

Les thrombopénies¹

Item n° 335 : Devant une thrombopénie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Introduction - définition

La thrombopénie est définie par un nombre de plaquettes circulantes inférieur à 150 000/ μ l. Il s'agit donc d'une situation biologique donnée par le laboratoire. Si, dans certains cas, elle est recherchée en présence d'une situation hémorragique (purpura ou autre), bien souvent, depuis que la numération plaquettaire est réalisée systématiquement avec l'étude des autres paramètres de l'héogramme, elle est découverte fortuitement.

Un résultat de plaquettes, même très bas, peut être erroné, lié à l'agglutination des plaquettes en présence de l'anticoagulant EDTA du tube utilisé pour l'héogramme². L'absence de purpura doit conduire à demander un contrôle.

Manifestations cliniques dues aux thrombopénies

Elles apparaissent généralement au-dessous de 50 000 / μ l. Le plus souvent, elles s'expriment sous forme d'un purpura. Il s'agit de taches hémorragiques pourpres, non effaçables par la pression. Le purpura peut être pétéchial (macules punctiformes), ecchymotique (épanchement plus abondant, en placard, de couleur plutôt bleue), en traînées (vibices), nodulaire (infiltré à la palpation) ou/et nécrotique. L'association d'un purpura pétéchial en têtes d'épingle disséminées au purpura ecchymotique ou en traînées est hautement évocateur d'une thrombopénie.

Lorsque la thrombopénie est sévère (< 20 000/ μ l), le risque est important de voir apparaître outre des hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies...), des ménorragies, des hémorragies rétinienne et viscérales (hématuries, hémorragies digestives...). L'hémorragie cérébro-méningée représente le danger principal des insuffisances plaquettaires sévères, car elle peut être rapidement mortelle. La surveillance du fond d'œil (reflet de la circulation cérébrale) permet d'apprécier la sévérité du syndrome hémorragique.

Le risque hémorragique, à taux de plaquettes égal, est plus important dans les thrombopénies centrales que dans les périphériques.

Les signes de gravité imposant une hospitalisation et un traitement urgents sont :

- la profondeur de la thrombopénie (< 20 000/mm³)

¹ Dr A HUYNH (Service d'Hématologie)

² En présence de tout résultat abaissé jusque-là inconnu, le laboratoire doit donc :

- vérifier la concordance avec ce qui est observé sur le frottis en recherchant la présence d'amas plaquettaires,
- si besoin, contrôler la numération sur du sang recueilli sur tube citraté (ou après piqûre de la pulpe du doigt, sur sang natif, en micro méthode).

- des hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies
- des bulles hémorragiques buccales
- des hémorragies rétiniennes (fond d'œil), pouvant être annonciatrices d'hémorragies cérébro-méningées
- traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (attention aux AINS)
- facteur anatomique de saignement (pathologie potentiellement hémorragique).

Conduite à tenir devant une thrombopénie

- S'assurer d'abord qu'elle est réelle : la thrombopénie est indiscutable s'il existe un purpura pétéchial ou ecchymotique franc. Sinon : demander un contrôle de la numération avec examen du frottis sanguin et prélèvement sur tube citraté.
- Évaluer sa gravité : les 3 éléments majeurs du pronostic immédiat (du risque hémorragique) sont :
 - 1 - l'intensité du tableau clinique (extension, bulles buccales, ..)
 - 2 - la profondeur de la thrombopénie
 - 3 - l'existence d'anomalies associées de l'hémostase
- Rechercher des signes cliniques orientant le diagnostic étiologique :
 - 1 - signes infectieux, en particulier de septicémie,
 - 2 - consommation médicamenteuse,
 - 3 - adénopathies, hépato-splénomégalie, évoquant une hémopathie
 - 4- syndrome anémique et infectieux, suggérant l'insuffisance médullaire,
 - 5 - splénomégalie en faveur d'un hypersplénisme.
- Compléter le bilan hématologique :
 - 1- Souvent, l'hémogramme complet peut à lui seul orienter vers l'étiologie et le mécanisme central ou périphérique de la thrombopénie³.
 - 2- En dehors d'un contexte clinique évident (CIVD, lupus, thrombopénie de dilution après transfusions massives), le myélogramme est systématique :
 - ❖ il distingue l'origine centrale (absence de mégacaryocytes) et l'origine périphérique (présence de mégacaryocytes),
 - ❖ il étudie les autres lignées et la présence éventuelle de cellules extra hématopoiétiques.
 - 3- Le bilan d'hémostase recherche des anomalies éventuellement associées à l'insuffisance plaquettaire⁴. Le temps de saignement est toujours allongé dans une thrombopénie profonde; il est donc inutile de vouloir le réaliser.

