

LES THROMBOPENIES

Pr A.ARABI
E.H.U.Oran
Résidanat 1^{ère} Année
2018/2019

- 1. Définition d'une thrombopénie**
- 2. A partir de quel seuil de plaquettes faut-il investiguer ?**
- 3. Quel est le seuil hémorragique ?**
- 4. Citez 2 signes de gravité d'une thrombopénie**
- 5. Comment conduire l'exploration d'une thrombopénie ?**
- 6. Etiologies des thrombopénies avec myélogramme riche en mégacaryocytes**
- 7. Citer les causes de thrombopénies gestationnelles**
- 8. Facteurs intervenant dans la physiopathologie du PTI**
- 9. Moyens thérapeutiques du PTI aigu**
- 10. Moyens thérapeutiques du PTI chronique**

PLAN

- **DEFINITION**
- **INTERET DE LA QUESTION**
- **CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE**
- **DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE**
 - **Eliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA**
 - **Le Myélogramme**
 - **Différentes causes de thrombopénie**
 - 1-**THROMBOPENIES IMMUNOLOGIQUES MEDICAMENTEUSES**
 - 2-**THROMBOPENIES PAR CONSOMMATION (CIVD)**
 - 3-**MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES**
 - 4-**CAUSES VIRALES**
 - 5-**CAUSES BACTERIENNES**
 - 6-**CAUSES PARASITAIRES**

7-AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES

- Lupus**
- Syndrome des Antiphospholipides**
- Syndrome d'EVANS**
- Thyroidite Auto-Immune**
- Deficits Immunitaires**

8-MALADIES HEPATIQUES

9-INFECTION HELICOBACTER PYLORI

10-THROMBOPENIES DE LA FEMME ENCEINTE

- Thrombopénies Gestationnelles**
- HELLP Syndrome**
- PTI et Grossesse**
- Autres causes**

11-PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

- Définition-Généralités**
- Physiopathologie**
- Différentes périodes de la maladie**
- Tableau clinique**
- Tableau biologique**
- Pronostic**
- Formes cliniques**
 - Enfant**
 - Femme enceinte**

• TRAITEMENT DES THROMBOPENIES

- Thrombopénies autres que dans le cadre d'un PTI**
- Traitement du PTI**

DEFINITION

- **La Thrombopénie se définit** par une Numération Plaquettaire inférieure à 150.000

(Taux normal : 150.000 à 400.000)

- **Thrombopénie à investiguer = Plaquettes < 100.000**

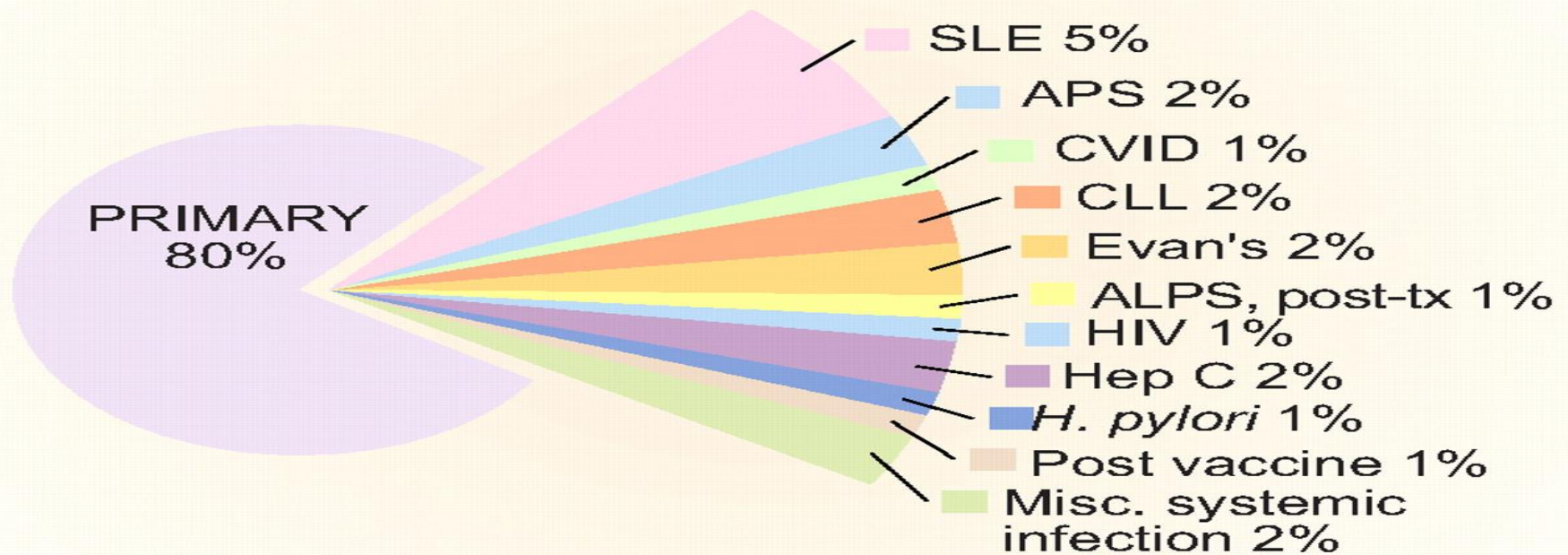
NB : le seuil de 100.000 retenu dans les recommandations internationales les plus récentes est inférieur au seuil de 150.000 qui était jusque ici adopté à cause de la variabilité de la valeur normale inférieure **selon les populations et ethnies considérées**

