

Conduite à tenir devant une thrombopénie inaugurale

Schizocytes : fragmentation des globules rouges

La thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes circulantes inférieur à 100 G/l (ou 100 000/mm³). Le risque hémorragique apparaît sous un seuil de plaquette de 20 G/l. **Tous les patients ne saignent pas mais il faut identifier les patients à risque.**

Purpura: deux principales origines

Purpura vasculaire: lié à une fragilisation de la paroi vasculaire, le plus souvent infiltré (épaissi), associé à d'autres lésions cutanées (urticaire, bulles ou zones nécrotiques) et prédomine aux membres inférieurs. Aggravé par l'orthostatisme.

Purpura thrombopénique, il est pétéchial et ecchymotique, non infiltré et est associé à d'autres signes hémorragiques (hématomes, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques intrabuccales ou hémorragies viscérales).



Thrombopénie inaugurale : demander un frottis sanguin en urgence à la recherche de schizocytes ou de blastes.

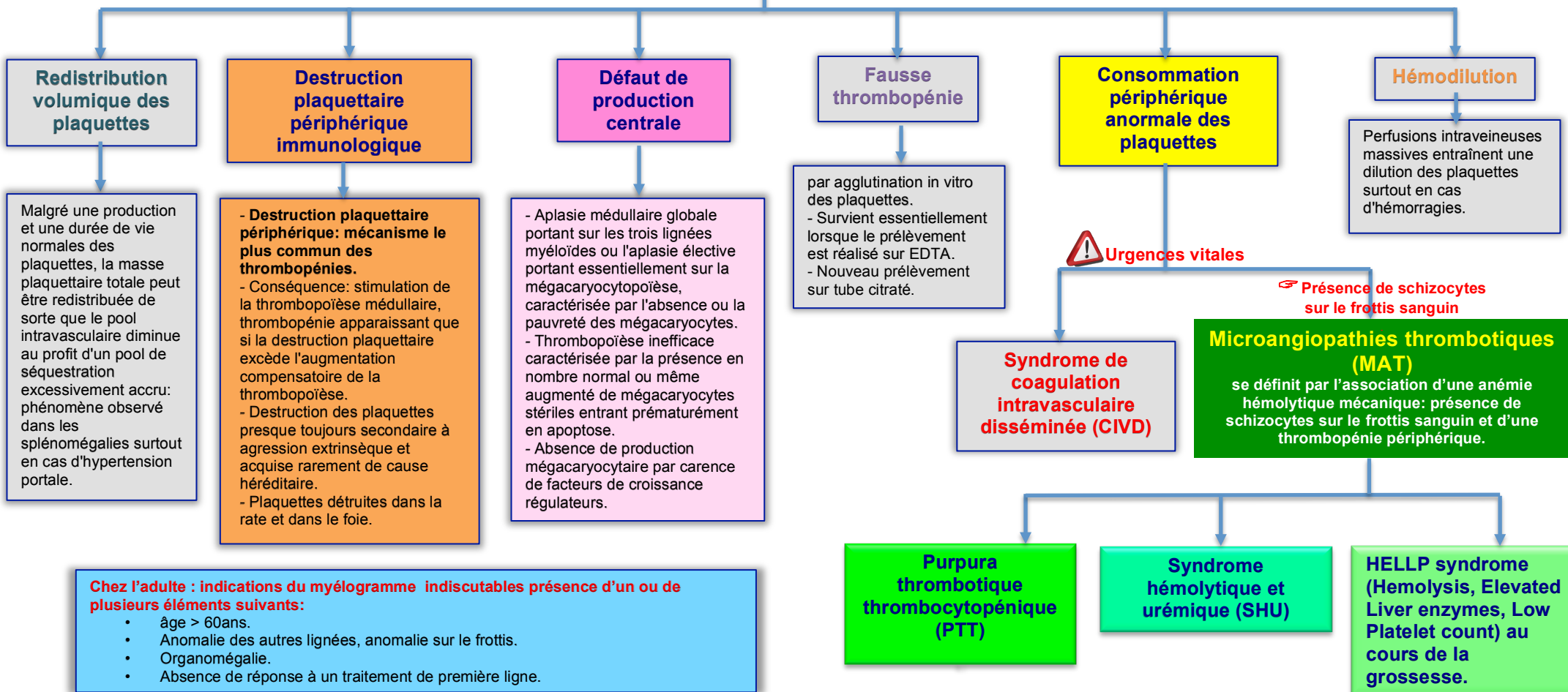
Les accidents hémorragiques graves peuvent mettre en jeu le pronostic vital (saignement cérébro-méningé, hémorragie digestive ou génitale avec déglobulisation), plus fréquent au cours des thrombopénies centrales et presque toujours précédée par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux annonciateur.

