



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE THROMBOPENIE

Définition

Diminution du nombre des plaquettes < 150 G/l (quel que soit l'âge). Elle doit toujours être vérifiée par un examen du frottis sanguin qui confirme la rareté en plaquettes (et l'absence d'agrégats)

Le rôle des PLT est majeur dans l'hémostase primaire : leur diminution peut entraîner des hémorragies. Tous les patients ne saignent pas mais il faut identifier les patients à risque

La thrombopénie est parfois isolée, mais souvent il s'agit de l'un des signes d'une pathologie sous-jacente qu'il faudra rechercher et traiter

Selon qu'il s'agit d'une consommation (ou destruction) excessive ou plutôt d'un manque de production on classe les thrombopénies en périphériques ou centrales. L'hypersplénisme constitue un groupe étiologique un peu à part, dans lequel la durée de vie des PLT est légèrement diminuée

Une bonne conduite: estimer le risque hémorragique, et rechercher l'étiologie de la thrombopénie

Diagnostic positif

Les aspects cliniques

Les circonstances de découverte sont variables.

- parfois suite à un examen systématique (bilan préopératoire, d'une maladie connue).

- parfois en présence de signes cliniques associés : réanimation, gynécologie (grossesse), post-chirurgie (CIVD, héparinothérapie), selon l'âge (nouveau-né, enfant), pathologie associée (foie, rein, ganglions, rate...)

- parfois devant un syndrome hémorragique.

Le **purpura** correspond à une hémorragie cutané-muqueuse spontanée

Les **pétéchies**, marque principale des thrombopénies, sont de petites taches (1-2 mm de diamètre) cutanées ou muqueuses, correspondant à l'extravasation d'hématies hors des vaisseaux sanguins ; indolores, elles ne s'effacent pas à la pression

Les **ecchymoses** correspondent à de plus larges collections de sang sous cutané (peuvent être douloureuses et palpables)

Une anomalie des plaquettes ou de l'hémostase primaire s'évoque devant un purpura pétéchial ou ecchymotique.

Il faut réaliser le bilan du saignement des muqueuses et du saignement interne (bouche, nez, tractus gastro-intestinal, utérus et vagin, vessie), préciser leur caractère spontané ou provoqué

Il faut rechercher les signes de gravité ou de risque hémorragique élevé :

Purpura extensif

Petites bulles hémorragiques dans la bouche (face interne des joues) : risque hémorragique élevé

Les hémorragies viscérales et intracrâniennes (fond d'œil) sont rares (5%) mais de risque vital

Sujets âgés

Thrombopénie < 20 G/L

L'interrogatoire (médicaments, voyage, antécédents médicochirurgicaux...) doit être

associé à la consultation de l'hémogramme : la thrombopénie est – elle isolée ou associée à d'autres anomalies de l'hémogramme (penser alors à une démarche de type « conduite à tenir devant une pancytopenie »)

Un risque hémorragique spontané existe pour des thrombopénies < 50 G/L. Il est majoré s'il existe une thrombopathie (rarement constitutionnelle, souvent acquise par médicaments : aspirine, AINS, insuffisance rénale)

Gestes à éviter :

Thrombopénie < 50 G/L : éviter les injections intramusculaires ; chirurgie, biopsie, nécessitent des précautions particulières. Eviter les sports traumatisants

Thrombopénie < 20 G/L : idem, et en outre les ponctions lombaire, pleurale, péricardique

NB : certaines situations de thrombopénie, comme le syndrome des antiphospholipides et les thrombopénies induites par l'héparine, sont associées à un risque thrombotique et non pas hémorragique

Diagnostic biologique

Repose sur la numération plaquettaire, toujours contrôlée par l'examen du frottis sanguin.

Il faut se méfier, surtout en l'absence de signe clinique, des **fausses thrombopénies par agglutination in vitro liée à l'EDTA** : correspondent à la présence d'un Ac anti PLT agissant sur un site cryptique du complexe IIb-IIIa démasqué par l'EDTA.