Lorsque le nombre de plaquettes est compris entre 100.000 et 150.000 , il est néanmoins indispensable de contrôler l'absence d'aggravation de la thrombopénies dans les mois suivants

- **Seuil hémorragique = Plaquettes < 50.000**

INTERET DE LA QUESTION

- Motif de consultation fréquent
- Parmi les différentes étiologies de thrombopénies , le PTI représente 80%



- Lorsque les signes de gravité sont présents , c'est une urgence thérapeutique
- Sur le plan physiopathologique , la thrombopénie est d'origine centrale , périphérique ou mixte
- La prise en charge du PTI de l'enfant ou de la femme enceinte est particulière
- Le traitement est maintenant bien codifié

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- Découverte systématique lors d'un bilan sanguin (70% des cas) :
- A l'occasion d'un syndrome hémorragique (30% des cas) :

-Les hémorragies sont caractéristiques :

a-Purpura :

- **Pétéchial** : petites taches de 2-3 mm , qui correspondent à une extravasation de sang en dehors des vaisseaux , indolores , ne s'effaçant pas à la pression , localisées le plus souvent aux membres supérieurs et inférieurs

- **Ecchymotique** : composé de taches beaucoup plus larges ayant une localisation identique

b-hémorragies des muqueuses :

- Epistaxis
- Gingivorragies
- Ménorragies
- Hémorragies digestives
- Hématurie

-Les bulles endobuccales , quand elles sont présentes , constituent un signe de gravité

-L'Hémorragie cérébro-méningée est une complication redoutable , cause de mortalité importante ; elle est souvent associée à des hémorragies rétiniennees (FO)



PURPURA PETECHIAL



PURPURA ECCHYMOTIQUE

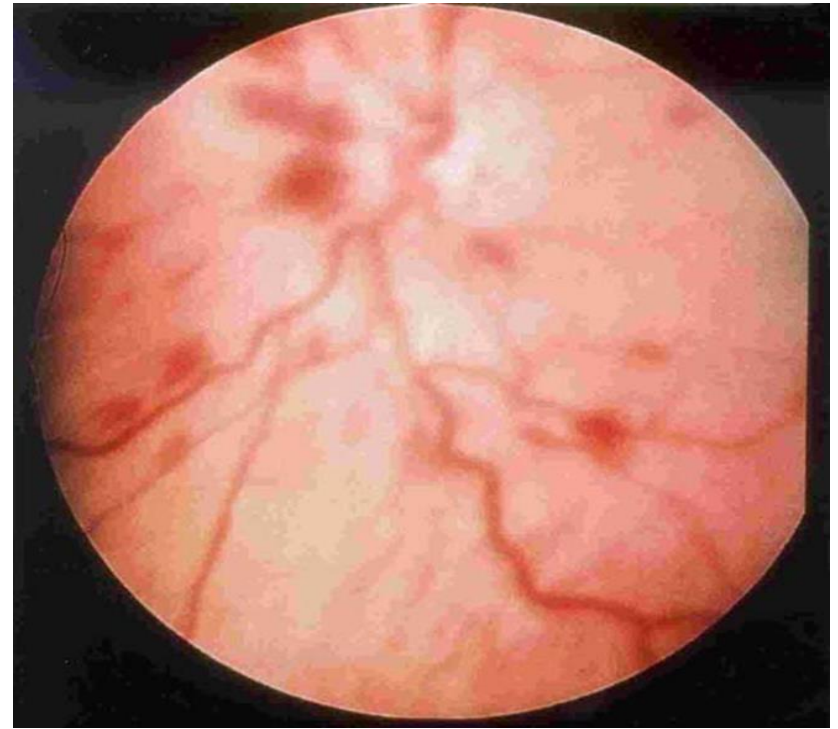


HEMORRAGIES DES MUQUEUSES

- **BULLES ENDOBUCCALES**



- **HEMORRAGIES RETINIENNES (FO)**



DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

- Eliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA :

-Elle doit être recherchée
systématiquement devant une thrombopénie de découverte fortuite , chez un
sujet n'ayant aucun antécédent hémorragique

