

Partant du score de Rodeghiero *et al.*, nous avons créé un score original que nous avons simplement appelé « score hémorragique » dans ce travail. Nous avons démontré que ce score n'est pas un bon test de dépistage pour la pathologie de l'hémostase chez une personne consultant en soin primaire. En revanche, il permet d'établir ou d'évaluer le profil hémorragique chez des patients souffrant de différentes pathologies telles que l'hémophilie ou la maladie de Willebrand. De plus, nous avons pu confirmer que dans ces deux pathologies, le score est globalement et statistiquement corrélé aux marqueurs biologiques habituels : le FVIII:C dans l'hémophilie A, le VWF:RCo et le FVIII:C dans la maladie de Willebrand.

La population.

Nous avons choisi de réaliser une étude prospective. La population de patients a été recrutée au cours d'une consultation de routine entre les mois de février et de novembre 2009. De ce fait, la population de patients se trouve être très hétérogène. Ceci rend l'interprétation de certains résultats difficile ou tout au moins critiquable par leur manque de puissance, certains groupes étant constitués d'un nombre trop faible d'individus. C'est par exemple le cas de l'hémophilie B qui ne représente que 11 patients, des conductrices d'hémophilie (19 patientes) ou encore des autres déficits en facteur de la coagulation (19 patients dont un seul déficit en FX ou 3 déficits en FV).

Cependant, étant donné qu'il s'agit de maladies rares, l'étude de groupes de patients plus importants nécessiterait des études sur une période beaucoup plus longue ou éventuellement multicentrique afin de recruter un maximum de patients dans chaque pathologie.

Dans cette étude, nous avons choisi de garder tous les patients vus de manière prospective. Nous avons été confrontés au diagnostic ambigu que constitue la catégorie dénommée « antécédents hémorragiques sans anomalie biologique » qui, par définition, ne peut constituer une entité clinique ou physiopathologique. Ce groupe représente 34 patients sur 324 c'est-à-dire 10,5 % de la population de « malades ». Dans l'analyse globale des résultats, nous avons évalué la pertinence des items composant le score hémorragique en incluant ou non les patients de cette catégorie sans retrouver de différence significative entre les deux analyses (cf. tableaux 19 et 20). En effet ces patients, malgré l'absence de diagnostic initial sont obligatoirement à haut potentiel hémorragique et donc dépistés par notre score. De la même manière, nous avons comparé les sensibilité, spécificité, VPP et VPN des approches qualitative et quantitative du score sans retrouver de différence significative avant et après

exclusion de cette catégorie. Nous considérons donc que le maintien de cette catégorie de patients dans notre analyse ne constitue pas un biais dans l'interprétation de nos résultats.

Recueil des données

Dans notre étude, le score hémorragique a été évalué dans des conditions très particulières, au sein d'une population sélectionnée pour une consultation d'hémostase spécialisée (donc de deuxième intention) et parfois chez des patients dont le diagnostic avait été posé très antérieurement. On peut se poser la question de la partialité du médecin dans le recueil de données lorsque ce dernier suit le patient depuis des années. Il aurait été intéressant que deux médecins différents remplissent le questionnaire pour le même patient ou tout au moins que ce questionnaire soit réalisé à deux périodes différentes (par exemple un an plus tard).

L'évaluation par le patient et le médecin d'un symptôme tel que les ecchymoses ou les épistaxis reste subjective et dépend en partie de l'attention que le patient porte quotidiennement à ces signes. Le recueil exhaustif des symptômes est indispensable au bon déroulement du test et doit être fait au cours d'une consultation par un médecin expérimenté et avec la participation active du patient, non sur dossier ou par un auto-questionnaire. Rodeghiero *et al.* ont montré que le questionnaire de Vicenza pour être correctement rempli nécessite une consultation d'environ 30 minutes⁵².

La reproductibilité des scores cliniques n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études. Hedlung-Treutiger *et al.* ont démontré dans leur étude en 2004 sur 39 patients que l'utilisation d'un questionnaire chez des enfants permettait de les classer selon leur profil « saigneur » ou « non saigneur » de manière reproductible⁷⁷. En effet, 80 % des profils établis lors du premier interrogatoire ont été confirmés lors de la seconde évaluation.

Dans ce travail, nous avons effectué une épreuve de reproductibilité préliminaire lors de la création du score hémorragique. Ce test a été réalisé sur 18 patients, de manière rétrospective sur dossier par 3 médecins différents. Les résultats ont été jugés satisfaisants et concluants malgré ce faible effectif. On s'aperçoit cependant que plus le patient présente une tendance hémorragique, plus la reproductibilité est faible. Au cours de l'étude, les scores hémorragiques effectués chez les patients et les témoins n'ont été réalisés qu'une seule fois et par un seul médecin, les patients ne consultant pour certaines pathologies qu'une seule fois par an. Théoriquement, une validation complète du score nécessiterait une seconde évaluation. On peut néanmoins noter que l'équipe de Rodeghiero le considère comme validé dans la maladie de Willebrand sans qu'à notre connaissance, cette sécurité méthodologique n'ait été rapportée.

Les items du score hémorragique

À ce jour l'intérêt d'un score hémorragique n'a été évalué que dans la maladie de Willebrand de type 1 et dans les thrombopathies chez l'enfant^{52,57,73-76}, mais aucune étude n'a évalué de score hémorragique valable pour l'ensemble des pathologies de l'hémostase. Pour ce faire, il nous fallait adapter le score précédemment publié par Rodeghiero *et al.*, testé uniquement dans des pathologies de l'hémostase primaire et donc basé principalement sur des saignements cutané-muqueux. C'est pourquoi nous avons choisi d'ajouter certains items tels que les hématuries, les hémorragies internes et la prise de traitements anticoagulants ou antiagrégants au long cours. En effet, il est parfaitement connu que l'aspirine et son effet antiagrégant plaquettaire puisse induire un risque hémorragique sévère⁷⁸. Il s'agit bien

entendu d'un médicament très largement utilisé en cas de pathologie artérielle ou comme antalgique. Il nous est donc apparu comme important de prendre en compte ce risque médicamenteux, qui s'ajoute alors au risque inhérent à la maladie, comme par exemple chez un hémophile prenant de l'aspirine au long cours après un infarctus. Il nous a donc semblé justifié de coter « -1 » pour un patient ne saignant pas malgré la prise d'antiagrégants ou anticoagulants au long cours.

Une hématurie constitue un signe hémorragique fréquent, en particulier chez les hémophiles⁷⁹. Il nous a paru important que les hématuries apparaissent dans ce score hémorragique.

De plus, nous avons préféré séparer les manifestations hémorragiques cutanées en « ecchymoses » et « hématomes ». Ces manifestations hémorragiques appartiennent le plus souvent à des profils sémiologiques différents : les ecchymoses étant le plus souvent intégrées dans les manifestations cutanéomuqueuses de l'hémostase primaire et les hématomes dans celles de la coagulation. Cette distinction n'était pas utile dans le score établi dans la maladie de Willebrand puisque, par définition, les auteurs ne s'intéressaient alors qu'aux manifestations cutanéomuqueuses. Le score étant réalisé par des médecins spécialistes de l'hémostase, il nous semblait possible d'effectuer cette différence.

Nos résultats montrent que les symptômes les plus discriminants sur le plan statistique dans la population étudiée sont les ecchymoses, les hématomes sous-cutanés, les hématomes profonds et les hémarthroses ($p < 0,005$). Il est étonnant que l'item apparaissant comme le plus discriminant soit les ecchymoses ($p < 0,0001$). Ceci peut être expliqué par le fait que seulement 13 de nos témoins rapportent des ecchymoses faciles, soit 2 hommes (7 % des témoins masculins) et 11 femmes (55 % des témoins féminins). Peut-être est-ce lié au fait que l'ecchymose a surtout un aspect esthétique auquel les femmes sont certainement plus sensibles que les hommes. Ce symptôme est habituellement caractéristique des pathologies touchant l'hémostase primaire, telle que la maladie de Willebrand. Globalement dans notre étude, 59,3 % des patients rapportent ce symptôme. Néanmoins, quand nous regardons par pathologie (cf. annexe 16), ce symptôme est autant relaté par une population exclusivement masculine : 60 % des patients hémophiles A et 45 % des hémophiles B que par les malades atteints de VWD (60 %) ou les patients atteints de thrombopathies (69 %). Cela peut s'expliquer par le fait qu'un patient se croyant ou se sachant atteint par un trouble de l'hémostase fait peut-être plus attention aux petits « bleus » qui peuvent survenir. Il en est de même pour les hématomes sous-cutanés qui sont quant à eux présents chez 36,1 % des patients toutes pathologies confondues. Il est satisfaisant de constater que, dans une population de patients différente, nous retrouvons les mêmes symptômes prédictifs (tels que les ecchymoses ou les hématomes sous-cutanés) que Rodeghiero *et al.*⁵².

Les hématomes profonds et les hémarthroses sont eux aussi des symptômes discriminants et concernent respectivement 25,3 et 22,3 % des patients. L'hémarthrose mais également les hématomes musculaires sont des symptômes typiques de l'hémophilie (sévère notamment mais également modérée). Il est donc normal de retrouver ces deux signes cliniques en majorité dans notre population d'hémophiles (cf. annexe 16). Les 6 cas d'hémarthrose dans la catégorie « VWD » sont relatés par des patients atteints de VWD3, ayant donc un FVIII:C < 3 %. Un autre cas a été décrit par un patient ayant un FV:C à 5 %. Bien entendu, avant même d'initier ce travail, nous savions que ces signes étaient caractéristiques de l'hémophilie, des déficits sévères de la coagulation et du VWD3 ; cependant, le fait qu'une analyse statistique des scores confirme leur importance clinique constitue une validation secondaire de la qualité des items choisis et de la méthodologie dans son ensemble.

Les antécédents de saignement anormal à l'occasion d'interventions chirurgicales ou d'extractions dentaires sont également mis en avant. On retrouve en effet une différence statistique significative entre les témoins et les patients ($p < 0,05$). Aucun témoin n'a saigné de manière excessive après une intervention. La fréquence de ces items n'est pas si importante, aux alentours de 20 %, notamment chez les hémophiles. Cela s'explique en partie par le fait que 33 % des hémophiles ont un taux de facteur déficient < 1 %. Ces patients sont le plus souvent diagnostiqués en période prénatale ou très tôt dans la petite enfance. Ils ne sont donc pas exposés à des chirurgies sans bénéficier de traitements substitutifs péri-opératoires.

Comme nous l'avons remarqué, même quand ils sont très discriminants, les différents items pris indépendamment, ont de fortes spécificité et VPP mais des sensibilités et VPN moins bonnes. L'absence de ces symptômes ne permet donc pas d'exclure un trouble de l'hémostase mais à l'inverse un symptôme tel que les hémarthroses est fortement en faveur d'une pathologie de l'hémostase (VPP de 100 %), notamment des hémarthroses spontanées ou apparaissant pour des traumatismes minimes. En effet, un patient présentant une hémarthrose secondaire à un accident de la voie publique grave n'est pas forcément un hémophile.

Performances globales du score hémorragique

Nous avons défini un seuil global (score < 3) permettant de distinguer les patients à risque hémorragique. Le score a alors une sensibilité moyenne (59,9 %) mais une grande spécificité (98,0 %). Dans l'étude de Rodeghiero *et al.*⁵², ils avaient initialement décidé d'utiliser un seuil restrictif global (< 2). La sensibilité de leur score pour le VWD1 était alors de 78,5 % et la spécificité de 86,9 %. Ils ont cependant choisi d'utiliser un seuil ajusté au sexe (< 3 chez l'homme et < 5 chez la femme), la sensibilité et la spécificité passant alors à 64,3 % et 99,1 % respectivement. Nous avons donc également essayé d'ajuster notre score en fonction du sexe. Nos valeurs seuils calculées sont < 2 chez l'homme et < 5 chez la femme. La différence entre les deux sexes s'explique notamment par les 2 items féminins du score que sont les ménorragies et les hémorragies du post-partum. Les ménorragies sont en effet courantes dans la population féminine considérée. On obtient alors des sensibilité et spécificité proche de celles de la littérature (67,3 et 95,9 % respectivement). Notre étude basée sur une population plus hétérogène montre que notre score est au moins aussi performant et paraît globalement adapté à l'ensemble des maladies hémorragiques.

Nous venons de voir qu'il était normal que les femmes aient un score en moyenne supérieur à celui des hommes. Cela est vrai dans notre population témoin mais ne se vérifie pas chez nos patients. En effet, dans la population « malades » et même si la différence n'est pas statistiquement différente les hommes ont en moyenne un score plus élevé que les femmes (5,7 versus 4,7 respectivement). Cela est dû au fait que la majorité des patients sévères inclus sont des hommes (hémophilie A sévère, hémophilie B sévère), ces pathologies ayant une transmission liée à l'X.