Une vérification de la numération sur citrate ou sur sang capillaire permet généralement d'obtenir la bonne valeur des PLT.

Certaines autres circonstances, comme le satellitisme des PLT autour des neutrophiles, peuvent aussi générer une pseudo- thrombopénie, souvent plus modérée, parfois seulement normale basse. Des agglutinines froides anti-plaquettes ont été parfois décrites, actives avec ou en l'absence d'EDTA. Globalement les pseudo- thrombopénies à l'EDTA s'observent chez 0,15 – 1% des patients, et représentent 10 – 20% des situations initiales de thrombopénie observées au laboratoire

Il faut donc toujours confirmer la rareté des PLT sur le frottis et l'absence d'agrégats.

N.B. : il faut en outre se méfier des échantillons sanguins partiellement coagulés...

Diagnostic étiologique

Les examens de base

- hémogramme complet
- bilan d'hémostase : TP - TCA - Fibrinogène - Complexes solubles - DDimères (éliminer une CIVD)
- **Le myélogramme sera réalisé en l'absence d'étiologie évidente**
- La mesure de la durée de vie des plaquettes ne sera réalisée que dans certaines situations précises (plaquettes sanguines prélevées, radio marquées in vitro à l'indium 111, puis réinjectées. Une mesure de radioactivité après quelques jours permet de mesurer leur ½ vie et apprécier leur lieu de séquestration préférentiel). En pratique on ne la réalise que dans le PTAI résistant aux corticoïdes et au Immunoglobulines intraveineuses avant splénectomie, et dans certaines situations de thrombopénies chroniques mal étiquetées
- D'autres examens sont utiles en fonction des hypothèses étiologiques.

Thrombopénies de l'hypersplénisme

La rate séquestre à l'état normal environ le 1/3 des PLT de l'organisme (durée de vie normale). Toute hypertrophie (splénomégalie) va augmenter cette captation, entraînant une thrombopénie, souvent associée à une petite anémie et une leuco neutropénie. La thrombopénie est modérée (le plus souvent > 50 G/L) et sans signes hémorragiques. Ici la durée de vie des PLT est légèrement diminuée. La splénectomie peut entraîner en outre une hémodilution qui majore les cytopénies
Lien avec « principales étiologies des splénomégalies »

Les thrombopénies périphériques

Ce sont les plus fréquentes. Plusieurs étiologies ne nécessitent pas de myélogramme (il montrerait un nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes)