sur un tube citraté

-Refaire la numération plaquettaire

et/ou

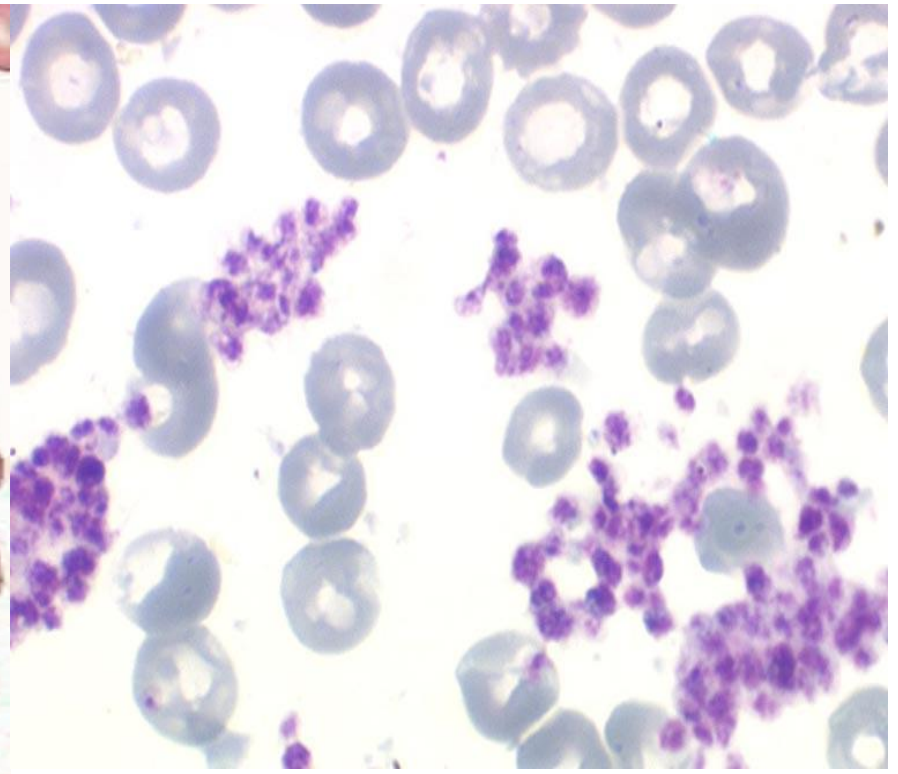
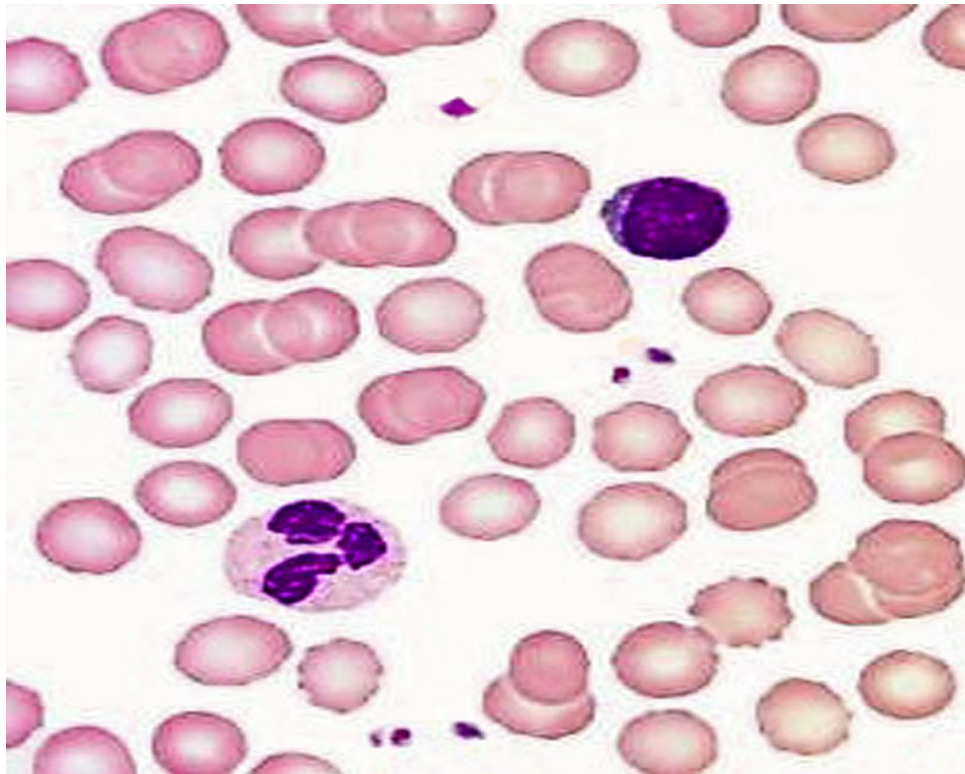
périphérique

-Faire un frottis de Sang

-Fréquence variable : 0,7 à 2%

- **FROTTIS DE SANG PERIPHERIQUE
NORMAL**

- **AGGREGATS PLAQUETTAIRES**



▪ Myélogramme :

A-En Europe : **Non Systématique**

-la quantification du nombre de mégacaryocytes est parfois difficile et ne reflète pas forcément de façon très fiable la réalité de la production plaquettaire

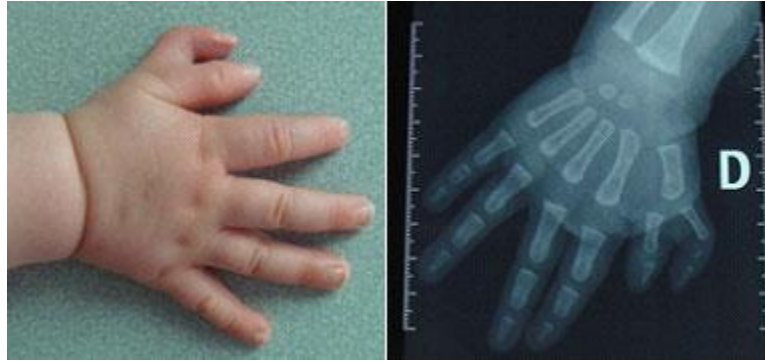
➤ **Chez l'enfant** , il ne faut le faire que dans les situations suivantes :

1-adénopathies , douleurs osseuses , altération de l'état général

2-anomalies quantitatives des autres lignées (anémie , leucopénie , hyperleucocytose)

3-macrocytose

4-Signes cliniques évoquant une maladie de Fanconi (petite taille , anomalies des pouces , dysmorphie)



5-PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (IgIV et/ou Corticoïdes)

➤ **Chez l'adulte** , les indications indiscutables du myélogramme sont les suivantes :

1-Age > 60 ans pour éliminer un syndrome myélodysplasique

2-Anomalies des autres lignées , macrocytose , monocytose ,
myélémie

3-Adénopathies , splénomégalie

4-Absence de réponse à un traitement de première ligne bien
conduit (IgIV , Corticoïdes)

B-Chez nous : on continue à le faire systématiquement

pour éliminer une thrombopénie liée à :

- un envahissement médullaire dans le cadre d'une Leucémie aigue , d'une Leucémie chronique , d'un Lymphome, d'un Myélome.....