Les urgences vitales : CIVD, leucémie aiguë et MAT

Examens biologiques requis pour le diagnostic d'une thrombopénie :

- **Frottis sanguin:** vérifie l'absence ou la présence de cellules anormales : **schizocytes, blastes** circulants, lymphocytes anormaux, de mesurer la taille et de décrire l'aspect des plaquettes ; rechercher des corps de Döhle qui orientent vers une thrombopénie constitutionnelle.
- **TP, TCA, D-Dimères et fibrinogène pour rechercher une CIVD.**
- Myélogramme : recherche une aplasie médullaire ou une leucémie aiguë, à réaliser si âge > 60ans, anomalie des autres lignées, anomalie sur le frottis, organomégalie.
- Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig.
- Sérologies VIH, sérologies des hépatites B et C. Anticorps antinucléaires.
- Bilan hépatique. Ionogramme, urée, créatinine.
- Groupe ABO, rhésus (prétransfusionnel). TSH et anticorps antithyroïde.

Les causes



Chez l'adulte : indications du myélogramme indiscutables présence d'un ou de plusieurs éléments suivants:

- âge > 60ans.
- Anomalie des autres lignées, anomalie sur le frottis.
- Organomégalie.
- Absence de réponse à un traitement de première ligne.

Thrombopénie par destruction périphérique immunologique

- Le PTI peut être isolé « idiopathique », associé à une maladie virale, une hémopathie lymphoïde ou une autre pathologie, secondaire à une prise médicamenteuse, secondaire à la transmission néonatale d'un allo- ou d'un auto-anticorps maternel ou, enfin, survenir chez un adulte allo-immunisé (purpura post-transfusionnel).
- La thrombopénie est due à la présence dans le sérum d'immunoglobulines (Ig), le plus souvent IgG, qui, en se fixant sur les plaquettes, induisent leur destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques.

- **Infection à VIH** peut s'accompagner d'une thrombopénie qui peut survenir à n'importe quel moment de l'infection.
- **Infection par le VHC**, peut être le témoin d'une cirrhose avec hypersplénisme, mais peut également être liée à une fibrose hépatique.
- **Lupus** érythémateux disséminé.

Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie due à la présence d'auto-anticorps antiplaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate et à un défaut de production médullaire d'origine immunologique.

Défaut de production centrale : les causes

- Envahissement médullaire dans le cadre d'une hémopathie lymphoïde ou myéloïde (**accumulation de blastes**), syndromes myélodysplasiques fréquents chez le sujet âgé, cellules extrahématopoïétiques en cas de métastase médullaire d'un carcinome.
- Aplasie médullaire constitutionnelle ou acquise, radiothérapie, toxicité d'une chimiothérapie.
- Carences vitaminiques en folates ou en vitamine B12.
- L'alcool a une toxicité directe sur la mégacaryogenèse.

Consommation périphérique anormale des plaquettes

Syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La CIVD est l'activation systémique diffuse et non contrôlée de la coagulation avec génération exagérée de thrombine

Elle a pour conséquences:

- la formation intravasculaire de microthrombi riches en fibrine responsables de manifestations thrombotiques pouvant à l'extrême aboutir à des tableaux de nécroses cutanées extensives de type purpura fulminans.
- la consommation de plaquettes et de facteurs de la coagulation susceptibles de favoriser des manifestations hémorragiques.