Evolution du score en fonction de l'âge

Le score évolue avec l'âge et certains auteurs ont suggéré l'utilisation d'un score pédiatrique⁷³⁻⁷⁵. Dans notre expérience, nous retrouvons en effet une corrélation entre l'âge et le score dans certaines pathologies telles que l'hémophilie A sévère, les maladies de Willebrand possibles, les thrombopathies et les déficits en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie. Dans l'hémophilie sévère, cela peut être expliqué par le fait que les

saignements apparaissent très précocement et que le diagnostic est posé dès la petite enfance lors notamment de l'apprentissage de la marche avec apparition des premières hémarthroses⁷⁹. Dans les hémophilies mineures, le diagnostic est beaucoup plus tardif et on ne retrouve pas de corrélation significative. De même, pour ce qui concerne les patients porteurs de VWD possible, il s'agit toujours de patients porteurs d'un déficit modéré en facteur Willebrand et dont le diagnostic peut être tardif, voire fortuit. Il paraît donc logique que le score hémorragique augmente avec la répétition des situations à risque hémorragique et donc avec l'âge.

On ne retrouve pas de corrélation significative avec l'âge, tout au plus une tendance à l'augmentation du score avec la vieillesse, dans des pathologies hémorragiques sévères telles que l'hémophilie B sévère, le VWD3 ou le VWD 2. D'une part, ces résultats sont certainement critiquables puisque les effectifs de chacun de ces sous-groupes sont faibles et les analyses de corrélation manquent de ce fait de puissance. D'autre part, ces patients souffrant de maladies à risque hémorragique sévère sont pour la plupart traités en préventif, notamment en péri-opératoire par des concentrés de facteurs ou en prophylaxie primaire au long cours comme par exemple dans le cas de l'hémophilie B sévère⁸⁰. Ces traitements préventifs ont pour objectif de diminuer les risques de saignement et donc de « masquer » les manifestations hémorragiques de la maladie tout au long de la vie.

Partant du principe que globalement et dans certaines pathologies notre score évolue avec l'âge de manière significative, faut-il utiliser deux scores différents : un score pédiatrique et un score adulte ? Ou un score par tranche d'âge ? Ou alors, peut-on inclure un coefficient « âge » dans notre score ? Du fait de nos trop faibles effectifs de patients dans certaines tranches d'âge et dans certaines pathologies, nous n'avons pu démontrer l'intérêt de l'utilisation de scores différents. Enfin, l'inclusion d'un coefficient « âge » nécessiterait une plus grande cohorte pédiatrique et des outils statistiques spécialisés.

Cependant, en considérant les travaux publiés par Bowman *et al.*⁷³, se pose la question de l'utilité d'un score pédiatrique dans la maladie de Willebrand. Partant du questionnaire de Rodeghiero *et al.*⁵², ils ont créé le PBQ (Pediatric Bleeding Questionnaire) en ajoutant aux items initiaux des symptômes spécifiques de l'enfant (hémorragies à la chute du cordon, les céphalhématomes, les saignements post-circoncision, les saignements au point de ponction et les hématuries macroscopiques). Un score ≥ 2 était considéré comme positif. Les bonnes sensibilité, spécificité et VPN (respectivement de 83 %, 79 % et 99 %) en font un bon test de dépistage en routine. Ils ont néanmoins démontré que l'ajout de ces items, propres aux manifestations hémorragiques dans la petite enfance, n'apportait aucun bénéfice car aucun des enfants inclus n'a présenté de tels symptômes. Selon ces auteurs, cela est confirmé lors d'une consultation de première intention. Peut-être faudrait-il en tenir compte lors d'une consultation spécialisée⁷⁴.

En utilisant un seuil à 2 spécifique aux enfants, nous voyons que nous pouvons augmenter de manière significative la sensibilité de notre score (tableau 30). Nous proposons alors non pas d'utiliser deux scores différents mais le même avec un seuil diminué à 2. Nos résultats seraient alors sensiblement identiques à ceux rapportés par Bowman *et al.*⁷³.

	Seuil < 2	Seuil < 3
Se en %	74,8	51,4
Sp en %	90,0	100,0
VPP en %	98,8	100,0
VPN en %	24,3	15,6

Tableau 30 : Sensibilité, Spécificité, VPP et VPN du score hémorragique chez les enfants.

Une différence cependant persiste en ce qui concerne la très faible VPN de notre score (25,3 % *versus* 99 %). Cela s'explique par un défaut de méthodologie. En effet, nous avons une population d'enfants sains trop faible par rapport à la population de malades (10 enfants dans notre population témoin *versus* 111 dans la population malade).

Le score hémorragique comme outil diagnostique

Nous savons que Rodeghiero *et al.* ont évalué le score de Vicenza uniquement dans la maladie de Willebrand de type 1. Pour rappel, la sensibilité et la spécificité de leur score était de 64,3 % et 99,1 % respectivement. Nous avons voulu tester notre score, non seulement dans le VWD1 mais également dans les autres pathologies de l'hémostase parmi l'hémophilie A, l'hémophilie B, le statut de conductrice d'hémophilie, la maladie de Willebrand, les thrombopathies et les déficits en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie.

Concernant la maladie de Willebrand, tous types de Willebrand confondus, notre score montre de bonnes performances en tant qu'outil diagnostique. Cette excellente VPP nous montre que notre score permet d'établir correctement le phénotype hémorragique des patients souffrant de VWD. La sensibilité de 57,1 % se rapproche de celle du score de Rodeghiero. A noter que dans les types hémorragiques (VWD2 et 3), la sensibilité est bien meilleure. Il est rassurant de voir que l'on ne passe pas à côté de ces pathologies sévères avec notre score. La VPN est quant à elle moyenne (51,1 %), probablement due au fait que le rapport témoins/malades est de 49/105. Quand nous considérons séparément les types de VWD, ce rapport se rapproche de 1 et la VPN s'améliore d'autant. On ne peut cependant pas dire qu'un score négatif exclut formellement une pathologie de l'hémostase.

Concernant l'hémophilie, les thrombopathies ou les autres déficits en facteurs de la coagulation, aucune donnée de la littérature n'utilise de score hémorragique pour appréhender le phénotype hémorragique.

Dans l'hémophilie A, notre score montre de très bonnes sensibilité (89,1 %), spécificité (96,6 %) et VPP (99 %). Il en est de même dans l'hémophilie B (Se 90,9 %, Sp 96,6 % et VPP 90,9 %) et les thrombopathies (Se 65,4 %, Sp 95,9 % et VPP 90,9 %). Notre score reflète correctement le profil hémorragique des patients souffrant de ces pathologies.

En revanche, dans les déficits en facteurs de la coagulation autres que le FVIII ou le FIX et surtout chez les conductrices d'hémophilie, notre score montre une faible sensibilité (52,6 % et 37,5 % respectivement). Nous pouvons expliquer cela par le fait que les conductrices d'hémophilie de notre série ne sont pas des conductrices à taux bas mais ont un FVIII:C ou FIX:C pour la plupart normal ou faiblement diminué (cf. annexe 17) et présentent donc très peu de symptômes hémorragiques. Par contre la bonne VPP à 85,7 % montre que notre score évalue bien le profil hémorragique.

Il en va de même pour les déficits en facteurs de la coagulation autres que le FVIII ou le FIX.

Nous voyons donc que notre score est un bon outil dans l'évaluation du phénotype hémorragique.

Corrélation entre le score et les valeurs biologiques

Nous avons voulu savoir si, dans une population connue comme porteuse d'une pathologie de l'hémostase, notre score était capable d'établir ou d'évaluer le profil hémorragique d'un patient dans le but notamment de diminuer les sur-traitements en période péri-opératoire. En effet, le phénotype hémorragique est normalement corrélé aux valeurs de la biologie, aujourd'hui seul repère pour évaluer le risque clinique de saignement. Cela nous apparaît parfois insuffisant car parfois discordant.

Nous avons donc évalué le score pour chaque pathologie. Chaque diagnostic est étayé par les analyses biologiques de référence.

Pour la première fois, nous avons pu démontrer que le score hémorragique est corrélé au taux de facteur VIII chez les hémophiles A. Il a été mis en évidence une relation inverse significative entre le taux de facteur VIII et le résultat du score hémorragique (r Pearson = - 0,64 ; $p = < 1.10^{-14}$).

Cette corrélation n'a pu être mise en évidence entre le score et le taux de facteur IX dans l'hémophilie B, l'étude souffrant d'un manque de patients dans ce groupe ($n = 11$).

Nous avons également pu confirmer les résultats de Tosetto dans la maladie de Willebrand qui retrouvait une corrélation entre le score clinique et le taux de facteur VIII, le VWF:RCo, le VWF:Ag et le PFA^{18,59}. Il a été mis en évidence une relation inverse significative entre le VWF:RCo et le résultat du score hémorragique (r Pearson = -0,39 ; $p < 1.10^{-5}$) et entre le FVIII:C et le score (r Pearson = -0,37 ; $p < 1.10^{-5}$).

Malheureusement, dans notre travail, nous n'avons pu évaluer les résultats du VWF:Ag. En effet, le travail de Tosetto ne s'intéressait qu'aux maladies de Willebrand de type 1 qui, par définition, ont des taux de facteur VWF:RCo et VWF:Ag assez similaires. Nous avons préféré utiliser le VWF:RCo car notre population de maladies de Willebrand est hétérogène et comprend aussi bien des VWD1 et VWD3 que des VWD2. Or dans les maladies de Willebrand de type 2, le VWF:Ag est la plupart du temps normal, l'étude de corrélation aurait alors été erronée.

Giansily-Blaizot *et al.*⁸¹ ont montré dans une étude rétrospective sur 17 patients ayant un FVII:C < 10 %, qu'un traitement substitutif systématique préopératoire n'était pas nécessaire pour des procédures invasives mineures à moins que le recueil des antécédents n'évoquent des hémorragies sévères à type d'hémarthrose, d'hématomes profonds ou d'épistaxis abondantes. Cependant pouvons nous nous permettre de ne pas donner de traitement prophylactique préopératoire à un patient porteur d'une hémophilie mineure parce que son score est inférieur au seuil ? Notre étude ne permet certainement pas de répondre à cette question.

Score comme outil de dépistage

Enfin, nous avons essayé de savoir si le score hémorragique pouvait être utilisé comme un outil de dépistage des maladies à risque hémorragique. En effet, certains auteurs ont suggéré qu'un interrogatoire bien conduit en pré-opératoire, permettrait d'éliminer un risque d'hémorragie lié à la chirurgie. L'évaluation du risque hémorragique ne doit plus systématiquement faire appel à des explorations biologiques de l'hémostase mais doit tenir compte en premier lieu de la consultation pré-anesthésique comprenant un interrogatoire et un

examen physique. Un des objectifs de la consultation d'anesthésie, obligatoire depuis le décret du 5 décembre 1994^{82,83}, est de détecter une anomalie acquise ou congénitale de l'hémostase, pour prévenir une complication hémorragique ou thrombo-embolique, associée à la technique anesthésique ou chirurgicale. Cet objectif est à différencier d'un dépistage systématique car au fond ce qui intéresse le médecin, c'est uniquement de détecter ce qui va modifier la prise en charge du patient comme la mise en place d'un traitement substitutif.

Le bilan biologique le plus couramment prescrit repose sur des tests usuels tels que le TP, le TCA, la numération plaquettaire et parfois le temps de saignement (TS). Dans la littérature, on retrouve une sensibilité du TCA excellente de l'ordre de 98 % mais une VPP très faible⁸⁴. La valeur pronostique du TCA est ainsi très faible. Le TP quant à lui est peu contributif en plus du TCA (87). Le TS ne doit plus faire partie du bilan initial car sa valeur prédictive négative est très faible, en particulier en cas de prise d'antiagrégant plaquettaire. Dans une étude de Bléry *et al.* en 1986, 3866 patients ont été opérés sans avoir de bilan pré-opératoire après avoir répondu à un interrogatoire bien conduit⁸⁵. Aucun effet nocif n'a été relevé. En dépit des recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), le bilan biologique reste fréquemment prescrit chez le patient asymptomatique⁸⁶. Il convient tout de même de rappeler que la normalité des examens d'hémostase n'exclut pas un risque hémorragique⁸⁷. Dans notre série, nous nous trouvons face à ce même problème. Ce sont les patients que nous avons classé dans la catégorie « antécédents hémorragiques sans anomalie biologique ».

Dans un article de 1998, Janvier⁸⁸ décrit ce qu'il appelle « les facteurs de risque majeurs » devant conduire à un bilan que sont :

- Saignement chirurgical antérieur
- Saignement menstruel anormalement élevé
- Saignement obstétrical anormalement élevé
- Epistaxis, saignement au brossage des dents
- Antécédents ou états de dysfonctions organiques (hépatique, rénale...)
- Saignements familiaux
- Anomalies des éléments cellulaires du sang
- Analgésiques, traitements à visée vasculaire, antibiotiques, anticoagulants.

De nombreux questionnaires ont été publiés, orientés vers la recherche d'antécédents personnels ou familiaux de saignements, de médicaments ou d'affections pouvant interférer avec l'hémostase. Un exemple a été publié par l'ANDEM (Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale) en 1992, comprenant des questions de type A et B selon leur importance⁸⁹. Une question de type A et 2 questions de type B signalent une histoire clinique en faveur d'un trouble de l'hémostase (annexe 18). L'utilisation d'un questionnaire standardisé facilite la conduite d'une enquête exhaustive indispensable, qu'un bilan biologique soit finalement ou non prescrit à son issue.