³ Une thrombopénie isolée est en faveur d'un PTI, une pancytopenie arégénérative est en faveur d'une origine centrale (aplasie ou leucémie aiguë), une anémie régénérative avec signes d'hémolyse plaide pour une destruction d'origine immunologique, mécanique ou par coagulopathie de consommation.

⁴ Une hypofibrinogénémie avec élévation des PDF et baisse du facteur V est en faveur d'une CIVD (expliquant à elle seule la thrombopénie, sauf dans le cas de la leucémie promyélocytaire). Une baisse des facteurs du complexe prothrombinique avec hypofibrinogénémie modérée est en faveur d'une atteinte hépatique (cirrhose, hépatite), la thrombopénie étant expliquée par un hypersplénisme. Dans le cas des cirrhoses éthyliques, on peut aussi évoquer la toxicité médullaire directe de l'alcool, la carence en folates, l'atteinte hépatique elle-même, ou le plus souvent plusieurs de ces mécanismes.

- Prendre les précautions nécessaires
 - ❖ en cas de thrombopénie < 50 000/ μ l :
 - ◆ éviter les injections intramusculaires
 - ◆ éviter les biopsies percutanées
 - ◆ éviter toute intervention chirurgicale
 - ◆ éviter la prise d'aspirine et d'AINS
 - ❖ en cas de thrombopénies < 20 000/ μ l :
 - ◆ pas de ponction lombaire
 - ◆ pas de ponction pleurale ou péricardique
 - ◆ pas de sport traumatisant.

Principales étiologies des thrombopénies

Mécanisme central : insuffisance de production

Insuffisance médullaire globale acquise : bi- ou pan-cytopénie

- anémie mégaloblastique (déficit en vitamine B12 par maladie de Biermer ou autre, déficit en folates)
- myélodysplasie
- myélofibrose
- aplasie médullaire idiopathique ou toxique (médicamenteuse)
- leucémie aiguë
- lymphome
- myélome
- leucémie myéloïde ou lymphoïde chronique à un stade avancé
- cancer

Atteinte sélective des mégacaryocytes

- Médicaments : chlorothiazide, BACTRIM[®], phénylbutazone, œstrogènes, sels d'or... La guérison se produit en une à deux semaines après l'arrêt du toxique (parfois plus),
- Intoxication alcoolique aiguë (à différencier de la thrombopénie modérée de la cirrhose éthylique)
- Infections virales : rubéole, oreillons, rougeole, varicelle, hépatite, MNI, CMV, parvovirus...

Thrombopénies héréditaires (rares) : parfois notion familiale

- amégacaryocytose avec aplasie radiale : syndrome de Fanconi-Zinsser
- maladie de Wiskott-Aldrich (récessif lié au sexe) : thrombopénie, eczéma, infections répétées par déficit immunitaire; l'évolution est rapidement mortelle
- thrombopathie de Bernard-Soulier : anomalies quantitatives ou qualitatives du complexe GpIb-IX-V (membrane plaquettaire),

- une forme de maladie de Willebrand (IIb) s'accompagne d'une thrombopénie
- maladie de May-Hegglin (autosomique dominante) : pauci-symptomatique, souvent révélée chez l'adulte, la thrombopénie est modérée avec des plaquettes géantes et des inclusions basophiles dans les polynucléaires (corps de Döhle)
- maladie de Fanconi (autosomique récessive) : il s'agit en fait d'une aplasie médullaire avec polymalformations congénitales et anomalies chromosomiques.

Mécanisme périphérique : destruction accrue

Thrombopénies immunologiques (production d'anticorps anti-plaquettes).