Secondaires

- Thrombopénies de la grossesse. Plusieurs étiologies. Les formes asymptomatiques sont fréquentes, de mécanisme mal élucidé (voir document « **manifestations hématologiques au cours de la grossesse** »)
- CIVD. Bilan de coagulation perturbé : TCA allongé, fibrinogène diminué, présence de complexes solubles et de Ddimères. Présence de quelques schizocytes sur frottis sanguin dans ½ cas (étiologies principales: affections malignes, septicémies, nécroses tissulaires dont les brûlures étendues, traumatismes, hémolyses intravasculaires)
- Thrombopénies infectieuses
 - Virales : VIH , hépatites B et C , MNI, CMV, Rubéole, Oreillons, Rougeole, Parvovirus, varicelle. Souvent modérée, aiguës, s'amendent en 2-3 semaines. Une thrombopénie sévère est parfois associée au VIH, et une thrombopénie chronique s'observe dans les VIH et l'hépatite C
 - 50 à 75% des MNI présentent une thrombopénie modérée
 - La thrombopénie de l'infection VIH est complexe : présente chez 10% des séropositifs et 30% des SIDA. Les Ac en cause sont des anti IIb-IIIa et des complexes immuns anti HIV et auto Ac anti Ig. Mais le VIH peut également détruire les mégacaryocytes médullaires, induire des micro angiopathies thrombotiques, une splénomégalie...
 - Bactériennes : septicémies (soit élimination accrue de PLT par destruction (endotoxine), soit CIVD associée)
 - Parasitaires : Paludisme (mécanisme mal élucidé), Toxoplasmose, Leishmanioses
 - Mécanisme souvent évoqué : production transitoire d'autoAc anti PLT
- Médicamenteuses immunoallergiques.
 - Parfois le médicament est un haptène (pénicillines), ou bien il se forme des complexes immuns drogue – Ac ou drogue – protéine – Ac qui se fixent sur le Fc récepteur de la membrane des PLT, entraînant leur élimination rapide : ces 2 mécanismes sont rares, et le plus souvent sont impliqués des complexes ternaires médicament + glycoprotéine PLT + anticorps IgG : le (Fab)² se lie à la fois au médicament et à une GP IIb-IIIa ou GP Ib-IX
 - Une notion d'exposition récente à certains médicaments ou un traitement prolongé est souvent retrouvée : digoxine, quinine/quinidine, sulfamides, cimétidine, rifampicine, pénicillines (très nombreux médicaments en cause, responsables de quelques cas chaque fois)
 - La thrombopénie est sévère, sans relation avec la dose administrée, nécessitant l'arrêt de tous les médicaments suspects ; en général réversible sous 7- 10j.
 - Particularités :
 - * Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sont les plus fréquentes (**voir document spécifique à la fin de ce texte**). Deux types : celles avec mécanisme immunologique sont très graves et se traduisent par des accidents thromboemboliques et pas hémorragiques
 - * le traitement des maladies coronaires par antagonistes des

récepteurs IIb-IIIa. 1 à 2% des patients développent une thrombopénie, parfois < 50 G/L. Il faut la différencier de la pseudothrombopénie à l'EDTA que ces pts développent fréquemment : par exemple l'abciximab induit une pseudothrombopénie à l'EDTA chez 25% des patients traités

- Maladies auto-immunes

Evoquer en premier lieu le LEAD (femmes jeunes) : la thrombopénie est modérée, présente chez 20% des patients. On retrouve surtout des Ac anti GP Ib. La splénomégalie peut amplifier la thrombopénie. Souvent on retrouve des Ac anti phospholipides.

Dans le syndrome des antiphospholipides il existe parfois à une thrombopénie, associée à des thromboses artérielles et veineuses récurrentes

Thyroïdites, collagénoses, Sjögren, dermatomyosites, arthrite rhumatoïde...

Associée à une anémie hémolytique auto-immune : le syndrome d'Evans, avec test de Coombs direct positif (maladie rare)

Thrombopénie immune au cours de certaines hémopathies : LLC, maladie de Hodgkin (1% des cas), lymphocytose à lymphocytes granuleux, parfois myélome

- Micro angiopathies. Syndrome de Moschowitz ou purpura thrombotique thrombocytopénique (adulte, femme jeune): thrombopénie avec anémie hémolytique par fragmentation avec schizocytes (Coombs négatif), signes neurologiques, insuffisance rénale (étiologies principales : médicaments, grossesse ou post-partum, cancers disséminés, agents infectieux). Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant (souvent origine infectieuse) [voir document spécifique « **anémies hémolytiques non immunologiques** »]

- Macro angiopathies. Angiomes géants (Kasabach – Merritt), anévrismes, tumeurs vasculaires.

- Post-transfusionnelles.