Sramek *et al.* ont étudié une population consultant dans un centre spécialisé pour troubles hémorragiques et une population consultant en systématique en pré-opératoire⁵⁵. La conclusion est qu'un simple auto-questionnaire peut être suffisant pour dépister les sujets porteurs de troubles de l'hémostase mais était insuffisant pour prédire le risque hémorragique.

Close *et al.* dans une étude prospective, concluent que le bilan biologique chez des patients sans histoire hémorragique n'est pas prédictif du risque hémorragique post-opératoire⁹⁰.

Asaf *et al.* ont étudié les pratiques concernant le bilan pré-opératoire chez 416 enfants venant en consultation pré-anesthésique avant une adénoïdectomie ⁹¹. On retrouve une anomalie du TP chez 29 % des enfants dont 3,3 % ont saigné en per-opératoire et 5,8 % en post-opératoire, et une anomalie du TCA chez 14,7 % des enfants dont 8,2 % ont saigné en per-opératoire et 3,3 % en post-opératoire. Ils arrivent à la conclusion que ce bilan d'hémostase ayant de faibles sensibilité et valeurs prédictives, ne doit pas être pratiqué de manière systématique en dehors d'un interrogatoire en faveur.

De même Burk *et al.* dans leur étude sur 1603 enfants de 3 à 16 ans avant une amygdalectomie, ont constaté que 2 % présentent une anomalie du bilan d'hémostase confirmée dans la moitié des cas. Sur ces 15 anomalies, un enfant avait une maladie de Willebrand et un autre présentait une hémophilie A mineure. Ce dernier avait un interrogatoire normal ⁹². Le bilan a également retrouvé 11 patients ayant un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase et 2 enfants ayant un TCA allongé de manière inexplicable. Un des risques de ces bilans de routine est donc le dépistage d'anomalies sans conséquence clinique. Cependant, même si l'on dépiste un seul sujet sur 1603, peut-on se permettre de prendre ce risque ?

Dans notre expérience, notre score n'est pas un bon test de dépistage des maladies hémorragiques en consultation de routine du fait notamment de sa faible VPN globale (30,7 %). Cependant ce n'était pas l'objet principal de l'étude qui concerne des patients explorés pour pathologie hémorragique au CRTH.. Ils n'appartiennent donc pas à la population générale comme lors d'une consultation d'anesthésie en pré-opératoire. Rodeghiero *et al.* ⁵² ont basé leurs études sur un propositus (porteur de VWD1) et sur les cas autour du propositus, sans connaître préalablement leur statut . Cette méthodologie permet une objectivité qui peut éventuellement faire défaut dans notre travail.

Enfin, notre score quantitatif est complet mais peut-être considéré comme un peu compliqué. On pourrait alors proposer le score qualitatif basé non pas sur la sévérité des signes cliniques mais tout simplement sur le nombre d'items positifs. Les résultats sont encourageants avec notamment des sensibilités et VPN plus élevées. Une étude pourrait utiliser ce score simplifié en pré-opératoire afin d'évaluer l'intérêt d'un bilan d'hémostase.

Conclusion

Notre étude nous a permis d'évaluer la pertinence de notre score clinique hémorragique sur une population de patients consultant au CRTH pour perturbation du bilan d'hémostase ou symptômes hémorragiques. Un diagnostic a été posé pour 290 patients, 34 patients n'ont pas de diagnostic définitif.

Conformément à ce qui avait été rapporté précédemment dans la littérature, nous avons pu confirmer l'intérêt du score clinique dans la maladie de Willebrand, puis étendre son utilisation à toutes les pathologies de l'hémostase. Notre étude de corrélation clinico-biologique réalisée dans l'hémophilie et la maladie de Willebrand montre ainsi que le risque hémorragique augmente avec la baisse de l'activité coagulante des facteurs.

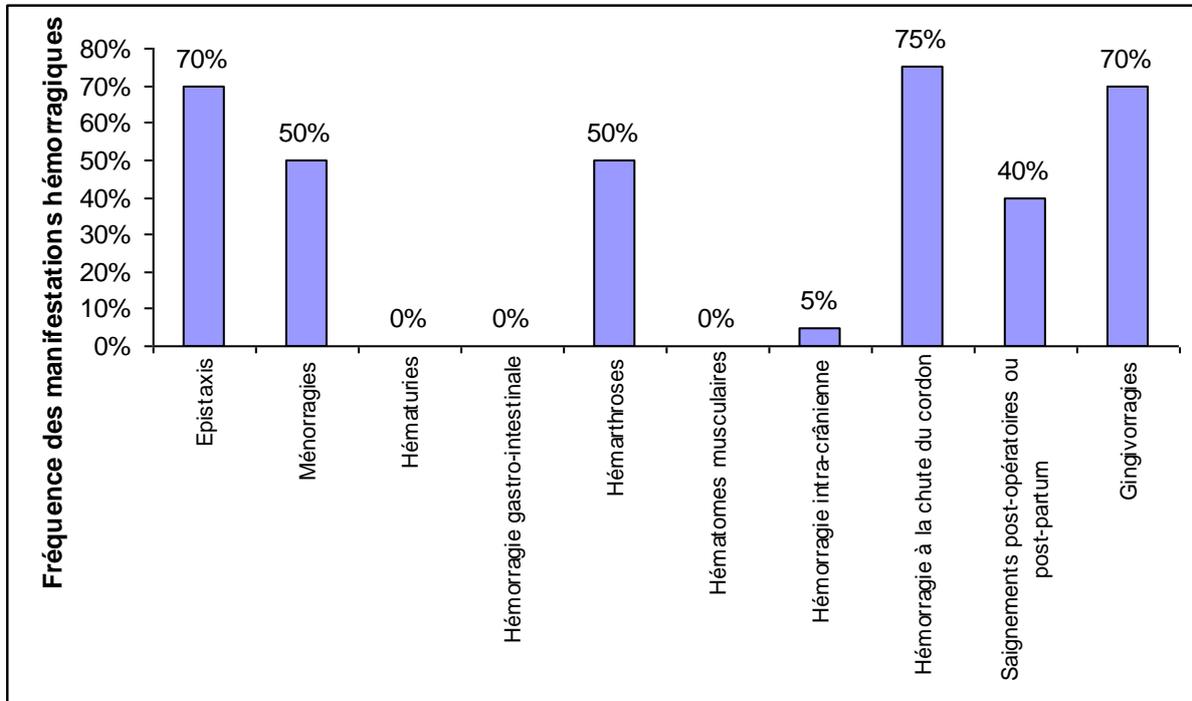
Même si cela ne constituait pas l'objectif principal de cette étude, nous avons démontré que, malheureusement, notre score ne peut être considéré comme un test de dépistage : un score clinique positif ne nous permet pas de distinguer de manière fiable les différentes pathologies. De nouvelles études sur des populations plus importantes seraient nécessaires afin notamment de tester le score dans une consultation de routine et d'évaluer les capacités du score qualitatif proposé dans ce travail, moins complexe dans cet objectif.

Enfin, nous avons démontré qu'il s'agissait d'un outil très prometteur dans l'évaluation clinique des troubles de l'hémostase quel que soit l'âge. Il permet ainsi la standardisation du recueil des symptômes hémorragiques, l'évaluation de la tendance hémorragique en définissant des sujets « saigneurs » et des sujets « non saigneurs » et améliore le dialogue entre cliniciens. Il peut assurément devenir un des éléments cliniques à noter dans chaque dossier pour « quantifier » le profil hémorragique. A ce jour nous ne pouvons affirmer s'il constitue une aide décisionnelle pour la mise en place d'une prise en charge hémostatique spécifique en période péri-opératoire chez les patients connus comme porteurs de pathologie de l'hémostase. Il est probable que ce point constitue un de ces intérêts majeurs et qu'il devra être évalué dans des études ultérieures

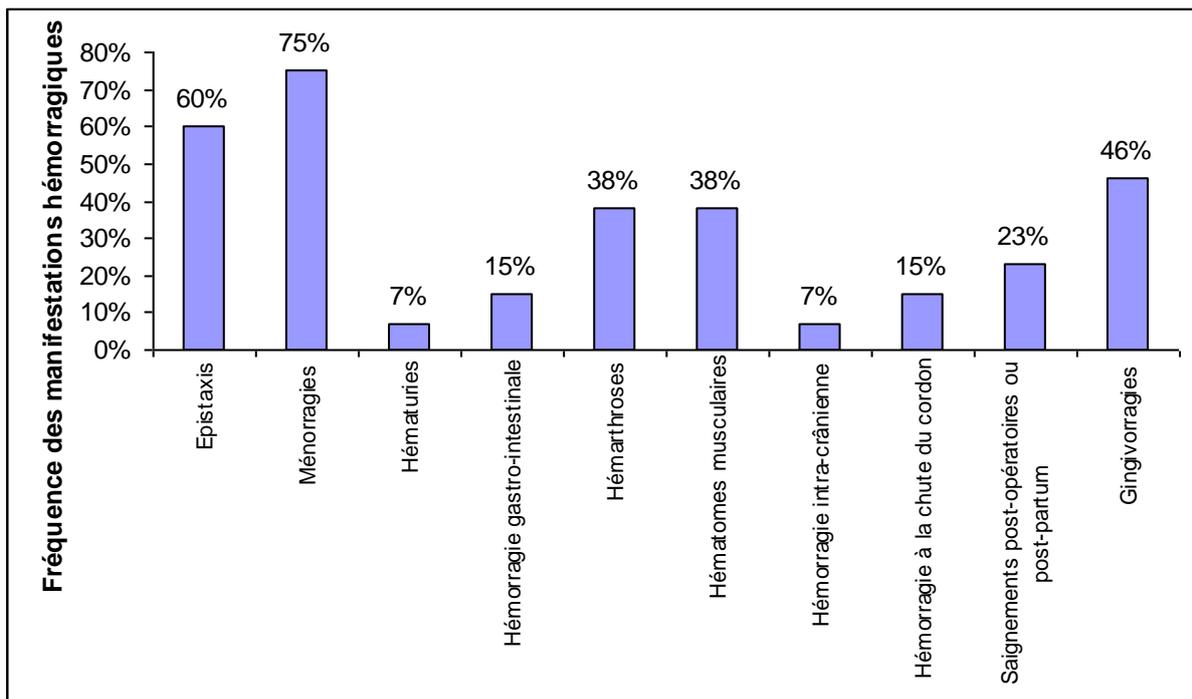
Ce travail a fait l'objet d'une communication orale publiée lors du congrès de la WFH en juillet 2010⁹³ (annexe 19).

Annexes

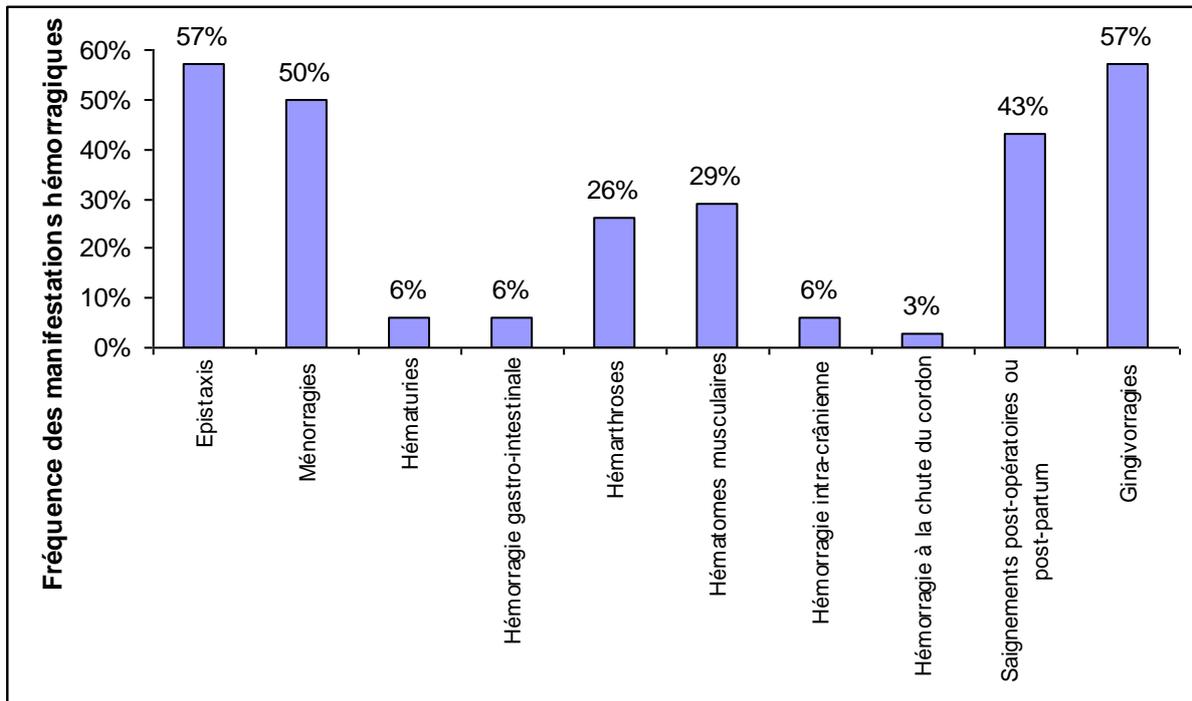
Annexe 1: Déficit en fibrinogène : pourcentage sur 60 patients (fibrinogène < 10 mg/dL) de manifestations hémorragiques ⁴⁹.