CIVD : les causes

- Sepsis
- Hypothermie et hyperthermies malignes ou le choc hémorragique.
- Cancers métastasés et des hémopathies malignes.
- Polytraumatisé (crâniens en particulier).
- Les brûlures, les pancréatites, les complications transfusionnelles et les hémolyses.
- Obstétrique: hématome rétroplacentaire, mort in utero, rétention intra-utérine.

CIVD: diagnostic clinique

- Le diagnostic de CIVD clinique est retenu en présence de signes hémorragiques ou thrombotiques.
- Mais pas de caractères spécifiques en dehors de quelques situations particulières : le purpura fulminans (PF) et certaines CIVD obstétricales.
- Les manifestations thrombotiques prédominent dans le PF.

CIVD: critères diagnostiques biologiques

- D-dimères supérieurs à 500 µg/L.
- Un critère majeur (plaquettes < 50 G/L ou TP < 50%).
- Ou deux critères mineurs (plaquettes 50-100 G/L ou fibrinogène < 1 g/L ou TP 50- 65%).

CIVD: traitement

- Traitement étiologique de la CIVD est fondamental
- La transfusion plaquettaire: si association d'une thrombopénie inférieure à 50 G/L et de facteurs de risque hémorragique (acte invasif, thrombopathie associée) ou d'hémorragie grave (CIVD compliquée).
- Plasma frais congelé: si effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35-40 %), associées à une hémorragie active ou potentielle (acte invasif).

☞ **Présence de schizocytes**

Microangiopathies thrombotiques (MAT)

Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Défini par la triade anémie hémolytique mécanique intravasculaire, thrombopénie et atteinte cérébrale. (suite dernière page)

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Défini par la triade anémie hémolytique mécanique intravasculaire, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. (suite dernière page)

HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) au cours de la grossesse.

Syndrome biologique associant: hémolyse, cytolysse hépatique et thrombopénie

- Secondaire à une ischémie placentaire à l'origine d'une microangiopathie disséminée par l'intermédiaire d'une activation des polynucléaires neutrophiles et leur fixation sur l'endothélium vasculaire et une production placentaire puis le relargage dans la circulation générale de radicaux libres, de sFlt1 et de microvillosités syncytiales (suite dernière page)

Score hémorragique

Age		Saignement gastro-intestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétychial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétychial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétychial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	3		

Purpura thrombopénique immunologique : indications des immunoglobulines intraveineuses

- Saignements importants chez un patient ayant une thrombopénie de novo.
- Traitement des accidents hémorragiques aigus graves des formes chroniques chez un patient connu comme étant cortico-résistant.
- Préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient corticorésistant.
- Contre-indication aux corticoïdes: diabète déséquilibré, antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection en cours.

Purpura thrombopénique immunologique : traitements de seconde ligne

- But: maintenir un nombre de plaquettes > 30x10⁹/L voire > 50x10⁹/L en cas de traitements antiagrégants et/ou anticoagulants concomitants et chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidité associée.
- Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO): dans PTI il existe également un défaut relatif de production médullaire des plaquettes. Deux molécules Romiplostim Nplate® (injection hebdomadaire S/C) et l'eltrombopag Revolade® (prise orale). Ces agonistes mettent environ 10 jours avant d'agir

Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie due à la présence d'auto-anticorps antiplaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés, principalement dans la rate et à un défaut de production médullaire d'origine immunologique. Le PTI peut survenir à tout âge (âge moyen 50 ans). La cause du PTI est inconnue.

Purpura thrombopénique immunologique : biologie

Hémogramme: montre une thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées, sans macrocytose.
Frottis sanguin: absence de cellules anormales (schizocytes, blastes circulants, lymphocytes anormaux).
Normalité du TP, du TCA et du fibrinogène.