- Purpura thrombopénique idiopathique (voir plus loin, chapitre spécifique)
- Infectieuses : HIV, hépatites (B,C), MNI, rubéole, varicelle, rougeole. La thrombopénie peut également être observée à l'occasion de vaccinations. Elle est surtout fréquente chez l'enfant. Le retour à la normale est spontané, en 2 à 4 semaines.
- Associées à une autre affection auto-immune : anémie hémolytique (syndrome d'Evans), lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, syndrome des antiphospholipides, thyroïdite auto-immune. Le problème thérapeutique rejoint celui de la thrombopénie chronique idiopathique, avec un taux de succès moindre.
- Secondaires au dysfonctionnement immunitaire induit par une affection hématologique : LLC, lymphome.
- Médicamenteuses : la thrombopénie périphérique est la forme la plus fréquente de thrombopénie médicamenteuse. Bien des médicaments sont en cause : quinine, quinidine, digitoxine, sulfamides, rifampicine, héparine, phénylbutazone, méprobamate, aspirine : la thrombopénie est brutale, profonde à la reprise du médicament, même à dose minime (1^{ère} prise parfois ancienne oubliée) ou bien thrombopénie profonde et progressive après plusieurs jours de traitement⁵. La suppression du médicament permet une remontée rapide des plaquettes (quelques jours), mais la récurrence est assurée à la reprise du médicament.

Les accidents sont rares et peu graves, sauf dans le cas de thrombopénie à l'héparine, en raison du risque de thrombose par agrégation plaquettaire massive.

Thrombopénies alloimmunes

- Post-transfusionnelles : le purpura transfusionnel allo-immun est un syndrome rare, survenant après transfusions abondantes, la thrombopénie

⁵ Mise en évidence du mécanisme immunologique : sérum du patient + plaquettes normales + médicament (complexes antigène-anticorps fixés sur les plaquettes). Ces dernières sont alors détruites, l'anticorps est retrouvé dans le plasma du malade et est actif sur toutes les plaquettes normales mais seulement en présence du médicament).

apparaît après un délai d'une semaine chez une personne qui, génétiquement, ne possède pas le gène codant pour l'Ag Pla 1 (HPA 1a) (1% population environ). Les sujets atteints sont souvent des femmes qui développent un Ac anti-plaquettaire anti-Pla 1. Certains gènes du complexe majeur d'histocompatibilité favorisent cette réponse. Cette thrombopénie se prolonge souvent plusieurs semaines.

Thrombopénies par consommation excessive

Les circonstances d'une consommation plaquettaire sont très nombreuses et variées ; la thrombopénie concourt à la gravité de la situation :

- Coagulation intravasculaire disséminée : liée à l'"utilisation" des plaquettes dans les microthrombi qui se forment dans les vaisseaux
- Hémangiome géant ou syndrome de Kasabach-Meritt : coagulation intravasculaire localisée (séquestration plaquettaire dans l'angiome)
- Microangiopathies thrombotiques diffuses : purpura thrombotique thrombocytopénique (maladie de Moschowitz), syndrome hémolytique et urémique : hémolyse à Coombs négatif, schizocytose, insuffisance rénale, signes neurologiques
- Infections bactériennes ou parasitaires : septicémies, méningococcies, typhoïde, tuberculose, paludisme
- Prothèse cardiaque, circulation extracorporelle
- Causes obstétricales ou chirurgicales
- Cancers profonds ou métastatiques
- Leucémies aiguës promyélocytaires (LAM M3).

Thrombopénies par anomalie de distribution plaquettaire

Dans les situations de splénomégalie avec hypersplénisme⁶, la thrombopénie est rarement profonde ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), et n'entraîne pas de syndrome hémorragique. L'association splénomégalie + leucopénie à formule conservée + thrombopénie modérée est évocatrice.

Thrombopénies par pertes et dilution

- Transfusions massives : la perte abondante de sang avec ses plaquettes, si elle est uniquement compensée par des concentrés érythrocytaires, voire du sang total, entraîne très rapidement une thrombopénie. Cette dernière peut être prévenue en transfusant des plaquettes.