-un Syndrome myélodysplasique

-une Aplasie médullaire

▪ Différentes causes de thrombopénies :

☐ THROMBOPENIES IMMUNOLOGIQUES MEDICAMENTEUSES

CEPHALOSPORINES	HEPARINE
CHLOROTHIAZIDE	QUINIDINE
CIMETIDINE	QUININE
DIGITOXINE	SELS D'OR
DEPAKINE	SULFAMIDES
DIPYRIDAMOLE	TICLOPIDINE
DIPHENYL-HYDANTOINE	TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE

les thrombopénies induites par l'héparine sont de 2 types :

-type 1 : Bénin

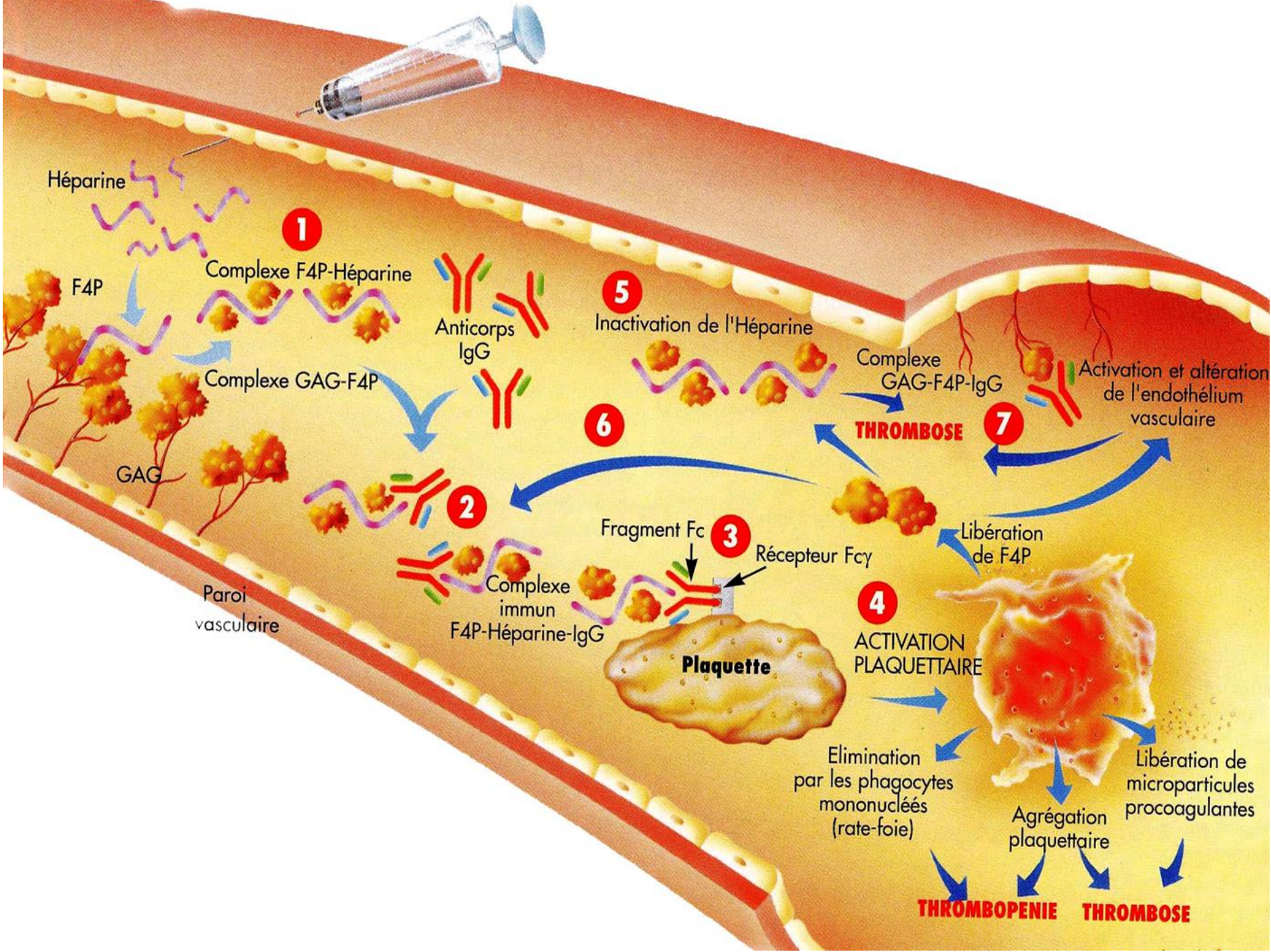
Mécanisme non immunologique , lié à l' effet pro agrégeant de l'héparine sur les plaquettes

Elle est **modérée** (100.000) , **rapide** (J5 du traitement) et la numération plaquettaire **revient souvent à la normale**

- type 2 : Très grave

Conflit immunologique FP4 – héparine avec conséquences graves thromboemboliques .