Purpura thrombopénique immunologique : indication du traitement

- Nombre de plaquettes < 30x10⁹/L avec saignement ou en cas de risque hémorragique (score hémorragique >8).
- Nombre de plaquettes < 50x10⁹/L et prise d'un traitement perturbant l'hémostase: antiagrégant ou anticoagulant ou existence d'une comorbidité, en particulier après l'âge de 60 ans.
- Avant un geste chirurgical.
- En fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement.

Purpura thrombopénique immunologique : traitement de 1^{ère} ligne

- Prednisone à 1 mg/kg/jour pendant 2 à 3 semaines que l'on peut arrêter en quelques jours.
- Méthylprednisolone IV: si syndrome hémorragique important à la dose de 15 mg/kg/jour à J1 +/- J2 et J3. efficace dans plus de 80 % des cas, mais effet transitoire, ensuite prescrire prednisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours.
- Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (Tégéline®): 0,8 à 1 g/kg/jour chez l'adulte à J1. Seconde injection à J3 si les symptômes hémorragiques persistent.

Purpura thrombopénique immunologique : conduite thérapeutique

- Score hémorragique < 8: corticoïdes.
- Score hémorragique > 8 : corticoïdes + IgIV
- Transfusions de plaquettes: uniquement si saignements intracrâniens ou en cas d'acte de neurochirurgie, ou le seuil de 10x10⁹/L plaquettes peut être difficile à atteindre.

Purpura thrombopénique immunologique : Abstention thérapeutique avec une surveillance biologique et clinique

- Thrombopénie modérée (plaquettes > 30x10⁹/L) et asymptomatique.
- Ce seuil peut être augmenté (à un seuil à définir par le médecin spécialiste):
 - En cas de comorbidité.
 - En cas de prise médicamenteuse modifiant l'hémostase (antiagrégant plaquettaire, anticoagulant).
 - Chez le sujet âgé.
 - En cas de nécessité d'acte chirurgical.
 - Enfin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement.



Urgence avec mise en jeu du pronostic vital.

Microangiopathies thrombotiques (MAT)

☞ **Présence de schizocytes sur le frottis sanguin**

MAT: diagnostic biologique

- Thrombopénie.
- Hémolyse avec la baisse de l'hémoglobine, diminution de l'haptoglobine, élévation de la bilirubine et des LDH.
- Frottis sanguin met en évidence des schizocytes et des hématies altérées.
- Bilan d'hémostase (TP, TCA, facteurs de coagulation) est normal en l'absence

MAT: examens complémentaires

- Ionogramme sanguin avec créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire.
- Recherche foyer infectieux: hémocultures, analyse bactériologique des selles avec recherche de shigatoxine en cas de diarrhée ou d'insuffisance rénale, ECBU, radiographie pulmonaire et autres prélèvements orientés par la clinique.
- Bilan d'hémostase: TCA, TP, fibrinogène, D-dimères.
- Sérologie VIH, béta-HCG chez les patientes en âge de procréer.
- Recherche d'anticorps antinucléaires (souvent associés à un déficit acquis en ADAMTS13), anticorps anti-ADN natif, exploration du complément (C3, C4, CH50) et d'anticorps antiphospholipides.
- IRM en cas d'atteinte cérébrale.
- ECG et dosage de la troponine.

MAT: les causes

MAT post-infectieuses :

- diarrhées: E. Coli producteurs de « Shiga-like toxins » (SLT), Salmonelles, Shigelles...
- virus VIH.

MAT iatrogènes:

- mitomycine C, Ciclosporine, Tacrolimus, Quinine,....
- HTA maligne.

MAT au cours des maladies systémiques:

- sclérodémie, lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides.

MAT au cours des cancers (adénocarcinomes).

Formes familiales et/ou récidivantes : déficit en protéase du facteur von Willebrand ; auto-anticorps anti-protéase du facteur von Willebrand.