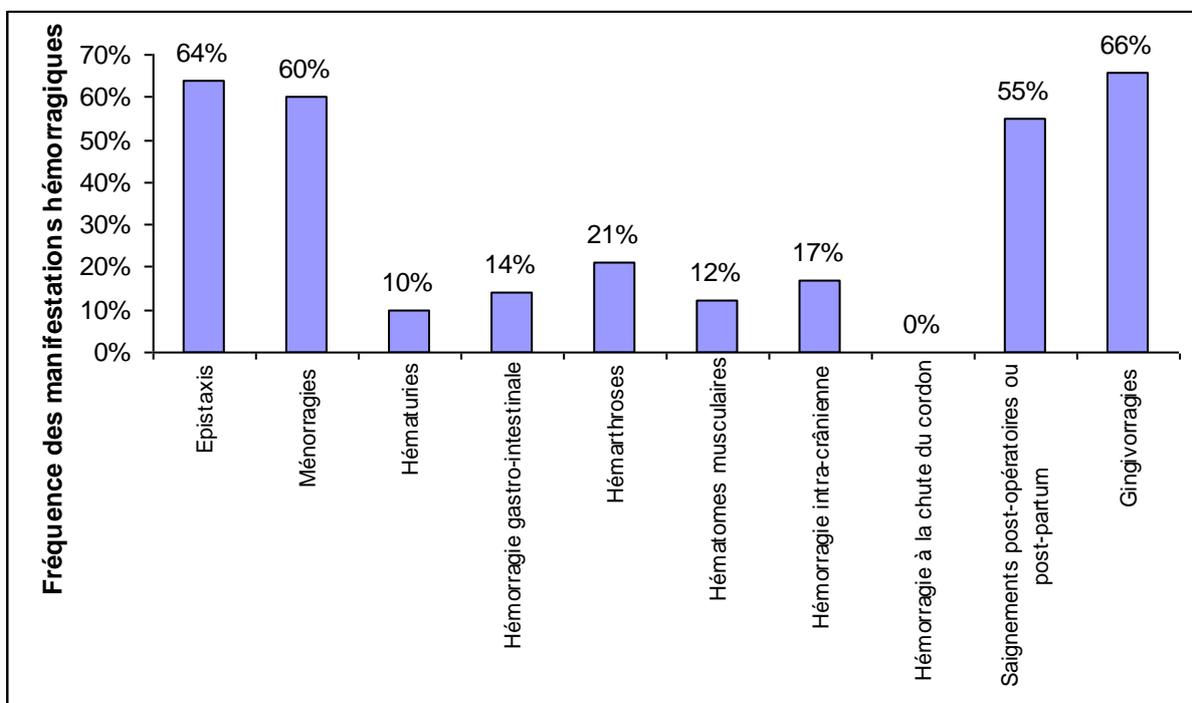
Annexe 2: Déficit en prothrombine : pourcentage sur 14 patients (taux entre 4 % et 10 %) de manifestations hémorragiques ⁴⁹.



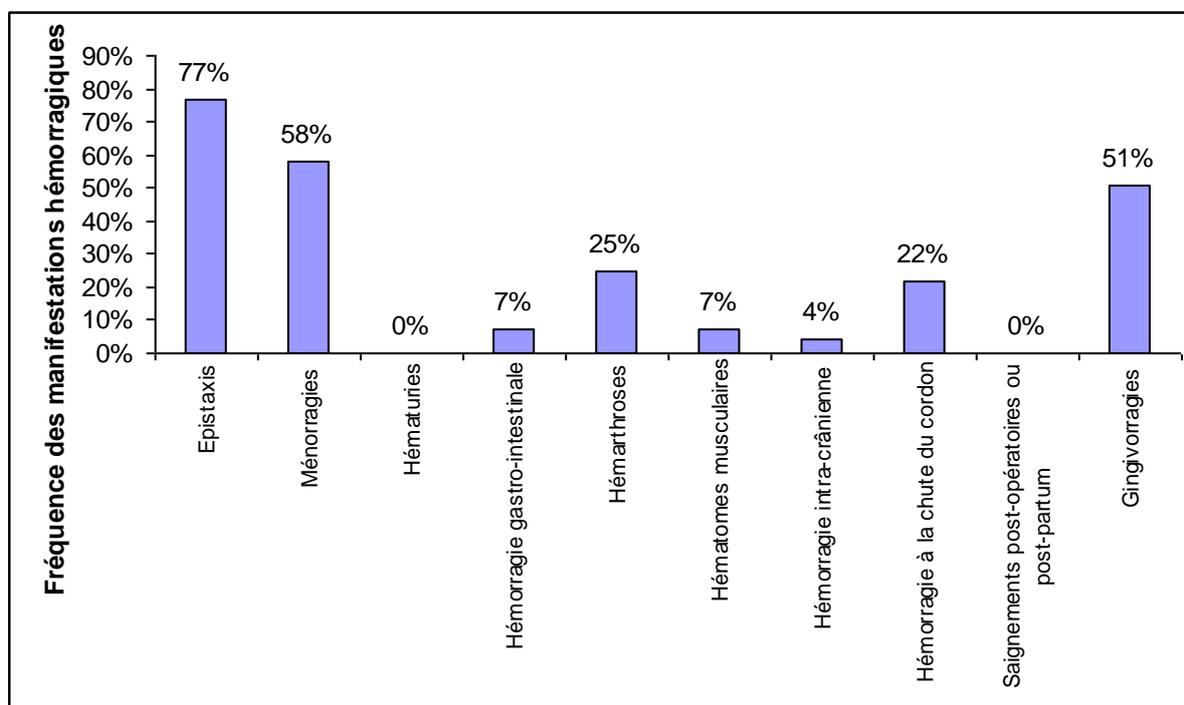
Annexe 3: Déficit en facteur V : pourcentage sur 45 patients (taux < 10 %) de manifestations hémorragiques ⁴⁹.



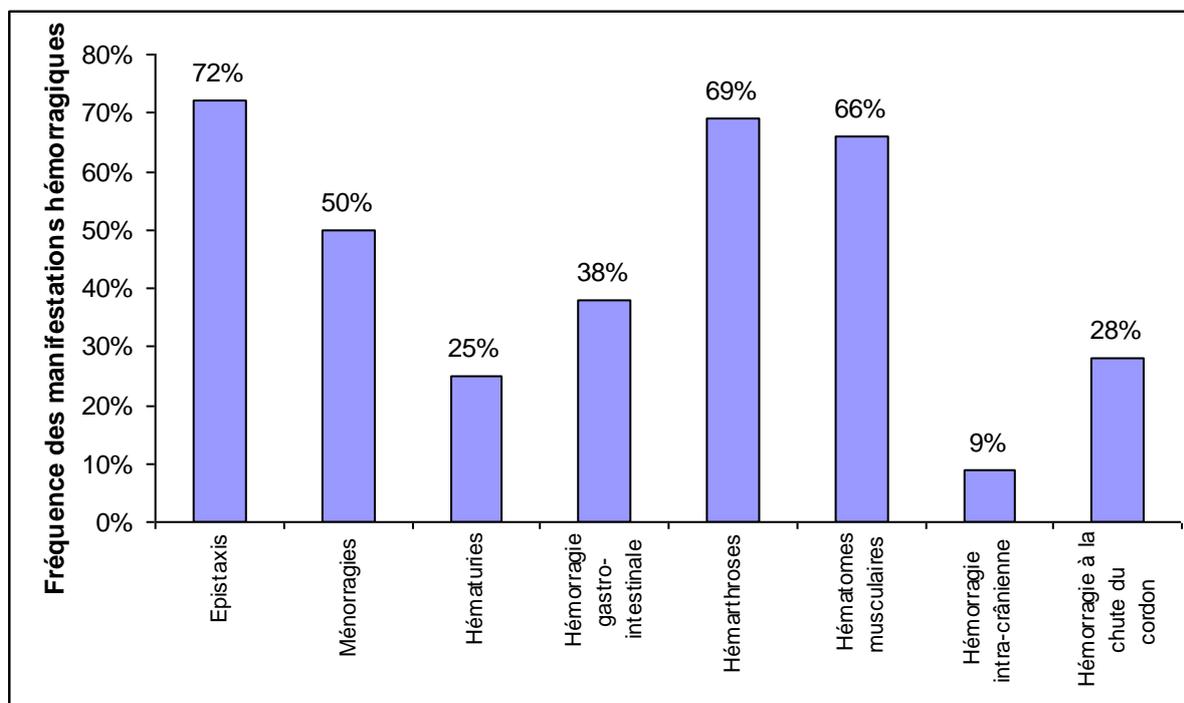
Annexe 4: Déficit en facteur VII : pourcentage sur 49 patients (taux < 10 %) de manifestations hémorragiques ⁴⁹.



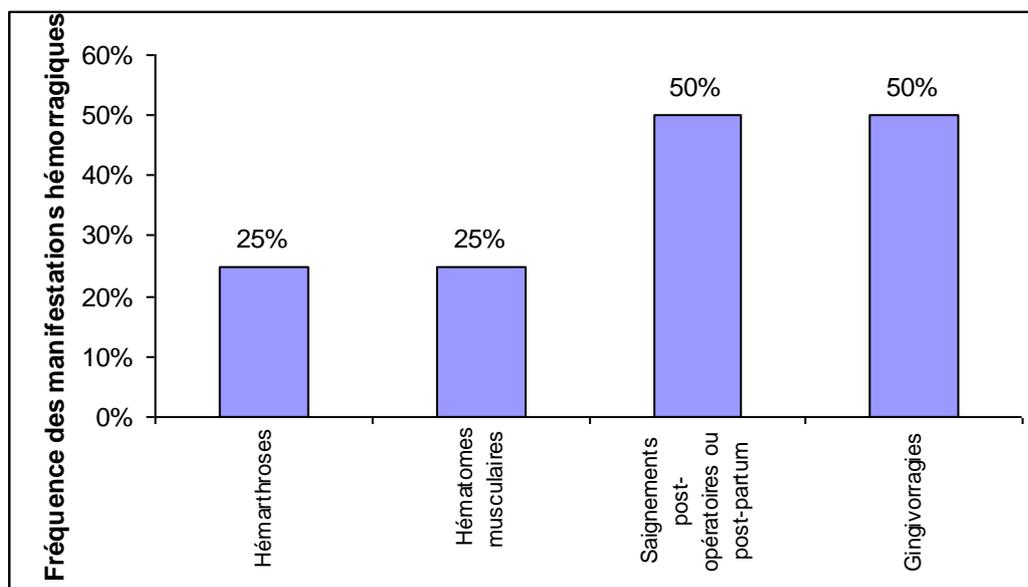
Annexe 5: Déficit combiné facteur V et VIII: pourcentage sur 27 patients (taux entre 4 % et 14 %) de manifestations hémorragiques ⁴⁹.



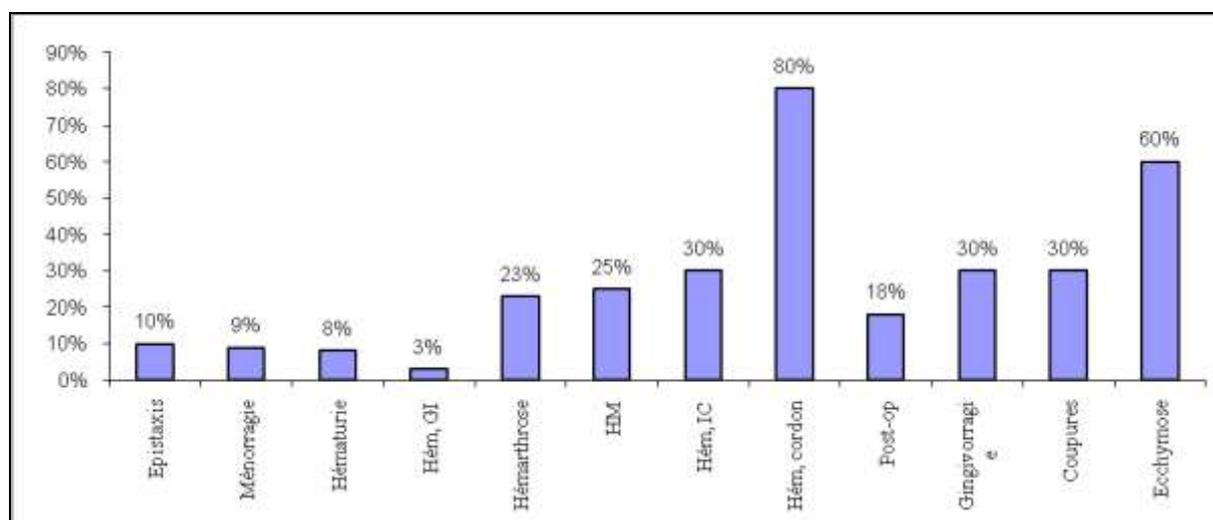
Annexe 6: Déficit en facteur X : pourcentage sur 42 patients (taux < 10 %) de manifestations hémorragiques ⁴⁹.



Annexe 7: Déficit en facteur XI : pourcentage (taux < 10 %) de manifestations hémorragiques ⁴⁶.