⁶ Fréquentes, dues à la séquestration des plaquettes dans la pulpe rouge des rates volumineuses. Le pool plaquettaire splénique représente normalement 30% environ des plaquettes; il peut être considérablement augmenté en cas de splénomégalie, ce que révèle l'épreuve isotopique, en montrant une séquestration splénique initiale majeure, avec une durée de vie subnormale. Mais cette épreuve est inutile au diagnostic.

Thrombopénies néonatales

Elles sont potentiellement graves en raison du risque d'hémorragie intracrânienne déclenchée par le traumatisme crânien occasionné par l'accouchement par voie basse. Mais bien souvent, elles ne sont découvertes qu'après la naissance. Les causes sont multiples recoupant les principaux groupes étiologiques qui sont individualisés chez l'individu plus âgé.

- infection
 - a- bactérienne : septicémie, syphilis...
 - b- virale : rubéole, CMV, herpès
 - c- parasitaire : toxoplasmose
- intoxication
 - prise de chlorothiazide chez la mère
- immunisation antiplaquettaire
 - a- mère atteinte de PTI: transmission d'anticorps
 - b- iso-immunisation foeto-maternelle dirigée contre les antigènes plaquettaires
- anomalies constitutionnelles diverses
 - maladie de May-Hegglin, syndrome de Wiskott-Aldrich
- consommation des plaquettes dans un angiome géant
- leucémie congénitale

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

Cette entité justifie son individualisation en raison de sa fréquence tant dans le domaine des thrombopénies que dans la pratique médicale courante. Il s'agit d'une thrombopénie **acquise périphérique**, de mécanisme **auto-immun**. Les plaquettes, recouvertes d'anticorps sont phagocytées par des macrophages (spléniques surtout, parfois hépatiques).

Diagnostic

La maladie survient à tout âge, surtout chez l'enfant entre deux et huit ans, et chez la femme entre 20 et 40 ans.

Le purpura est cutanéomuqueux, pétéchiol et ecchymotique, parfois associé à des épistaxis et gingivorragies.

En dehors des signes hémorragiques, l'examen clinique est négatif : il n'y a ni adénopathies, ni splénomégalie.

Le nombre des plaquettes peut être effondré, ou seulement diminué de façon modérée.

Il n'y a aucune atteinte des autres lignées, sauf en cas de pathologies associées (carence martiale liée aux hémorragies, par exemple).

Au myélogramme, les mégacaryocytes sont en quantité normale, voire augmentée sans anomalie des autres lignées.

Devant un tel tableau, il faut systématiquement :

- rechercher la prise de médicaments
- rechercher une infection virale récente, s'assurer en outre de la négativité des sérologies HIV, HVC et HVB.
- rechercher des anticorps antinucléaires et pratiquer un test de Coombs érythrocytaire
- en revanche, la recherche d'auto-anticorps anti-plaquettes (test de Dixon) n'est pas recommandée, en raison de faux positifs et faux négatifs des techniques actuelles.

Évolution

Elle est imprévisible au début.

Les purpuras thrombopéniques aigus sont surtout observés chez l'enfant. Ils guérissent en trois semaines à trois mois sans séquelles, mais doivent être surveillés car un petit nombre rechute ultérieurement. Toutefois, 80% de ces jeunes patients guérissent définitivement de leur PTI; chez eux la mortalité est faible (1%). Chez l'adulte, les PTI aigus sont la minorité.

Les purpuras thrombopéniques chroniques (>6mois) sont la forme habituellement observée chez l'adulte. De nombreux patients résistants aux traitements classiques (corticoïdes, Immunoglobulines I.V., splénectomie) peuvent mener une vie normale, sans complications hémorragiques, malgré un taux de plaquettes en permanence inférieure à 50000/ μ l. La thrombopénie évolue de façon variable avec des phases d'aggravation. La maladie peut durer quelques mois à toute la vie. Une anémie microcytaire par carence martiale peut apparaître, liée aux hémorragies. Il existe de rares formes intermittentes.

Pronostic

Le risque immédiat est celui des hémorragies graves. Chez l'adulte, il existe moins de 5% de mortalité, par hémorragie cérébro-méningée, le plus souvent.