Le purpura transfusionnel est associé à une allo immunisation, où le receveur possède des Ac anti plaquettes (anti PLA1 ou HPA 1a) à taux élevés : installation brutale 5 - 10 j après une transfusion, persiste plusieurs semaines (rare). Parfois ce sera simplement une inefficacité transfusionnelle (pas d'augmentation de la numération PLT après transfusion)

Les transfusions sanguines massives (exanguino – transfusions), elles peuvent diminuer la numération plaquettaire de moitié, parfois plus

Fréquemment après transfusions importantes (plus de 3 CG) on observe une diminution du nombre des PLT (30-40%) dans les quelques jours qui suivent (captation splénique)

- Les thrombopénies néonatales allo immunes sont décrites plus loin

Idiopathiques

Le purpura thrombopénique idiopathique (ou auto-immun)

Thrombopénie acquise, isolée, périphérique, sans étiologie certaine (probablement virale), lié à la présence d'Ac anti PLT

Voir document spécifique « purpura thrombopénique auto-immun »

Les thrombopénies centrales

Le myélogramme est anormal : soit les mégacaryocytes sont absents ou rares, soit les mégacaryocytes sont présents mais montrent des anomalies morphologiques [souvent présentes également sur les autres lignées = dysplasie]

La thrombopénie est souvent associée à des anomalies des hématies et des leucocytes

La biopsie ostéo médullaire est souvent utile (confirme la rareté en mégacaryocytes, permet le diagnostic dans les aplasies, myélofibroses, cancers disséminés)

On évoquera :

- intoxications aiguës éthyliques (**voir document spécifique « anomalies**

hématologiques dans l'insuffisance hépatique »)

- Infections bactériennes ou virales sévères.

Dans les infections bactériennes une thrombopénie est observée dans 25% des cas, dans 50% des cas quand l'hémoculture est positive, et dans 80% des cas quand une CIVD est présente. Le mécanisme est composite : consommation quand il y a CIVD, action de l'endotoxine sur les PLT (puis destruction) ou sur le sous endothélium induisant une activation secondaire des PLT.

Au cours des infections virales on peut observer toutes les situations allant de la simple thrombopénie modérée à l'aplasie médullaire grave (surtout hépatites). Le syndrome d'activation macrophagique, le plus souvent d'origine virale sur terrain immunodéprimé, provoque une pancytopenie avec moelle pauvre et excès de macrophages médullaires. Chez le petit enfant : l'insuffisance transitoire en mégacaryocytes et érythroblastes au cours des infections bactériennes sévères

- Certains médicaments (chlorothiazide)

- toutes les situations de **bicytopenies ou de pancytopenies** : aplasies, dysplasies secondaires ou primitives, envahissements (leucémies ou tumeurs solides), myélofibrose (**voir le document spécifique « pancytopenies »**)

Quelques situations de thrombopénies chez l'enfant

Chez l'enfant de 2- 10 ans, quand la thrombopénie est isolée, on évoque en premier lieu un PTAI

La maladie de Fanconi. Maladie rare du jeune enfant (4-10 ans) liée à une anomalie de réparation de l'ADN; thrombopénie, puis pancytopenie progressive (insuffisance médullaire). Retard staturo-pondéral et syndrome polymalformatif.

Thrombopénies néonatales

- infectieuses : septicémies, syphilis, toxoplasmose, rubéole, herpès, CMV

- toxiques (dérivés thiazidiques pris par la mère)

- auto-immunes : transmission par la mère d'auto-Ac (quand elle est atteinte de LEAD ou de PTAI)

- allo immunes : la mère développe des Ac IgG contre les Ac plaquettaires (surtout anti PLA1). Thrombopénie isolée sévère (souvent < 10 G/L), responsable d'hémorragies intra crâniennes chez 15% des nouveaux nés, persistant plusieurs semaines. Observée dans environ 1/1000 naissances

- leucémies néo - natales

Thrombopénies constitutionnelles : toutes sont très rares (voir document spécifique « thrombopathies »), évoquées chez le petit enfant si elles sont symptomatiques, parfois elles ne sont découvertes que fortuitement à l'âge adulte

Diagnostic différentiel

Les purpuras vasculaires. Purpura palpable, parfois douloureux, prédominant aux membres inférieurs. Diagnostic clinique confirmé par une numération plaquettaire normale et un bilan de coagulation normal. Anomalie liée à une résistance capillaire diminuée (infection, immune, idiopathique). Le purpura rhumatoïde touche souvent l'enfant après une infection rhino pharyngée (purpura souvent bulleux et hémorragique ; penser au méningocoque) ; purpura des dysglobulinémies (hypergammaglobulinémies au-delà de 20-40 g/l)

Purpura sénile : lié à une atrophie de la graisse sous cutanée

Diverses éruptions purpuriques pigmentées

Les thrombopénies représentent un problème fréquent en pratique, dominé par le risque hémorragique.