La thrombopénie survient plus tardivement (J7 à J10 du traitement) elle est importante (chute de plus de 50% du taux initial des plaquettes) et impose l'arrêt immédiat du traitement par l'héparine



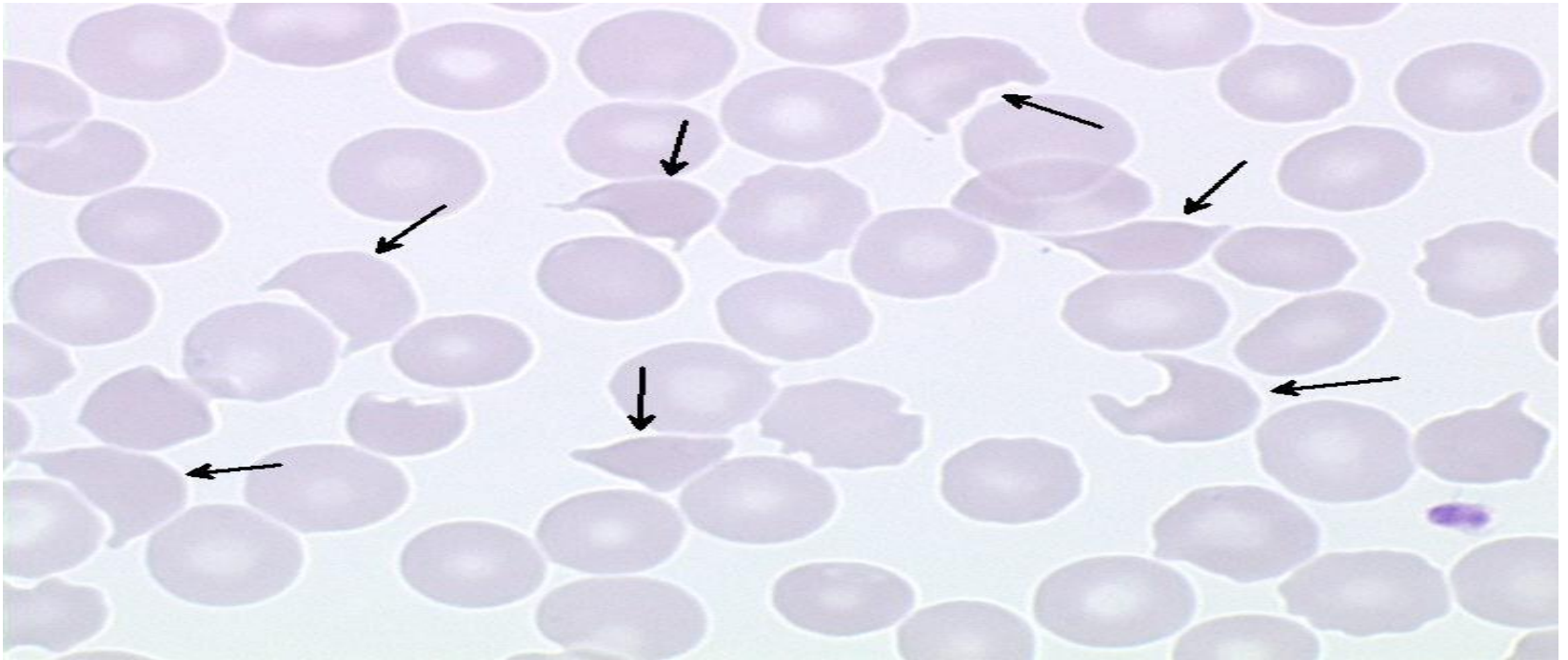
❑ THROMBOPENIES PAR CONSOMMATION = CIVD

-TP , TCA sont allongés , Thrombopénie , Ddimères élevés , présence de complexes solubles

❑ MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES :

- **-chez l'adulte** : Syndrome de Moschowitz ou Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) :
 - dû à des médicaments , grossesse , post partum , cancers disséminés
 - il y a un déficit en ADAMST13
 - Il associe thrombopénie + anémie hémolytique mécanique (Test de Coombs direct négatif et présence de **schizocytes**) + signes neurologiques + insuffisance rénale

- **chez l'enfant** , c'est le Syndrome Hémolytique Urémique (SHU) :
- dû le plus souvent à des infections bactériennes (Eschérichia Coli++)
- anémie hémolytique mécanique (présence de **schizocytes**) + thrombopénie + insuffisance rénale



CAUSES VIRALES

-Hépatites virales B et C

-HIV

-MNI , CMV , Rubéole , Oreillons , EBV

CAUSES BACTERIENNES

CAUSES PARASITAIRES (Toxoplasmose)

AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES

-**Lupus** : Anticorps antinucléaires , Anticorps anti DNA , Anticorps anti ENA

-**Syndrome des Anti-Phospholipides** : Présence d'un anticoagulant circulant , Anticorps antiphospholipides et antibéta2GP1 , dosage du complément

- Physiopathologie du Syndrome des anti-phospholipides :

- très incertain (cette entité découverte en 1980)

- On pense que les auto-AC agissent :

 - au niveau moléculaire : **inhibition de PC et AT**

 - au niveau cellulaire :

 - stimulation des monocytes

 - (**libération de FT**)

 - atteinte de l'endothélium (**mise à nu**

 - du sous endothélium)**

 - atteinte des phospholipides des

 - plaquettes sanguines .