MAT: formes principales

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

- Défini par la triade anémie hémolytique mécanique intravasculaire, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë.
- Les lésions de microangiopathie thrombotique prédominent dans la micro-circulation rénale, mais aussi le cerveau, le cœur, les poumons et l'appareil digestif.
- 99% des SHU de l'enfant sont secondaires à une infection à Escherichia coli produisant une shigatoxine.
- Adulte en rapport le + souvent avec une dérégulation du système du complément.

SHU : les causes

- SHU: infection à E. coli productrices de Shiga-like toxines (Stx) (STEC), constitue 90% des SHU chez l'enfant (SHU STEC+): diarrhée infectieuse, pyélonéphrite, parfois SHU lié à une infection à Streptococcus pneumoniae.
- Chez l'adulte on parle de CHU atypique.
- Causes: infection par le VIH, tumeur maligne, chimiothérapie anticancéreuse, traitement par inhibiteur de la calcineurine, par sirolimus ou par antifacteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), transplantation de moelle osseuse, maladie systémique (lupus) ou grossesse.

SHU: présentation clinique

- L'atteinte rénale au premier plan avec insuffisance rénale aiguë, HTA, hématurie, protéinurie parfois abondante.

SHU: traitement

- HTA rénine-dépendante, doit être contrôlée par IEC (parfois associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II). Objectif TA 120/80 mmHg.
- Épuration extrarénale: avant les complications de l'insuffisance rénale aiguë.
- Antibiothérapie est urgente en cas d'infection urinaire/bactériémie à STEC et dans les SHU liés à une infection à Shigella dysenteriae type 1.
- SHU lié à une infection à Streptococcus pneumoniae: antibiothérapie associant céfotaxime et vancomycine IV.
- SHU atypique : la plasmathérapie est le traitement de première ligne.

Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT)

Défini par la triade anémie hémolytique mécanique intravasculaire, thrombopénie et atteinte cérébrale.

PTT acquis :

- Résulte de l'existence d'anticorps dirigés contre la protéine ADAMTS13, responsable du clivage des multimères de facteur Willebrand (FW) de haut poids moléculaire.
- La dysfonction enzymatique aboutit à l'accumulation de multimères de von Willebrand mal clivés et hyperadhésifs responsables de la formation de microthrombi.

PTT: présentation clinique

Atteinte cérébrale est au premier plan avec confusion, obnubilation, AIT à bascule, AVC, coma, atteinte coronaire avec SCA.

Atteinte rénale absente ou modérée.

PTT: traitement

- Hospitalisation en unité de soins intensifs jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à $50 \times 10^9/L$.
- **Pas de transfusion plaquettaire en l'absence de saignement grave menaçant le pronostic vital immédiat.**
- **Echanges plasmatiques quotidiens.**
- Corticothérapie: méthyprednisolone IV, 1 à 2 mg/kg/j, ou prednisone 1 à 2 mg/kg/j po.
- Transfusions de concentrés érythrocytaires pour maintenir un taux d'hémoglobine entre 8 et 10 g/dl.

HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) au cours de la grossesse.

- Syndrome biologique associant: hémolyse, cytolysé hépatique et thrombopénie.
- Secondaire à une ischémie placentaire à l'origine d'une microangiopathie disséminée par l'intermédiaire d'une activation des polynucléaires neutrophiles et leur fixation sur l'endothélium vasculaire et une production placentaire puis le relargage dans la circulation générale de radicaux libres, de sFlt1 et de microvillosités syncytiales

HELLP syndromes: manifestations cliniques

- Douleur épigastrique en barre.
- HTA gravidique.
- Protéinurie.
- Nausées et vomissements.

HELLP syndromes: définition

- Critères diagnostiques de Sibai, définis en 1990
- Hémolyse
 - Cytolyse hépatique : avec ASAT > 70 UI/L.
 - Thrombopénie : plaquettes < $100\ 000/mm^3$.