Traitement des thrombopénies

Ne sera pas abordé ici

CHAPITRE COMPLEMENTAIRE

Thrombopénies induites par l'héparine (TIH)

Il en existe 2 types. **Le type 1** a un mécanisme non immunologique, lié à l'effet pro agrégant direct de l'héparine sur les plaquettes. La thrombopénie est modérée (100 G/l), d'installation rapide (< 5j de traitement) et souvent revient à la normale malgré la poursuite du traitement. Elle est fréquente, sans conséquence clinique en général. Il n'y a pas de test pour les détecter.

La thrombopénie de type 2 met en jeu des phénomènes immunologiques avec des conséquences cliniques graves se traduisant paradoxalement par des phénomènes thromboemboliques.

- Physiopathologie.

Les plaquettes contiennent dans leurs granules α du facteur 4 plaquettaire (PF4) [petite protéine dont la fonction biologique n'est pas clairement définie]. Quand la PLT est activée le PF4 est libéré et une partie se lie en surface. Du fait de charges opposées l'héparine et d'autres protéoglycans se lient au PF4, qui subit une modification conformationnelle exposant des déterminants immunogènes. Certains patients développent des Ac de type IgG contre le complexe PF4-héparine. L'IgG formée se lie aux complexes PF4 – héparine et forme des complexes immuns qui se lient aux PLT par les Fc γ RII (CD32) de la surface plaquettaire. Ceci induit une libération de microparticules procoagulantes à partir de protrusions de la membrane plaquettaire. Les complexes Ag-Ac peuvent également activer la cascade de coagulation, aboutissant à la génération de thrombine. Les interactions PLT-PLT, PLT – leucocytes, les complexes Ag-Ac interagissant avec les cellules endothéliales générant la thrombine font diffuser le phénomène thrombotique.

On ne connaît pas pourquoi certains patients développent une TIH, mais il semble que certaines circonstances soient favorisantes, comme la chirurgie cardiaque qui est plus associée aux TIH que la chirurgie orthopédique (Blood 2000, 96 :1703)

- Le problème majeur est lié aux complications thrombotiques veineuses et artérielles. Le risque de CIVD est important. C'est sans doute la complication iatrogène la plus fréquente en clinique. Elle serait présente dans 3-5% des traitements avec héparine non fractionnée et 1% de ceux avec HBPM. Elle survient habituellement après 7-10j de traitement, plus précocement chez les patients qui ont déjà reçu un traitement héparinique dans les 3 -12 mois précédents. Pour les patients qui n'ont pas été depuis au moins 3-6 mois, un traitement court (moins de 5 jours) est envisageable. On entre ici dans les délais de la réponse anamnétique.

- Traitement. L'arrêt de l'héparinothérapie doit être immédiat, en sachant que la génération de thrombine continue. La mise en place d'une anticoagulation efficace est doublement nécessaire : pour lutter contre cette génération de thrombine mais aussi parce que l'état des patients nécessite primitivement une anticoagulation. Le relais par une HBPM n'est pas licite. Actuellement 2 molécules sont proposées : l'Orgaran ou danaparoiïde, qui est un mélange de glycosaminoglycans à activité anti Xa, et l'hirudine qui est un extrait de venin de serpent à activité antithrombine (indépendante de l'AT III et du cofacteur II de l'héparine, non neutralisé par le PF4) (ou une forme recombinante : polypeptide synthétique de 20 AA : lépirudine ou Repludan). Pour l'orgaran, la surveillance se fait par mesure de l'activité anti-Xa, et pour l'hirudine par le TCA (ou un test plus particulier, le test à l'écarine ; ce venin de serpent est un activateur direct de la prothrombine, qui la clive en formant une meizothrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine ; l'hirudine a une forte affinité pour cette meizothrombine et sa présence dans le plasma inhibe la formation du caillot de façon proportionnelle à sa concentration). Des molécules à action antithrombine sont proposées dans d'autres pays (argatroban)