Conséquences

: thromboses

-en même temps : thrombopénie

- Mais dans certains cas il s'agit simplement d'antiprothrombinase
(anticoagulants circulants)

-Syndrome d'EVANS : Test de COOMBS Direct

Association PTI et Anémie hémolytique auto-

immune

-Thyroïdite auto-immune : bilan thyroïdien (TSH)

-Déficit immunitaire : Electrophorèse des protéines

Le déficit est suspecté en cas

d'hypogammaglobulinémie et confirmé par dosage pondéral des différentes immunoglobulines

MALADIES HEPATIQUES

-Hypersplénisme et HTTP : bilan hépatique et Echodoppler

abdominal

INFECTION HELIBACTER PYLORI

❑ THROMBOPENIES DE LA FEMME ENCEINTE

-Incidence des thrombopénies pendant la Grossesse : 6 à 15%

**-75% des thrombopénies Gestationnelles sont
asymptomatiques**

- Elles sont modérées (> 75.000)
- Pas d'antécédents (sauf gestationnels)
- Surviennent au 3^{ème} trimestre
- Pas d'atteintes foétales
- Guérison spontanée dans le Post-Partum

20% sont liées à une Pré-eclampsie / HELLP syndrome

-5% sont liées à un PTI

- Précoce (1^{er} ou 2eme trimestre) ou antérieur à la Grossesse
- +/- Sévère
- Risque foetal possible
- Peu persister dans le Post-Partum

-1% des thrombopénies sont liées à un PTT , un SHU , une CIVD , une hémopathie , la prise de toxiques....

-HELLP Syndrome : complication grave ou variante d'une Pre Eclampsie
« **H**emolysis **E**levated **L**iver enzymes **L**ow
Platelet count »

-Le diagnostic repose sur l'association d'une hémolyse , d'une élévation des enzymes hépatiques et d'une thrombopénie

-La Physiopathologie est complexe

-Le Diagnostic repose sur :

- Hémolyse mécanique (Schizocytes + Anémie + Haptoglobine effondrée + LDH élevés + élévation de la bilirubine libre)
- Cytolyse hépatique
- Thrombopénie
- Bilan d'hémostase normal en l'absence de CIVD

❑ PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

1-Définition – Généralités :

-Initialement dénommé « **Purpura Thrombopénique Idiopathique** » (PTI) car c'est un diagnostic d'élimination de toutes les autres causes de thrombopénies périphériques

-on utilise maintenant le terme de « **Purpura Thrombopénique Auto-Immun (PTAI)** ou « **Purpura Thrombopénique Immunologique** » car , on sait qu'il est lié à la production d'auto anticorps qui détruisent les plaquettes

-Affection touchant toutes les tranches d'âge (Pic = 25 – 35 ans)

- spécificités chez l'enfant pour l'abord diagnostique et pour la prise en charge thérapeutique .

- spécificités chez le sujet âgé en raison du diagnostic différentiel avec un Syndrome Myélodysplasique fréquent et en raison d'un risque hémorragique plus important

-Incidence : USA : 10cas/100.000 habitants

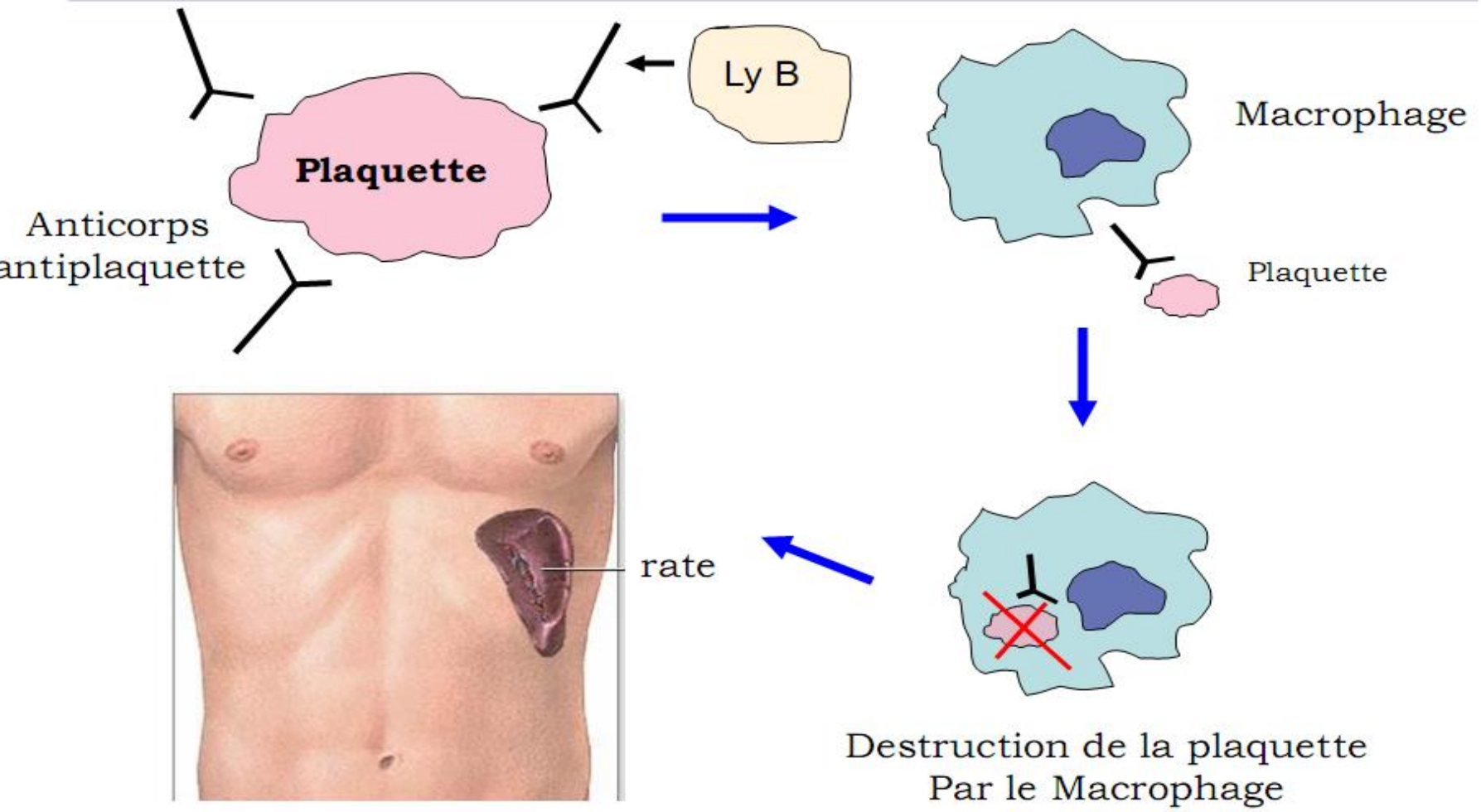
France : 4000 nouveaux cas /an (adulte) et 400 nouveaux cas /an (enfant)