Annexe 8: Déficit en facteur XIII : pourcentage (taux < 10 %) de manifestations hémorragiques ^{46,94}.



Hém : Hémorragie ; GI : Gastro-intestinale ; HM : Hématome musculaire ; IC : Intra-crânienne ; Coupures : Saignements prolongés aux coupures

Annexe 9: Questionnaire Vicenza d'après Rodeghiero *et al.*

QUESTIONNAIRE

Epistaxis: Any nosebleed, especially if not occurring during pre-puberal age only, which could not be managed by the patient him/herself OR longer than 5 minutes OR requiring medical attention. Very frequent and disturbing bleedings (at least one every week) could be recorded even if not meeting the above criteria in the "Note" space of the appropriate box of the questionnaire.

Bruising/ Hematoma: Any spontaneous bruise/hematoma larger than 3 centimetres or considered disproportionate to trauma by the investigator

Petechiae: No further requirements

Minor cutaneous wound: Any prolonged bleeding, longer than 5 minutes, caused by superficial cuts (e.g. by razor, knife or scissors)

Gum bleeding: Any spontaneous bleeding lasting for a minute or longer causing frankly bloody sputum or any profuse bleeding after tooth brushing

Tooth eruption: Any bleeding requiring assistance or supervision by a physician

Bites to lips, cheek and tongue: Any bleeding longer than 5 minutes or causing a swollen tongue or mouth

Hematemesis, melena and hematochezia: No further requirement

Tooth extraction: Any bleeding occurring after leaving the dentist's office or a prolonged bleeding at the dentist's office causing a delay in the procedure

Surgical bleeding: Any bleeding stated as abnormally prolonged by the surgeon or causing a delay in discharge or requiring some supportive treatment

Menorrhagia: See the questionnaire

Post-partum hemorrhage: As for surgery

For every symptom try to fill in the questionnaire summarizing it on the basis of the average presentation that is the most frequent one.

Epistaxis	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
------------------	-----------------------------	----------------------------------	-------------------------------	------------------------------

If yes, please fill in the following boxes

AVERAGE PRESENTATION	
Number episodes/year	<input type="checkbox"/> less than 1 <input type="checkbox"/> 1 - 5 <input type="checkbox"/> 6 - 12 <input type="checkbox"/> more than 12
Duration of average single episode (min.)	<input type="checkbox"/> one minute or less <input type="checkbox"/> one to ten minutes <input type="checkbox"/> more than ten minutes
Spontaneous ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Both nostrils ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
After drug ingestion (e.g. aspirin)	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Seasonal correlation	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cessation	<input type="checkbox"/> spontaneous <input type="checkbox"/> after short compression <input type="checkbox"/> by medical intervention
Age of maximum severity	<input type="checkbox"/> less than 14 years <input type="checkbox"/> 14 to 45 years <input type="checkbox"/> more than 45 years
Ever required medical attention ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify	
Consultation only	<input type="checkbox"/>
Cauterization	<input type="checkbox"/>
Packing	<input type="checkbox"/>
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>
Notes

MOST SEVERE PRESENTATION

Duration of episode (min.)

- one minute or less
- one to ten minutes
- more than ten minutes

Spontaneous ?

Yes

No

Both nostrils ?

Yes

No

After drug ingestion
(e.g. aspirin)

Yes

No

Cessation

- spontaneous
- after short compression
- by medical intervention

Ever required medical
attention ?

Yes

No

if yes, please specify

Consultation only

Cauterization

Packing

Blood transfusion

Notes

.....
.....
.....

Cutaneous symptoms	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
---------------------------	-----------------------------	----------------------------------	-------------------------------	------------------------------

If yes, please fill in the following boxes

AVERAGE PRESENTATION	
Number episodes/year	<input type="text"/> <input type="text"/>
Type	<input type="checkbox"/> Petechiae <input type="checkbox"/> Bruises <input type="checkbox"/> Hematomas
Location of bruises (if any)	<input type="checkbox"/> Exposed sites <input type="checkbox"/> Unexposed sites
Minimal or no trauma	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Ever required medical attention ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify
Consultation only	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Notes

MOST SEVERE PRESENTATION	
Type	<input type="checkbox"/> Petechiae <input type="checkbox"/> Bruises <input type="checkbox"/> Hematomas
Location of bruises (if any)	<input type="checkbox"/> Exposed sites <input type="checkbox"/> Unexposed sites
Minimal or no trauma	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Ever required medical attention ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify
Consultation only	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Notes

Bleeding from minor wounds

No

Trivial

N.E.

Yes

If yes, please fill in the following boxes

AVERAGE PRESENTATION

Number episodes/year

- less than 1
- 1 - 5
- 6 - 12
- more than 12

Duration of average single episode (min.)

- one to ten minutes
- more than ten minutes

Ever required medical attention ?

Yes

No

if yes, please specify

Surgical hemostasis

Blood transfusion

Notes

.....
.....

MOST SEVERE PRESENTATION

Duration of episode (min.)

- one to ten minutes
- more than ten minutes

Required medical attention?

Yes

No

if yes, please specify

Surgical hemostasis

Blood transfusion

Notes

.....
.....

Oral cavity bleeding	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
-----------------------------	-----------------------------	----------------------------------	-------------------------------	------------------------------

If yes, please fill in the following boxes

AVERAGE PRESENTATION	
Type of bleeding	<input type="checkbox"/> Tooth eruption <input type="checkbox"/> Gums, spontaneous <input type="checkbox"/> Gums, after brushing <input type="checkbox"/> Bites to lip & tongue
Ever required medical attention ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify	
Consultation only	<input type="checkbox"/>
Surgical hemostasis	<input type="checkbox"/>
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>
Notes

MOST SEVERE PRESENTATION	
Type of bleeding	<input type="checkbox"/> Tooth eruption <input type="checkbox"/> Gums, spontaneous <input type="checkbox"/> Gums, after brushing <input type="checkbox"/> Bites to lip & tongue
Required medical attention?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify	
Consultation only	<input type="checkbox"/>
Surgical hemostasis	<input type="checkbox"/>
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>
Notes

Gastrointestinal bleeding	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
----------------------------------	-----------------------------	----------------------------------	-------------------------------	------------------------------

If yes, please fill in the following boxes

AVERAGE PRESENTATION	
Number of episodes	<input type="text"/> <input type="text"/>
Type of bleeding	<input type="checkbox"/> Hematemesis <input type="checkbox"/> Melena <input type="checkbox"/> Hematochezia
Presence of associated GI disease	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Specify: <input type="checkbox"/> Ulcer <input type="checkbox"/> Portal hypertension <input type="checkbox"/> Angiodysplasia
Ever required medical attention ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify	
Consultation only	<input type="checkbox"/>
Surgical hemostasis	<input type="checkbox"/>
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>
Notes

MOST SEVERE PRESENTATION	
Type of bleeding	<input type="checkbox"/> Hematemesis <input type="checkbox"/> Melena <input type="checkbox"/> Hematochezia
Presence of associated GI disease	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Specify: <input type="checkbox"/> Ulcer <input type="checkbox"/> Portal hypertension <input type="checkbox"/> Angiodysplasia
Required medical attention?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify	
Consultation only	<input type="checkbox"/>
Surgical hemostasis	<input type="checkbox"/>
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>
Notes

Tooth extraction

Total number of tooth extractions Number of extraction followed by bleeding

Please fill in a separate box for each extraction, if any: photocopy if necessary.

Bleeding after first extraction	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
If yes, please complete:				
Age at extraction	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Type of extraction	<input type="checkbox"/> Deciduous <input type="checkbox"/> Permanent <input type="checkbox"/> Molar
Bleeding after extraction?		Yes <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>
Actions taken to control bleeding		<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Resuturing <input type="checkbox"/> Packing <input type="checkbox"/> Blood transfusion		
Notes	

Bleeding after second extraction	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
If yes, please complete:				
Age at extraction	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Type of extraction	<input type="checkbox"/> Deciduous <input type="checkbox"/> Permanent <input type="checkbox"/> Molar
Bleeding after extraction?		Yes <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>
Actions taken to control bleeding		<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Resuturing <input type="checkbox"/> Packing <input type="checkbox"/> Blood transfusion		
Notes	

Bleeding after third extraction	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
If yes, please complete:				
Age at extraction	<input type="text"/> <input type="text"/>	Type of extraction	<input type="checkbox"/> Deciduous <input type="checkbox"/> Permanent <input type="checkbox"/> Molar	
Bleeding after extraction?		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Actions taken to control bleeding		<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Resuturing <input type="checkbox"/> Packing <input type="checkbox"/> Blood transfusion		
Notes			

MOST SEVERE BLEEDING AFTER TOOTH EXTRACTION				
Age at extraction	<input type="text"/> <input type="text"/>	Type of extraction	<input type="checkbox"/> Deciduous <input type="checkbox"/> Permanent <input type="checkbox"/> Molar	
Bleeding after extraction?		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Actions taken to control bleeding		<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Resuturing <input type="checkbox"/> Packing <input type="checkbox"/> Blood transfusion		
Notes			

Surgery

Total number of surgeries Number of surgeries followed by bleeding

Please fill in a separate box for each extraction, if any: photocopy if necessary.

Bleeding after first surgery	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
If yes, please complete:				
Age at surgery	<input type="text"/> <input type="text"/>	Type of surgery		
		<input type="checkbox"/> Tonsillectomy/Adenoids	<input type="checkbox"/> Major-abdominal	<input type="checkbox"/> Major-thoracic
		<input type="checkbox"/> Pharynx/Nose	<input type="checkbox"/> Major-gynecology	<input type="checkbox"/> Other
Bleeding after surgery?		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Actions taken to control bleeding		<input type="checkbox"/> None		
		<input type="checkbox"/> Resuturing/surgical		
		<input type="checkbox"/> Blood transfusion		
		<input type="checkbox"/> Other		
Notes			
			

Bleeding after second surgery	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
If yes, please complete:				
Age at surgery	<input type="text"/> <input type="text"/>	Type of surgery		
		<input type="checkbox"/> Tonsillectomy/Adenoids	<input type="checkbox"/> Major-abdominal	<input type="checkbox"/> Major-thoracic
		<input type="checkbox"/> Pharynx/Nose	<input type="checkbox"/> Major-gynecology	<input type="checkbox"/> Other
Bleeding after surgery?		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Actions taken to control bleeding		<input type="checkbox"/> None		
		<input type="checkbox"/> Resuturing/surgical		
		<input type="checkbox"/> Blood transfusion		
		<input type="checkbox"/> Other		
Notes			
			

Bleeding after third surgery	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
If yes, please complete:				
Age at surgery	<input type="text"/> <input type="text"/>	Type of surgery	<input type="checkbox"/> Major-abdominal <input type="checkbox"/> Major-thoracic <input type="checkbox"/> Major-gynecology <input type="checkbox"/> Other	
		<input type="checkbox"/> Tonsillectomy/Adenoids <input type="checkbox"/> Pharynx/Nose		
Bleeding after surgery?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Actions taken to control bleeding	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Resuturing/surgical <input type="checkbox"/> Blood transfusion <input type="checkbox"/> Other			
Notes			

MOST SEVERE BLEEDING AFTER SURGERY				
Age at surgery	<input type="text"/> <input type="text"/>	Type of surgery	<input type="checkbox"/> Major-abdominal <input type="checkbox"/> Major-thoracic <input type="checkbox"/> Major-gynecology <input type="checkbox"/> Other	
		<input type="checkbox"/> Tonsillectomy/Adenoids <input type="checkbox"/> Pharynx/Nose		
Bleeding after surgery?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Actions taken to control bleeding	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Resuturing/surgical <input type="checkbox"/> Blood transfusion <input type="checkbox"/> Other			
Notes			

Menorrhagia

Duration of average menstruation (days)

Duration of heavy days

Ever suffered from menorrhagia ?

No Trivial N.E. Yes

If yes, please fill in the following boxes

AVERAGE PRESENTATION

Age of maximum severity

 14 - 25 26 - 35 more than 36

Ever required medical attention ?

Yes No

if yes, please specify

Consultation only

Pill use

Dilatation & curettage

Hysterectomy

Blood transfusion

Iron therapy

Notes

.....

.....

MOST SEVERE PRESENTATION

Age of bleeding

 14 - 25 26 - 35 more than 36

Required medical attention?

Yes No

if yes, please specify

Consultation only

Pill use

Dilatation & curettage

Hysterectomy

Blood transfusion

Iron therapy

Notes

.....

.....

Post-partum hemorrhage

Total number of deliveries

Number of deliveries followed by bleeding

Please fill in a separate box for each delivery, if any; photocopy if necessary

Bleeding after first delivery

No

Trivial

N.E.

Yes

If yes, complete:

Ever required medical attention ?

Yes

No

if yes, please specify

Dilatation & curettage

Hysterectomy

Blood transfusion

Iron therapy

Other

Notes

.....
.....

Bleeding after second delivery

No

Trivial

N.E.

Yes

If yes, complete:

Ever required medical attention ?

Yes

No

if yes, please specify

Dilatation & curettage

Hysterectomy

Blood transfusion

Iron therapy

Other

Notes

.....
.....