- Diagnostic biologique : pas aisé car la technique de référence est très délicate

Toujours réaliser au préalable un bilan de CIVD pour rechercher une CIVD compliquant la TIH (TCA, TP, fibrinogène, D-Dimères)

Techniques d'agrégométrie. On met en contact : PLT de donneur + sérum du patient + héparine, et on apprécie l'importance de l'agrégation. La sensibilité est faible (35 – 85%) avec des faux positifs (notamment les acute phase proteins en taux élevé, surtout le fibrinogène). En utilisant des PLT lavées la sensibilité est meilleure, mais une variabilité persiste, fonction de la nature des PLT de donneurs. Il existe divers autres tests comme la mesure par chémiluminescence de la quantité d'ADP libérée par les PLT activées, ou le test HIPA (Heparin Induced Platelet Activation test) correspondant à une agrégométrie sur plaque.

On peut également mesurer non plus l'agrégation mais la génération de microparticules, appréciée par divers protocoles de cytométrie de flux

Techniques recherchant les anticorps (immuno essais). Technique ELISA utilisant un support solide recouvert de complexes héparine – PF4 que l'on recouvre de sérum à tester ; on révèle les Ac sériques éventuellement fixés avec un Ac anti Ig humaines couplé à la peroxydase (asserachrom Stago) : bonne méthode, mais qui révèle les IgG, A, et M, alors que seules les IgG sont spécifiques des TIH. Il existe des techniques en phase liquide (EIA) qui sont de meilleure sensibilité car ne détectent que les IgG.

Test de référence : test de libération de sérotonine marquée au ¹⁴ C. Des PLT témoin sont incubées avec de la sérotonine radio marquée, puis lavées. On les met ensuite en contact avec le sérum à tester et diverses concentrations d'héparine : si présence d'Ac spécifiques (IgG), les PLT sont activées et relarguent de la sérotonine marquée (mesure de radioactivité du surnageant). Sensibilité et spécificité sont > 90%

- Un score de probabilité clinicobiologique a été proposé (Pouplard et coll, Br J Haematol 1997, 99 : 273) qui classe la thrombopénie observée comme probablement, possiblement, ou au contraire non liée au traitement héparinique. Ce score tient compte de la n° PLT et de ses variations, de l'existence de thromboses (artérielles ou veineuses), d'une récurrence après réadministration de l'héparine, et de l'exclusion d'autres causes de thrombopénies.

REVUES CONSULTABLES

- Hématologie clinique et biologique, G.Sébahoun, 1998, Arnette.
- Numéro spécial consacré à la pathologie acquise de l'hémostase. Bailliere's Clinical Haematology 1998, vol 11 n°2 (thrombopénies immunes p331, de l'adulte p336, au cours de la grossesse p373, induites par l'héparine p 447, PTT et SHU p475 et 497);
- PTT, SHU, et microangiopathies thrombotiques. Hématologie 1998, vol 4, p75-87:
- Thrombocytopenia in the newborn (review). Br J Haematol 1999, juin II, p 865
- Les thrombopénies induites par l'héparine. Annales de Biologie Clinique 2000, 58 : 317
- Heparin-induced thrombocytopenia : diagnosis and management (review). Br J Haematol 2003, 121:535-555
- Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. Blood Reviews, 2002, 16: 77-80

Document rédigé avec l'aide de S. Godon - Hainos