Algérie : étude en cours

-Prédominance d'atteinte féminine 3F/1H

2-Physiopathologie :

-La thrombopénie est liée en partie à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent **leur destruction** par les phagocytes mononucléés , principalement dans la rate , associée à un **défaut de production médullaire**



3-Différentes périodes de la maladie :

- 3 périodes dans l'histoire naturelle de la maladie :

-**PTI nouvellement diagnostiqué** depuis moins de 3 mois

-**PTI persistant** qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic, et pendant laquelle une rémission complète spontanée peut survenir , mais ou il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie

-**PTI chronique** ayant plus de 12 mois d'évolution et ou la probabilité de rémission complète ou de guérison spontanée est très faible (< 5%)

4-Tableau Clinique :

-Dans les découvertes fortuites , les signes cliniques sont absents

-Syndrome hémorragique de type cutané et/ou muqueux caractéristique d'une de l'hémostase primaire

-La présence de **bulles endo-buccales** est un **signe de gravité**

-L'existence de **céphalées** ou de **flou visuel** doit faire évoquer un possible hémorragie cérébro-méningée

-Absence de splénomégalie

5-Tableau biologique :

-FNS :

-thrombopénie < 100.000

-Hémoglobine : normale ou anémie secondaire aux

hémorragies

-Gbolules blancs : normaux ou légère hyperleucocytose

à polynucléaires neutrophiles ; éosinophilie fréquente

-Frottis de sang périphérique :

Confirme la thrombopénie

Présence de macrothrombocytes fréquente

-Myélogramme :

Moelle osseuse riche

Mégacaryocytes présents

Lignées érythroblastique et granuleuse bien

représentées , à tous les stades de maturation

-Bilan de coagulation :

TQ , TCA et Fibrinogène sont normaux

-Sérologies hépatite B et C : Négatives

-Sérologie HIV : négative

- Anticorps antinucléaires , Anticorps anti DNA , Anticorps anti

ENA : Négatifs

-Bilan thyroïdien normal

-Bilan hépatique normal

-Electrophorèse des Protéines sériques

-Test de Coombs Direct

-Echographie abdominale et pelvienne : normale

6-Pronostic : Score hémorragique de KHELLAF

Si Score \geq 8 : URGENCE
(Traiter par les Immunoglobulines)

Age*	
Age > 65 ans	2
Age > 75 ans	5
Saignements cutanés*	
Purpura pétéchiol Localisé (jambes)	1
Purpura ecchymotique localisé	2
2 localisations de purpura pétéchiol (ex: thorax + jambes)	2
Purpura pétéchiol generalisé	3
Purpura ecchymotique generalisé	4
Saignements Muqueux	
Epistaxis unilaterale	2
Epistaxis bilaterale	3
Bulle hémorragique endobuccale et/ou gingivorragie spontanée	5

**L'atteinte la plus grave est seule retenue*

Saignements Digestifs*	
Hémorragie digestive sans anémie	4
Hémorragie digestive avec anémie aiguë (> 2 g en 24h) et/ou avec choc	15
Saignements urinaires*	
Hématurie macroscopique sans anémie	4
Hématurie Macroscopique avec anémie aiguë	10
Saignements génitaux*	
Meno/métrorragies importantes sans anémie	4
Meno/métrorragies importantes avec anémie aiguë	10
Système nerveux central	
Saignement intracranien ou Hémorragie engageant le pronostic vital	15

**L'atteinte la plus grave est seule retenue*

7-Formes Cliniques :

-L'Enfant :

- 80% des cas sont des **formes aiguës d'évolution favorable** spontanée ou accélérée par des traitements simples
- Début brutal et bruyant chez un enfant jusque là en pleine santé , marqué par des manifestations hémorragiques isolées
- Dans 2 cas/3 , l'interrogatoire retrouve un épisode infectieux préalable
- Purpura pétéchial et ecchymotique (100% cas)
- Epistaxis , Gingivorragies (25% cas)
- Hémorragie digestive (10% cas)
- Hématurie macroscopique (5% cas)

-Diagnostic biologique identique à celui de l'adulte
Myélogramme non indispensable (sauf cas particuliers)

-La Femme enceinte :

-Les critères diagnostiques sont identiques à celui de l'adulte

-Deux situations Possibles :

-PTI diagnostiqué pendant la Grossesse

Grossesse
-Patiente suivie pour PTI et qui fait une

- Une aggravation du PTI est observée dans 30%
des cas , à partir du deuxième trimestre de la Grossesse