Bleeding after third delivery	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
If yes, complete:				
Ever required medical attention ?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
if yes, please specify				
Dilatation & curettage	<input type="checkbox"/>			
Hysterectomy	<input type="checkbox"/>			
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>			
Iron therapy	<input type="checkbox"/>			
Other	<input type="checkbox"/>			
Notes			

MOST SEVERE BLEEDING AFTER DELIVERY		
Required medical attention?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify		
Dilatation & curettage	<input type="checkbox"/>	
Hysterectomy	<input type="checkbox"/>	
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>	
Iron therapy	<input type="checkbox"/>	
Other	<input type="checkbox"/>	
Notes	

Other bleedings	No <input type="checkbox"/>	Trivial <input type="checkbox"/>	N.E. <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>
------------------------	-----------------------------	----------------------------------	-------------------------------	------------------------------

If yes, please fill in the following boxes

AVERAGE PRESENTATION	
Please specify type of bleeding
Ever required medical attention ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify	
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>
Desmopressin	<input type="checkbox"/>
Replacement therapy	<input type="checkbox"/>
Iron therapy	<input type="checkbox"/>
Antifibrinolytics	<input type="checkbox"/>
Notes

MOST SEVERE PRESENTATION	
Please specify type of bleeding
Required medical attention ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
if yes, please specify	
Blood transfusion	<input type="checkbox"/>
Desmopressin	<input type="checkbox"/>
Replacement therapy	<input type="checkbox"/>
Iron therapy	<input type="checkbox"/>
Antifibrinolytics	<input type="checkbox"/>
Notes

Muscle hematomas or hemarthrosis No Trivial N.E. Yes

If yes, please fill in the following boxes

AVERAGE PRESENTATION

Please specify type & location

.....

Spontaneous ?

Yes

No

Ever required medical attention ?

Yes

No

If yes, please specify

Blood transfusion

Desmopressin

Replacement therapy

Notes

.....

MOST SEVERE PRESENTATION

Please specify type & location

.....

Spontaneous ?

Yes

No

Required medical attention?

Yes

No

If yes, please specify

Blood transfusion

Desmopressin

Replacement therapy

Notes

.....

Annexe 10: Score clinique hémorragique dans la maladie de Willebrand de type 1 selon Rodeghiero *et al.* ⁵².

Symptoms	Assigned score	
Epistaxis	0 = no or trivial 1 = present	2 = packing, cauterization, 3 = transfusion, replacement
Cutaneous symptoms	0 = no or trivial 1 = petechiae or bruises	2 = hematomas 3 = medical consultation
Minor wounds	0 = no or trivial 1 = present (1-5 episodes/year)	2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Oral cavity bleeding	0 = no or trivial 1 = present	2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Gastrointestinal bleeding	0 = no or trivial 1 = present	2 = medical attention 3 = surgery / blood transfusion
Post-partum hemorrhage	0 = no or trivial 1 = present, iron therapy	2 = blood transfusion, dilatation-curettage, suturing 3 = hysterectomy
Muscle hematomas or hemarthrosis	0 = no or trivial 1 = present	2 = medical attention 3 = transfusion, intervention
Tooth extraction (most severe episode)	0 = no or trivial 1 = present	2 = suturing or packing 3 = transfusion
Surgery (most severe episode)	0 = no or trivial 1 = present	2 = suturing or resurgery 3 = transfusion
Menorrhagia	0 = no or trivial 1 = present	2 = consultation, pill use, iron therapy 3 = transfusion, hysterectomy, dilatation-curettage, replacement therapy

Annexe 11: Score clinique hémorragique dans la maladie de Willebrand de type 1 selon Tosetto *et al.* ⁵⁹.

Symptom	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 10'	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	-	No or trivial (< 1 cm)	> 1 cm and no trauma	Consultation only		
Bleeding from minor wounds	-	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 5'	Consultation only	Surgical hemostasis	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	-	No	Referred at least one	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Gastrointestinal bleeding	-	No	Associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia	Spontaneous	Surgical hemostasis, blood transfusion, replacement therapy, desmopressin, antifibrinolytic	
Tooth extraction	No bleeding in at least two extraction	None done or no bleeding in one extraction	Referred in < 25% of all procedures	Referred in > 25% of all procedures, no intervention	Resuturing or packing	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Surgery	No bleeding in at least two surgeries	None done or no bleeding in one surgery	Referred in < 25% of all surgeries	Referred in > 25% of all procedures, no intervention	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	-	No	Consultation only	Antifibrinolytics, pill use	Dilatation and curettage, iron therapy	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin or hysterectomy
Postpartum hemorrhage	No bleeding in at least two deliveries	No deliveries or no bleeding in one delivery	Consultation only	Dilatation and curettage, iron therapy, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin	Hysterectomy
Muscle hematomas	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
Central nervous system bleeding	-	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention

Annexe 12: Echelle de sévérité des hémorragies chez des enfants porteurs d'un PTI ⁷⁰.

Overall bleeding severity
<p>0 – None – definitely no new hemorrhage of any kind</p> <p>1 – Minor – few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 5 cm diameter); no mucosal bleeding</p> <p>2 – Mild – many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 5 cm diameter); no mucosal bleeding</p> <p>3 – Moderate – overt mucosal bleeding (epistaxis, gum bleeding, oropharyngeal blood blisters, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, etc.) that does not require immediate medical attention or intervention</p> <p>4 – Severe – mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage (in the brain, lung, muscle, joint, etc.) that requires immediate medical attention or intervention</p> <p>5 – Life-threatening or fatal – documented intracranial hemorrhage or life-threatening or fatal hemorrhage in any site</p>
Grades of epistaxis
<p>0 – None</p> <p>1 – Minor – spotting on sheet or pillow and/or blood noted in nares, no active bleeding or need to apply pressure</p> <p>2 – Mild – active bleeding on 1 or more occasions with need to apply pressure for < 15 min</p> <p>3 – Moderate – active bleeding on 1 or more occasions with need to apply pressure for at least 15 min</p> <p>4 – Severe – repeated, continuous and/or profuse bleeding</p>
Grades of oral bleeding
<p>0 – None</p> <p>1 – Minor – petechiae on palate or buccal mucosa</p> <p>2 – Mild – one or more buccal blood blisters (hemorrhagic bullae or infiltrates) with or without petechiae, no active bleeding</p> <p>3 – Moderate – intermittent active bleeding from gums, lips, buccal mucosa, or posterior oropharynx</p> <p>4 – Severe – continuous bleeding from gums, lips, buccal mucosa, or posterior oropharynx</p>
Grades of skin bleeding
<p>0 – None – no new cutaneous bleeding</p> <p>1 – Minor – possibly a few new petechiae (≤ 100 total)</p> <p>2 – Mild – definitely a few new petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (< 5 cm diameter)</p> <p>3 – Moderate – numerous new petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 5 cm diameter)</p> <p>4 – Severe – extensive (hundreds of) petechiae and > 5 large bruises (> 5 cm diameter)</p>

Annexe 13: Echelle IBLS d'après Page *et al.* ⁷².

Site	Bleeding grade		
	0	1	2
Skin [physical examination (PE)]	None	1-5 bruises and/or scattered petechiae	>5 bruises with size >2 cm and/or diffuse petechiae
Oral (PE)	None	1 blood blister or >5 petechiae or gum bleeding that clears easily with rinsing	Multiple blood blisters and/or gum bleeding
Skin (Hx)	None	1-5 bruises and/or scattered petechiae	>5 bruises with size >2 cm and/or diffuse petechiae
Oral (Hx)	None	1 blood blister or >5 petechiae and/or gum bleeding <5 min	Multiple blood blisters and/or gum bleeding >5 min
Epistaxis	None	Blood when blowing nose and/or epistaxis <5 min (per episode)	Bleeding >5 min (per episode)
Gastrointestinal (GI)	None	Occult blood	Gross blood
Urinary (U)	None	Microscopic (+ve dipstick)	Macroscopic
Gynecological (GYN)	None (normal period)	Spotting not at time of normal period	Bleeding >spotting not at time of period or very heavy period
Pulmonary	None	N/A	Yes
Intracranial haemorrhage	None	N/A	Yes
Subconjunctival haemorrhage	None	Yes	N/A

Annexe 14: Résultats des scores cliniques de notre étude.

Paramètre	Statistiques	Patients (N=324)	Témoins (N=49)	TOTAL (N=373)
Age	<i>Mean</i>	30.3	27.8	29.9
	<i>SD</i>	20.4	15.8	19.9
	<i>Median</i>	27.5	27.0	27.0
	<i>[Min ; Max]</i>	[1.0 ;88.0]	[0.2 ;70.0]	[0.2 ;88.0]
	Filled (n)	324 (100.00 %)	49 (100.00 %)	373 (100.00 %)
	Missing (n)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)
				(T)=0.3400
Classes d'âge				
<15 ans	<i>n(%)</i>	89 (27.5 %)	10 (20.4 %)	99 (26.5 %)
[15;30[ans	<i>n(%)</i>	85 (26.2 %)	18 (36.7 %)	103 (27.6 %)
[30;50[ans	<i>n(%)</i>	93 (28.7 %)	17 (34.7 %)	110 (29.5 %)
[50;70[ans	<i>n(%)</i>	44 (13.6 %)	3 (6.1 %)	47 (12.6 %)
>=70 ans	<i>n(%)</i>	13 (4.0 %)	1 (2.0 %)	14 (3.8 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.2545
Sexe				
Hommes	<i>n(%)</i>	191 (59.0 %)	29 (59.2 %)	220 (59.0 %)
Femmes	<i>n(%)</i>	133 (41.0 %)	20 (40.8 %)	153 (41.0 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.9753
Ecchymose				
0	<i>n(%)</i>	132 (40.7 %)	36 (73.5 %)	168 (45.0 %)
1	<i>n(%)</i>	192 (59.3 %)	13 (26.5 %)	205 (55.0 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=<.0001

Hématome sous cutané				
0	n(%)	207 (63.9 %)	47 (95.9 %)	254 (68.1 %)
1	n(%)	55 (17.0 %)	2 (4.1 %)	57 (15.3 %)
2	n(%)	47 (14.5 %)	0 (0.0 %)	47 (12.6 %)
3	n(%)	15 (4.6 %)	0 (0.0 %)	15 (4.0 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.0001
Hématome profond				
0	n(%)	242 (74.7 %)	49 (100.0 %)	291 (78.0 %)
1	n(%)	28 (8.6 %)	0 (0.0 %)	28 (7.5 %)
2	n(%)	3 (0.9 %)	0 (0.0 %)	3 (0.8 %)
3	n(%)	19 (5.9 %)	0 (0.0 %)	19 (5.1 %)
4	n(%)	32 (9.9 %)	0 (0.0 %)	32 (8.6 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.0032
Hémarthrose				
0	n(%)	252 (77.8 %)	49 (100.0 %)	301 (80.7 %)
1	n(%)	9 (2.8 %)	0 (0.0 %)	9 (2.4 %)
3	n(%)	8 (2.5 %)	0 (0.0 %)	8 (2.1 %)
4	n(%)	55 (17.0 %)	0 (0.0 %)	55 (14.7 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.0037
Hémorragie interne				
0	n(%)	304 (93.8 %)	49 (100.0 %)	353 (94.6 %)
1	n(%)	2 (0.6 %)	0 (0.0 %)	2 (0.5 %)
2	n(%)	7 (2.2 %)	0 (0.0 %)	7 (1.9 %)
4	n(%)	11 (3.4 %)	0 (0.0 %)	11 (2.9 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.3624
Hémorragie cerebrale				
0	n(%)	319 (98.5 %)	49 (100.0 %)	368 (98.7 %)
3	n(%)	2 (0.6 %)	0 (0.0 %)	2 (0.5 %)
4	n(%)	3 (0.9 %)	0 (0.0 %)	3 (0.8 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.6817
Hématurie				
0	n(%)	306 (94.4 %)	49 (100.0 %)	355 (95.2 %)
1	n(%)	3 (0.9 %)	0 (0.0 %)	3 (0.8 %)
2	n(%)	12 (3.7 %)	0 (0.0 %)	12 (3.2 %)
3	n(%)	3 (0.9 %)	0 (0.0 %)	3 (0.8 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.4137
Epistaxis				
0	n(%)	265 (81.8 %)	46 (93.9 %)	311 (83.4 %)
1	n(%)	36 (11.1 %)	3 (6.1 %)	39 (10.5 %)
2	n(%)	3 (0.9 %)	0 (0.0 %)	3 (0.8 %)
3	n(%)	19 (5.9 %)	0 (0.0 %)	19 (5.1 %)
4	n(%)	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)	1 (0.3 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.2638
Saignement prolongé aux petites coupures				
0	n(%)	247 (76.5 %)	47 (95.9 %)	294 (79.0 %)
1	n(%)	75 (23.2 %)	2 (4.1 %)	77 (20.7 %)
2	n(%)	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)	1 (0.3 %)
	Filled (n)	323 (99.7 %)	49 (100.0 %)	372 (99.7 %)
	Missing (n)	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)	1 (0.3 %)
				(chi² p)=0.0078