Évaluation du risque hémorragique de la thrombopénie :

- profondeur de la thrombopénie, mais grandes variations individuelles
- purpura extensif (diffus), muqueux (bulles hémorragiques buccales), hémorragies rétiniennes au fond d'œil (chercher des signes méningés)
- cause locale de saignement (ulcère gastro-duodéal)

Le pronostic est également lié à la fréquence des poussées et à la réponse aux traitements (effets secondaires des thérapeutiques +++).

Traitement

Il est fonction de l'importance du syndrome hémorragique, du risque hémorragique lui-même et du terrain. Il est souvent difficile et il est prudent de le mener sur avis spécialisé.

Symptomatique

- repos au lit

- interdiction de pratiquer des injections intramusculaires et ponctions ou gestes thérapeutiques traumatisants
- pas d'aspirine ou AINS ou médicaments modifiant l'hémostase
- pas de transfusions plaquettaires (sauf exceptionnellement), car les plaquettes transfusées sont immédiatement détruites et font courir le risque d'une allo-immunisation
- pas de sport traumatique.

Spécifique

- Il est parfois possible de décider de l'abstention thérapeutique en se limitant à une surveillance clinique et biologique (du moins, au début) : le traitement spécifique est réservé aux patients qui ont moins de 50 000 plaquettes / μ l.

- Corticothérapie⁷

En première intention, elle est administrée à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j de prednisone (Solupred[®] ou Cortancyl[®]), pendant trois semaines, puis diminution progressive de 10mg tous les quatre à cinq jours. Ce traitement entraîne une réponse complète dans 80 % des cas chez l'enfant et 40 % des cas chez l'adulte. Dans 1/3 des cas chez l'enfant et 2/3 cas chez l'adulte, la thrombopénie va récidiver, témoignant de sa chronicité (>6mois), posant un problème de cortico-dépendance et cortico-résistance. L'intérêt de maintenir une corticothérapie, dans les formes où les plaquettes sont entre 20000 et 50000/ μ l, sans autres manifestations hémorragiques qu'un purpura pétéchial est très incertain.

- Splénectomie⁸

Elle est indiquée après six mois à un an d'évolution, dans les formes chroniques, sauf chez le jeune enfant et le sujet âgé. Elle doit être envisagée en cas de thrombopénie < à 50 000/ μ l ne répondant pas aux corticoïdes ou rechutant à la diminution de la posologie. Son indication doit être posée en milieu spécialisé. Elle est curative dans 60 % à 80% des cas. Une remontée plaquettaire précoce est un signe annonciateur de guérison.

- Veinoglobulines polyvalentes

Utilisées à la dose de 1 g/kg/j x 2 jours ou de 400mg/kg/j x 5 jours, les immunoglobulines polyvalentes ont un effet précoce et transitoire : la thrombopénie se corrige en deux à trois jours, mais cette amélioration ne dure que trois semaines. C'est un traitement très onéreux, réservé :

- aux PTI sévères, avec résistance ou contre indication à la corticothérapie,
- à la préparation à une intervention chirurgicale ou à un accouchement.

⁷ Ne pas oublier les mesures associées habituelles (apport potassique, protecteur gastrique, régime pauvre en sel et en sucre, diminution progressive de la posologie...).

⁸ Une étude préalable de la durée de vie des plaquettes est indispensable, dans les formes qui n'ont pas été traitées médicalement (formes pauci-symptomatiques) ou en cas de résistance aux traitements médicaux. En cas de thrombopénie sensible aux traitements médicaux, mais récidivante, l'étude de la durée de vie n'est pas indispensable.

- Autres alternatives thérapeutiques

- Immunosuppresseurs (Endoxan[®], Imurel[®], Velbé[®]). Leurs indications sont très limitées, réservées aux formes graves, chroniques, résistant aux différents traitements précédents.
- Androgénothérapie (Danatrol[®], Nilevar[®]). Souvent efficace dans un délai de quelques semaines, ce sont des androgènes relativement peu virilisants, leur toxicité hépatique nécessite une surveillance à ce niveau.
- Disulone[®] (dapsone⁹). Elle peut se révéler efficace.