-Risque de Thrombopénie néonatale

-La prise en charge doit se faire par une équipe médicale et obstétricale ayant de l'expérience , en étroite collaboration avec l'hématologiste ou le spécialiste en Médecine Interne

-Les accidents hémorragiques graves sont rares

-Les indications thérapeutiques rejoignent celles utilisées en dehors de la grossesse **et il faut absolument éviter une escalade thérapeutique inutile**

TRAITEMENT DES THROMBOPENIES

❑ THROMBOPENIES AUTRES QUE DANS LE CADRE D'UN PTI

- En cas de cause médicamenteuse , arrêt du produit (Héparine et thrombopénie de type 2)
- Traitement d'une CIVD
- Echanges plasmatiques si microangiopathie thrombotique (PTT ou SHU)
- Traitement d'une hépatite ou d'une maladie HIV
- Traitement antibiotiques si cause bactérienne
- Traitement d'un Lupus
- Anticoagulants si syndrome des antiphospholipides
- Traitement d'une thyroidite auto-immune
- Traitement d'une cause Hépatique

❑ TRAITEMENT DU PTI

- **Indications de traitement :**

- Chez l'enfant , Hémorragies des muqueuses (épistaxis , bulles endo-buccales , hémorragies digestives , hématuries , métrorragies) ou numération plaquettaire < 10.000 même si il n'y a pas d'hémorragies

- Nombre de plaquettes < 30.000

- Nombre de plaquettes < 50.000 si prise d'un antiagrégant ou d'un anticoagulant ou existence d'une comorbidité en particulier si âge \geq 70 ans

- Avant un geste chirurgical

- En fin de Grossesse pour préparation à l'accouchement

- **Traitements de Première ligne :**

A -Situation d'Urgence = Score hémorragique \geq 8

-Eviter les transfusions de plaquettes

-Immunoglobulines polyvalentes : 0,4 à 1g/kg/jour (J1 à J5)

-Corticoïdes en bolus : Solumedrol : 15mg/kg/jour (J1 à J3)

B-Une fois l'urgence passée :

-PREDNISONNE : 1mg/kg/jour pendant 3 semaines

-DEXAMETHASONE : 40mg/jour par voie orale (J1 à J4)

- **Traitement de deuxième ligne :**

RITUXIMAB : 375mg/m²/semaine pendant 4 semaines

+

DEXAMETHASONE : 40mg/semaine pendant 4 semaines

- **Traitement troisième ligne :**

SPLENECTOMIE

- **Traitement de quatrième ligne : Agonistes du récepteur à la TPO**

ELTROMBOPAG (REVOLADE) : 75mg/jour per Os

ROMIPLOSTIM (NPLATE) : 3ug/kg/semaine en SC

- **Autres :**

-AZATHIOPRINE (IMUREL) : comprimés 50mg ; 1 à 3 comprimés par jour

-CYCLOPHOSPHAMIDE

-ALCALOIDES DE LA PERVENCHE :

VINCRISTINE : 1,4mg/m² en IV

VINBLASTINE : 5 à 10 mg en IV

-PERFUSION IV D'ANTI-D : son utilisation est actuellement exceptionnelle (possible cause de décès par hémolyse IV)

Réservé aux sujets Rh+ non splénectomisés

-

-FACTEUR VII activé (NOVOSEVEN)

-PLAQUENIL : 400 mg par jour per os

-CICLOSPORINE A

-DANATROL : 2 comprimés par jour

-DISULONE (DAPSONE) : 100mg/jour

- **Définition des réponses au traitement:**

- Réponse complète (RC) : Numération plaquettaire ≥ 100.000

- Réponse partielle (RP) : Numération plaquettaire comprise entre 30.000 et 100.000

- Echec au traitement : Numération plaquettaire < 30.000

- **Conduite du traitement :**

- Première ligne : si échec ou Rechute après RC ou après RP passer

- Deuxième ligne : si échec ou Rechute après RC ou après RP passer

- Troisième ligne : si échec ou Rechute après RC ou après RP passer

- Quatrième ligne

NB : les agonistes de TPO ont une AMM pour les sujets en rechute après splénectomie ou les sujets en échec à 2 lignes de traitement et présentant une contre-indication à la splénectomie

- **Particularités du traitement chez l'enfant :**

-S'il n'existe pas de syndrome hémorragique sévère et si la Numération Plaquettaire est > 10.000 = Abstention thérapeutique

-Cette abstention peut être poursuivie pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois , et la plupart guérissent spontanément

-S'il existe un syndrome hémorragique sévère ou si la Numération Plaquettaire est < 10.000 :

-Prédnisone = 4mg/kg/j pendant 4 jours en 2
prises

2mg/kg/jour pendant 1 semaine
puis arrêt sur 2 semaines

OS

-Dexaméthasone : 10mg/m²/jour pendant 4 jours per

-IgIV : 0,8 à 1g/kg de J1 à J3

-Transfusion de CUP si nécessaire

-Agonistes TPO si nécessaire

- **Particularités du traitement chez la femme enceinte**

- Commencer le traitement à l'approche de l'accouchement

-La Numération Plaquettaire doit être :

> 75.000 si rachianesthésie

> 50.000 si accouchement par voie basse sans rachianesthésie

≥ 100.000 si césarienne

-5 à 10 jours avant l'accouchement :

-**Prednisone** : 1mg/kg/jour per os

-**IgIV** : 1g/kg/jour de J1 à J3 suivis par une Corticothérapie

per os

-**Agonistes TPO** contre-indiqués

-Une thrombopénie néo-natale transitoire est possible