Saignement buccal				
0	<i>n</i> (%)	209 (64.5 %)	35 (71.4 %)	244 (65.4 %)
1	<i>n</i> (%)	109 (33.6 %)	14 (28.6 %)	123 (33.0 %)
3	<i>n</i> (%)	2 (0.6 %)	0 (0.0 %)	2 (0.5 %)
4	<i>n</i> (%)	4 (1.2 %)	0 (0.0 %)	4 (1.1 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.6705
Saignement gastro intestinal				
0	<i>n</i> (%)	290 (89.5 %)	48 (98.0 %)	338 (90.6 %)
1	<i>n</i> (%)	20 (6.2 %)	1 (2.0 %)	21 (5.6 %)
2	<i>n</i> (%)	11 (3.4 %)	0 (0.0 %)	11 (2.9 %)
3	<i>n</i> (%)	3 (0.9 %)	0 (0.0 %)	3 (0.8 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.2905
Extraction dentaire sans ttt hémostatique pré-opératoire				
-1	<i>n</i> (%)	50 (15.4 %)	15 (30.6 %)	65 (17.4 %)
0	<i>n</i> (%)	217 (67.0 %)	33 (67.3 %)	250 (67.0 %)
1	<i>n</i> (%)	24 (7.4 %)	1 (2.0 %)	25 (6.7 %)
2	<i>n</i> (%)	10 (3.1 %)	0 (0.0 %)	10 (2.7 %)
3	<i>n</i> (%)	7 (2.2 %)	0 (0.0 %)	7 (1.9 %)
4	<i>n</i> (%)	16 (4.9 %)	0 (0.0 %)	16 (4.3 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.0291
Chirurgie sans ttt hémostatique pré-opératoire				
-1	<i>n</i> (%)	36 (11.1 %)	15 (30.6 %)	51 (13.7 %)
0	<i>n</i> (%)	223 (68.8 %)	33 (67.3 %)	256 (68.6 %)
1	<i>n</i> (%)	21 (6.5 %)	1 (2.0 %)	22 (5.9 %)
2	<i>n</i> (%)	7 (2.2 %)	0 (0.0 %)	7 (1.9 %)
3	<i>n</i> (%)	2 (0.6 %)	0 (0.0 %)	2 (0.5 %)
4	<i>n</i> (%)	35 (10.8 %)	0 (0.0 %)	35 (9.4 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.0013
Ménorragie				
0	<i>n</i> (%)	253 (78.1 %)	44 (89.8 %)	297 (79.6 %)
1	<i>n</i> (%)	25 (7.7 %)	2 (4.1 %)	27 (7.2 %)
2	<i>n</i> (%)	28 (8.6 %)	3 (6.1 %)	31 (8.3 %)
3	<i>n</i> (%)	13 (4.0 %)	0 (0.0 %)	13 (3.5 %)
4	<i>n</i> (%)	5 (1.5 %)	0 (0.0 %)	5 (1.3 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.3358
Hémorragie du postpartum				
-1	<i>n</i> (%)	31 (9.6 %)	7 (14.3 %)	38 (10.2 %)
0	<i>n</i> (%)	273 (84.3 %)	42 (85.7 %)	315 (84.5 %)
1	<i>n</i> (%)	5 (1.5 %)	0 (0.0 %)	5 (1.3 %)
2	<i>n</i> (%)	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)	1 (0.3 %)
3	<i>n</i> (%)	13 (4.0 %)	0 (0.0 %)	13 (3.5 %)
4	<i>n</i> (%)	1 (0.3 %)	0 (0.0 %)	1 (0.3 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.5544
Anticoagulant ou AAP				
-1	<i>n</i> (%)	7 (2.2 %)	1 (2.0 %)	8 (2.1 %)
0	<i>n</i> (%)	317 (97.8 %)	48 (98.0 %)	365 (97.9 %)
	Filled (n)	324 (100.0 %)	49 (100.0 %)	373 (100.0 %)
	Missing (n)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
				(chi² p)=0.9570

Annexe 15: Détails du score dans les thrombopathies.

	Age	Sexe	Ecchymose	Hématome sous cutané	Hématome profond	Hémarthrose	Hémorragie interne	Hémorragie cérébrale	Hématurie	Epistaxis	Saignement prolongé aux petites coupures	Saignement buccal	Saignement gastro intestinal	Extraction dentaire	Chirurgie	Ménorragie	Hémorragie du postpartum	Anti-coagulant	Score
1	13	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1
2	3	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	23	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	1	0	0	0
4	43	F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0
5	17	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	-1	-1	2	0	0	1
6	46	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
7	60	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
8	14	F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
9	47	F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	1	1	0	2
10	12	F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	4
11	22	F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	4
12	31	F	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	4
13	35	F	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	-1	0	4
14	31	F	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	6
15	46	F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	3	0	7
16	47	F	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	-1	0	7
17	42	F	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	-1	2	1	0	8
18	49	F	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	3	0	9
19	50	F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	-1	4	1	0	9
20	61	F	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	2	2	3	0	10
21	67	F	1	3	0	0	4	0	0	0	1	1	1	1	4	2	-1	0	17
22	61	F	1	1	0	4	0	0	0	0	1	1	1	3	4	3	0	0	19
23	4	M	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
24	10	M	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
25	20	M	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	4
26	49	M	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4

Annexe 16: Fréquence des principaux items discriminants par pathologie.

	Ecchymoses (%)	Hématomes sous-cutanés (%)	Hématomes profonds (%)	Hémarthroses (%)	Saignement prolongé aux petites coupures (%)	Antécédent hémorragique post-opératoire (%)	Antécédent hémorragique post extraction dentaire (%)
Hémophilie A (n = 110)	66 (60)	65 (59)	52 (42)	55 (50)	23 (21)	22 (20)	21 (21)
Hémophilie B (n = 11)	5 (45)	5 (45)	8 (73)	6 (54)	3 (27)	2 (18)	1 (9)
Conductrices d'hémophilie (n = 19)	13 (68)	5 (26)	1 (5)	2 (10)	3 (16)	1 (5)	2 (10)
VWD (n = 105)	63 (60)	29 (27)	16 (15)	6 (6)	30 (28)	21 (20)	16 (15)
Déficits en facteur de la coagulation autre que FVIII ou FIX (n = 19)	6 (32)	2 (10)	1 (5)	1 (5)	4 (21)	3 (16)	2 (10)
Thrombopathies (n = 26)	18 (69)	8 (31)	1 (4)	1 (4)	6 (23)	8 (31)	7 (27)

Annexe 17: Répartition des patientes en fonction de leur déficit.

	Age	Score	Taux du facteur déficient
Conductrice d'hémophilie A	29	-1	50
	25	-1	57
	24	0	60
	31	1	53
	43	1	61
	27	1	94
	17	2	37
	31	2	49
	3	2	41
	32	2	63
	14	4	15
	22	4	40
	34	6	38
	44	6	52
	9	7	9
28	9	20	
Conductrice d'hémophilie B	8	0	56
	4	0	37
	24	13	<1

Annexe 18: Questionnaire d'évaluation du risque hémorragique pré-opératoire proposé par l'ANDEM ⁸⁹

Exemple de questionnaire explorant le risque hémorragique

Type A

1. Le patient a-t-il saigné plus de 24 heures ou a-t-il nécessité une transfusion sanguine à la suite d'un acte chirurgical tel que circoncision, amygdalectomie, appendicectomie, suture de la peau ?
- 2 Est-ce qu'après une extraction dentaire s'est produite une gingivorragie prolongée toute la nuit ou une récurrence hémorragique après 24 heures ayant nécessité une nouvelle consultation pour un traitement dentaire ou médical ?
3. Existe-t-il des antécédents d'hématurie inexpliquée ?
4. Le patient a-t-il consommé au cours des 2 semaines précédentes des médicaments contenant des salicylés ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens ?
5. L'examen clinique met-il en évidence des ecchymoses anormales des pétéchies, des signes de malnutrition ou de malabsorption, des signes de maladie hépatique ou hématologique ?

Type B

6. Les incidents précédents se sont-ils produits chez des parents ou des hommes du côté maternel ?
7. Existe-t-il des ecchymoses faciles sans cause apparente ?
8. Est-ce qu'une épistaxis a nécessité un tamponnement chirurgical pour assurer l'hémostase ?
9. Est-ce que les sites de ponction veineuse saignent plus 15 minutes après l'application du pansement ?
10. A-t-on déjà signalé au patient une tendance anormale saignement ?

Une réponse de type A = deux réponses de type B = histoire clinique positive.



A NEW BLEEDING SCORE FOR A QUANTITATIVE ASSESSMENT OF BLEEDING IN HEMORRHAGIC DISORDERS.

DELAHAYE Marine, BILLON Marilyne, LEFRANCOIS Armelle, SIGAUD Marianne, FOUASSIER Marc, TERNISIEN Catherine, TROSSAERT Marc.
Haemophilia Treatment Center, University Hospital, NANTES, France

Introduction:

In patients with bleeding disorders, the evaluation of hemorrhagic phenotype is essential to define diagnostic strategy. For a more objective diagnosis, a bleeding score (BS) has been defined by Rodeghiero et al (JTH, 2007) for type 1 von Willebrand disease (VWD). It is based on a quantitative and qualitative assessment of bleeding history. However, to our knowledge, no BS has been yet validated for a global evaluation of hemorrhagic disorders. The aim of this study was to create an original score from Rodeghiero experience and to evaluate it as a screening tool in patients with different kinds of bleeding disorders.

Material & Methodes:

Patients:

We elaborate a monocentric and prospective study in 324 outpatients consulting for bleeding exploration during 9 months in 2009. As controls, 49 healthy subjects were evaluated. All subjects were evaluated for scoring and hemostatic status.

Bleeding score:

A new BS was created and is detailed in table 1. The results could vary from -4 to 55.

Diagnosis of hemorrhagic disorder:

The medical conclusion was established by expert physicians in hemostasis after clinical and biological evaluation.

Pathology	BS	BS		BS		BS		BS	
		1	2	3	4	5	6	7	8
HEMOPHILIA A	Severe hemophilia	1	1	1	1	1	1	1	1
	Moderate hemophilia	1	1	1	1	1	1	1	1
HEMOPHILIA B	Severe hemophilia	1	1	1	1	1	1	1	1
	Moderate hemophilia	1	1	1	1	1	1	1	1
VON WILLEBRAND DISEASE	Type 1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Type 2	1	1	1	1	1	1	1	1
OTHER COAGULATION DEFICIENCIES	Factor VIII deficiency	1	1	1	1	1	1	1	1
	Factor IX deficiency	1	1	1	1	1	1	1	1
PLATELET DISORDERS	Thrombocytopenia	1	1	1	1	1	1	1	1
	Platelet dysfunction	1	1	1	1	1	1	1	1
ACQUIRED BLEEDING	Acquired VWD	1	1	1	1	1	1	1	1
	Acquired FVIII deficiency	1	1	1	1	1	1	1	1
OTHER	Other coagulation deficiencies	1	1	1	1	1	1	1	1
	Other platelet disorders	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAL	Severe hemophilia	1	1	1	1	1	1	1	1
	Moderate hemophilia	1	1	1	1	1	1	1	1
ALL	Severe hemophilia	1	1	1	1	1	1	1	1
	Moderate hemophilia	1	1	1	1	1	1	1	1

Table 1: Bleeding score used in this study

Results:

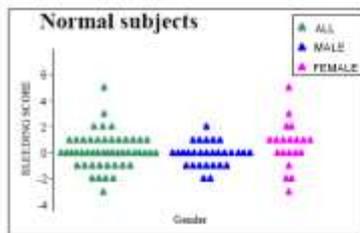


Fig 1: Bleeding score referring to gender - patients without pathology

DEFINITION OF NORMAL VALUES (m + 2 DS)

Global : < 3
Men : < 2
Women : < 4

Pathology	Number of patients	Mean bleeding score (%)	Median age (range) years	BS ALL (M + 2 DS range)	BS MALE (M + 2 DS range)	BS FEMALE (M + 2 DS range)
VWD	165	42.0 (40.0)	32.3 (18-60)	43 ± 5 (12-111)	35 ± 5 (2-140)	53 ± 13 (12-111)
Platelet function disorders	36	4.22 (1.94)	54.7 (14-75)	48 ± 5 (1-116)	3 ± 12 (2-4)	12 ± 13 (1-116)
Haemophilia A	130	18.0 (18.0)	38.0 (14-75)	7.5 ± 5 (1-24)	7.5 ± 5 (1-24)	-
Haemophilia B	11	11.4 (18.0)	27.0 (14-51)	42 ± 5 (1-125)	42 ± 5 (1-125)	-
Haemophilia A carriers	19	8.19 (8.00)	25.0 (14-51)	2.7 ± 5 (1-11)	-	2.7 ± 5 (1-11)
Other coagulation factor deficiencies	19	4.04 (3.4)	34.9 (14-60)	2.1 ± 5 (1-11)	2.5 ± 5 (1-11)	1.8 ± 1 (1-11)
De Ardenne diagnosis	34	18.20 (18.0)	31.6 (14-75)	3 ± 5 (1-11)	2.8 ± 1 (0-7)	3.5 ± 1 (1-11)
Total patients	324	18.12 (17.4)	38.6 (14-75)	12 ± 5 (1-11)	12 ± 5 (1-11)	4.5 ± 1 (1-11)
Controlled subjects	49	29.20 (29.4)	27.8 (16-50)	9.1 ± 1 (1-11)	-8.1 ± 6 (1-11)	10.3 ± 1 (1-11)

Table 2: Main characteristics of the study population

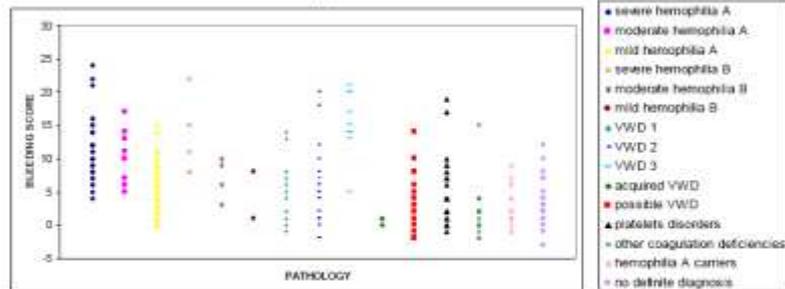


Fig 2: Bleeding score referring to pathology

Can our BS be used as a SCREENING test ?