PTI et grossesse

Au cours de la grossesse, le nombre des plaquettes peut baisser physiologiquement. Les valeurs restent supérieures à 100 000/ μ l.

Une thrombopénie périphérique (inférieure à 100 000/ μ l), généralement un PTI, peut être découverte en cours de grossesse, ou bien une grossesse peut survenir chez une patiente suivie pour PTI. Le déroulement de la grossesse et l'accouchement s'effectuent généralement sans problème, mais certaines situations peuvent être préoccupantes, car les anticorps de la mère peuvent passer la barrière fœto-maternelle et être transmis au fœtus. La prise en charge par une équipe regroupant anesthésiste, obstétricien et hématologue est recommandée afin d'éviter des gestes éventuellement inutiles (césarienne par exemple).

Dans la pratique on retiendra....

1- La thrombopénie est définie par un nombre de plaquettes circulantes inférieur à 150 000/ μ l. Un résultat de plaquettes, même très bas, peut être erroné. L'absence de purpura doit conduire à demander un contrôle. Les manifestations cliniques dues aux thrombopénies apparaissent généralement au-dessous de 50 000 / μ l. Le plus souvent, elles s'expriment sous forme d'un purpura.

2- Lorsque la thrombopénie est sévère (< 20 000/ μ l), le risque est important de voir apparaître outre des hémorragies muqueuses, des ménorragies, des hémorragies rétiniennes et viscérales. L'hémorragie cérébro-méningée représente le danger principal des insuffisances plaquettaires sévères, car elle peut être mortelle. La surveillance du fond d'œil (reflet de la circulation cérébrale) permet d'apprécier la sévérité du syndrome hémorragique.

⁹ Cet antibiotique de la classe des sulfones exerce un effet modulateur dans certaines affections auto-immunes. Son effet hémolytique quasi obligatoire justifie une surveillance précise de l'héogramme et de la méthémoglobinémie.

3- Les étiologies peuvent être envisagées selon le mécanisme de la thrombopénie : central par atteinte de la lignée au niveau médullaire, ou périphérique obéissant à des mécanismes variés dont le plus fréquent est la destruction sous l'effet d'auto-anticorps (PTI).

4- Dans les thrombopénies centrales se trouvent toutes les affections hématologiques ou néoplasiques qui entraînent un envahissement de la moelle portant atteinte aux lignées myéloïdes normales; dans ces cas la thrombopénie n'est pas isolée. Parfois, seule la lignée mégacaryocytaire est touchée, par des médicaments, des virus, voire l'éthylisme aigu. Quant aux affections constitutionnelles, exceptionnelles, elles s'accompagnent presque toujours d'autres signes (malformatifs ou autres) et sont affaire de spécialistes.

5- L'éventail des thrombopénies périphériques est large, dominé par les mécanismes immunologiques mettant en jeu des anticorps, auto-anticorps le plus souvent, difficilement détectables en pratique. La thrombopénie peut être la seule expression dans l'une de ces affections, c'est le cas du "purpura thrombopénique idiopathique" (PTI). On doit signaler sa relative fréquence, chez l'enfant sous forme aiguë et plus souvent sous forme chronique chez l'adulte ainsi que son caractère extrêmement capricieux, de telle sorte qu'il est difficile de prévoir lors du diagnostic comment se fera l'évolution. Ailleurs, la thrombopénie immune accompagne soit une maladie infectieuse, soit une maladie auto-immune, soit une lymphopathie. Parfois, le processus est lié à une molécule médicamenteuse, parmi lesquelles une mention doit être faite à l'héparine.

6- Les circonstances d'une consommation plaquettaire excessive sont très nombreuses et variées ; la thrombopénie concourt à la gravité de la situation. L'expression la plus complète en est le processus de CIVD.

7- L'hypersplénisme qui représente une anomalie de la répartition des plaquettes dans le secteur vasculaire périphérique est une cause assez fréquente de thrombopénie modérée. Les transfusions massives, associées à la cause de ces transfusions (hémorragies le plus souvent), sont susceptibles de provoquer une thrombopénie de dilution.