When used as a screening test, BS is reliable in severe and moderate Haemophilia A, but 12 patients with mild haemophilia A had a normal BS. In Haemophilia B, 1 patient with mild haemophilia had a normal BS. For all the other haemorrhagic disorders (according our criteria), this BS cannot be used as a reliable screening test since about 25% of patient had normal BS

Can our BS be used to assess the HEMORRHAGIC PHENOTYPE ?

When BS was used in Haemophilia A, there was a good correlation between the BS (data not show) and the FVIII:C levels. In contrast, for other pathologies (especially VWD), no correlation could be shown between BS and biological results.

However, it could be probably used as a reliable tool to quantify bleeding phenotype in patients with haemostatic disorder, especially in clinical study of patients with discrepant biological results.

Références

1. Trzeciak MC, Denninger MH. L'hémostase en question. *Biomérieux* 2004.
2. Nilsson IM. Commentary to Erik von Willebrand's original paper from 1926 'Hereditär pseudohemofili'. *Haemophilia* 1999;5(3):220-1.
3. Nilsson IM, Blomback M, Blomback B. v. Willebrand's disease in Sweden; its pathogenesis and treatment. *Acta Med Scand* 1959;164:263-78.
4. Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's disease, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. *J Clin Invest* 1971;50(1):244-54.
5. Howard MA, Sawers RJ, Firkin BG. Ristocetin: a means of differentiating von Willebrand's disease into two groups. *Blood* 1973;41(5):687-90.
6. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974;71(5):1906-9.
7. Sporn LA, Chavin SI, Marder VJ, Wagner DD. Biosynthesis of von Willebrand protein by human megakaryocytes. *J Clin Invest* 1985;76(3):1102-6.
8. Federici AB, Berntorp E, Lee CA. The 80th anniversary of von Willebrand's disease: history, management and research. *Haemophilia* 2006;12(6):563-72.
9. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Variant von Willebrand's disease: characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor in plasma and platelets. *J Clin Invest* 1980;65(6):1318-25.
10. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1994;71(4):520-5.
11. Ribba AS, Lavergne JM, Girma JP, Meyer D. Bases moléculaires de la maladie de Willebrand. *Hématologie* 1995;3:191-8.
12. Meyer D, Girma JP. von Willebrand factor: structure and function. *Thromb Haemost* 1993;70(1):99-104.
13. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006;4(10):2103-14.
14. Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:106-12.
15. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69(2):454-9.
16. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14(2):171-232.
17. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol* 2009;84(6):366-70.
18. Castaman G, Tositto A, Goodeve A, et al. The impact of bleeding history, von Willebrand factor and PFA-100((R)) on the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from the European study MCMDM-1VWD. *Br J Haematol* 2010;151(3):245-51.

19. Federici AB. Classification of inherited von Willebrand disease and implications in clinical practice. *Thromb Res* 2009;124 Suppl 1:S2-6.
20. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol* 1976;29(6):469-79.
21. Fay PJ. Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action. *Blood Rev* 2004;18(1):1-15.
22. Shen BW, Spiegel PC, Chang CH, et al. The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII. *Blood* 2008;111(3):1240-7.
23. van den Berg HM, De Groot PH, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:151-6.
24. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002;141(4):548-52.
25. Onwuzurike N, Warriar I, Lusher JM. Types of bleeding seen during the first 30 months of life in children with severe haemophilia A and B. *Haemophilia* 1996;2:137-40.
26. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009.
27. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:117-21.
28. Verbruggen B, Meijer P, Novakova I, Van Heerde W. Diagnosis of factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 3:76-82.
29. Barrowcliffe TW. Monitoring haemophilia severity and treatment: new or old laboratory tests? *Haemophilia* 2004;10 Suppl 4:109-14.
30. Trossaert M, Regnault V, Sigaud M, Boisseau P, Fressinaud E, Lecompte T. Mild hemophilia A with factor VIII assay discrepancy: using thrombin generation assay to assess the bleeding phenotype. *J Thromb Haemost* 2008;6(3):486-93.
31. Barrowcliffe TW. Standardization of FVIII & FIX assays. *Haemophilia* 2003;9(4):397-402.
32. Yatuv R, Dayan I, Baru M. A modified chromogenic assay for the measurement of very low levels of factor VIII activity (FVIII:C). *Haemophilia* 2006;12(3):253-7.
33. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952;2(4799):1378-82.
34. Kurachi K, Davie EW. Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79(21):6461-4.
35. Lillicrap D. The molecular basis of haemophilia B. *Haemophilia* 1998;4(4):350-7.
36. Green PM, Bentley DR, Mibashan RS, Nilsson IM, Giannelli F. Molecular pathology of haemophilia B. *Embo J* 1989;8(4):1067-72.
37. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
38. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361(9371):1801-9.
39. Hayward CP, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:128-36.
40. Sébahoun G. Les plaquettes. *Hématologie clinique et biologique - Arnette* 1998:167-9.
41. Kirchmaier CM, Pillitteri D. Diagnosis and Management of Inherited Platelet Disorders. *Transfus Med Hemother*;37(5):237-46.
42. Hayward CP. Diagnostic approach to platelet function disorders. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):65-76.
43. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006;4(2):312-9.
44. Simon D, Kunicki T, Nugent D. Platelet function defects. *Haemophilia* 2008;14(6):1240-9.

45. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost* 2008;99(2):253-63.
46. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002;8(3):308-21.
47. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104(5):1243-52.
48. Borg JY. Déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie. *Manuel d'hémostase - Elsevier* 1995:359-77.
49. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999;82(4):1207-14.
50. Wahlberg T, Blomback M, Hall P, Axelsson G. Application of indicators, predictors and diagnostic indices in coagulation disorders. I. Evaluation of a self-administered questionnaire with binary questions. *Methods Inf Med* 1980;19(4):194-200.
51. Friberg B, Orno AK, Lindgren A, Lethagen S. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(2):200-6.
52. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005;3(12):2619-26.
53. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:157-66.
54. Nosek-Cenkowska B, Cheang MS, Pizzi NJ, Israels ED, Gerrard JM. Bleeding/bruising symptomatology in children with and without bleeding disorders. *Thromb Haemost* 1991;65(3):237-41.
55. Sramek A, Eikenboom JC, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Usefulness of patient interview in bleeding disorders. *Arch Intern Med* 1995;155(13):1409-15.
56. McKay H, Derome F, Haq MA, et al. Bleeding risks associated with inheritance of the Quebec platelet disorder. *Blood* 2004;104(1):159-65.
57. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Assessing bleeding in von Willebrand disease with bleeding score. *Blood Rev* 2007;21(2):89-97.
58. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools? *Haemophilia* 2008;14(3):415-22.
59. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006;4(4):766-73.
60. Sadler JE, Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):775-7.
61. Kunicki TJ, Federici AB, Salomon DR, et al. An association of candidate gene haplotypes and bleeding severity in von Willebrand disease (VWD) type 1 pedigrees. *Blood* 2004;104(8):2359-67.
62. Ahnstrom J, Berntorp E, Lindvall K, Bjorkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(6):689-97.
63. Escuriola Ettingshausen C, Halimeh S, Kurnik K, et al. Symptomatic onset of severe hemophilia A in childhood is dependent on the presence of prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost* 2001;85(2):218-20.
64. Schulman S, Eelde A, Holmstrom M, Stahlberg G, Odeberg J, Blomback M. Validation of a composite score for clinical severity of hemophilia. *J Thromb Haemost* 2008;6(7):1113-21.
65. Schulman S, Eelde A. Confusion around the official classification of arthropathy. *Haemophilia* 2007;13(1):117-9.

66. Tagliaferri A, Di Perna C, Franchini M, Rivolta GF, Pattacini C. Hemophilia severity score system: validation from an Italian Regional Hemophilia Reference Center. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):720-2.
67. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia* 2008;14(5):945-51.
68. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44.
69. Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, Rebullia P, Heddle NM. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91(11):1530-7.
70. Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998;133(3):334-9.
71. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002;141(5):683-8.
72. Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007;138(2):245-8.
73. Bowman M, Riddel J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1418-21.
74. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, et al. Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: use of a standardized pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):950-6.
75. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, Wakefield CD, James PD, Rand ML. Use of a quantitative pediatric bleeding questionnaire to assess mucocutaneous bleeding symptoms in children with a platelet function disorder. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1416-9.
76. Marcus PD, Nire KG, Grooms L, Klima J, O'Brien SH. The power of a standardized bleeding score in diagnosing paediatric type 1 von Willebrand's disease and platelet function defects. *Haemophilia*;17(2):223-7.
77. Hedlund-Treutiger I, Revel-Vilk S, Blanchette VS, Curtin JA, Lillicrap D, Rand ML. Reliability and reproducibility of classification of children as "bleeders" versus "non-bleeders" using a questionnaire for significant mucocutaneous bleeding. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(8):488-91.
78. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *Bmj* 2000;321(7270):1183-7.
79. Sultan Y. L'hémophilie A et B. *Encyclopédie Orphanet* 2002;-
<http://www.orphanet.net/data/FR/fr-hemophilie.pdf>.
80. Berntorp E, de Moerloose P, Ljung RC. The role of prophylaxis in bleeding disorders. *Haemophilia*;16 Suppl 5:189-93.
81. Giansily-Blaizot M, Biron-Andreani C, Aguilar-Martinez P, et al. Inherited factor VII deficiency and surgery: clinical data are the best criteria to predict the risk of bleeding. *Br J Haematol* 2002;117(1):172-5.
82. Circulaire n° 394 du 30 avril 1974 relative à la sécurité des malades anesthésiés. *Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 74/20*, ;texte n° 6741 (3 p.)
83. Circulaire n° 340 du 23 mars 1982 relative à la sécurité des malades anesthésiés. *Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 82/15*, ;texte n° 22768 (4 p.)
84. Clarke JR, Eisenberg JM. A theoretical assessment of the value of the PTT as a preoperative screening test in adults. *Med Decis Making* 1981;1(1):40-3.

85. Blery C, Charpak Y, Szatan M, et al. Evaluation of a protocol for selective ordering of preoperative tests. *Lancet* 1986;1(8473):139-41.
86. Patel RI, DeWitt L, Hannallah RS. Preoperative laboratory testing in children undergoing elective surgery: analysis of current practice. *J Clin Anesth* 1997;9(7):569-75.
87. Wiel E, Marciniak B, Wibaut B. [Recurrent hematomas and normal standard hemostasis tests]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17(1):61-4.
88. Janvier G. [Preoperative evaluation of hemorrhagic risk]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17 Suppl 1:2s-5s.
89. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale : Évaluation des examens préopératoires. *ANDEM* 1992(Paris).
90. Close HL, Kryzer TC, Nowlin JH, Alving BM. Hemostatic assessment of patients before tonsillectomy: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(6):733-8.
91. Asaf T, Reuveni H, Yermiahu T, et al. The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;61(3):217-22.
92. Burk CD, Miller L, Handler SD, Cohen AR. Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics* 1992;89(4 Pt 2):691-5.
93. Delahaye M, Trossaërt M, Billon M, Lefrancois A, Sigaud M, Fouassier M. A new bleeding score for a quantitative assessment of bleeding in hemorrhagic disorders *Haemophilia* 2010;16(Suppl 4):27.
94. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999;107(3):468-84.

NOM : DELAHAYE PRENOM : MARINE

Titre de Thèse : Evaluation d'un nouveau score clinique dans l'appréciation du risque hémorragique : étude monocentrique et prospective sur 324 patients en 2009.

RESUME

L'expression clinique des pathologies de l'hémostase est très hétérogène et peut varier pour un même profil biologique. Cela rend très difficile l'évaluation du risque hémorragique. Nous avons développé un score hémorragique permettant la standardisation du recueil des symptômes hémorragiques et l'évaluation de la tendance hémorragique du patient (profil « saigneur » et « non saigneur ») et améliorant le dialogue entre cliniciens. Il a été corrélé aux tests biologiques de référence et montre de bonnes performances en tant qu'outil diagnostique. Ce score est un outil très prometteur dans l'évaluation clinique des troubles de l'hémostase primaire et des troubles de la coagulation.

MOTS-CLES

SCORE HEMORRAGIQUE, MALADIE DE WILLEBRAND, HEMOPHILIE, THROMBOPATHIE, RISQUE HEMORRAGIQUE, QUESTIONNAIRE