



Pathologie de la coagulation

Objectif N° 339

I

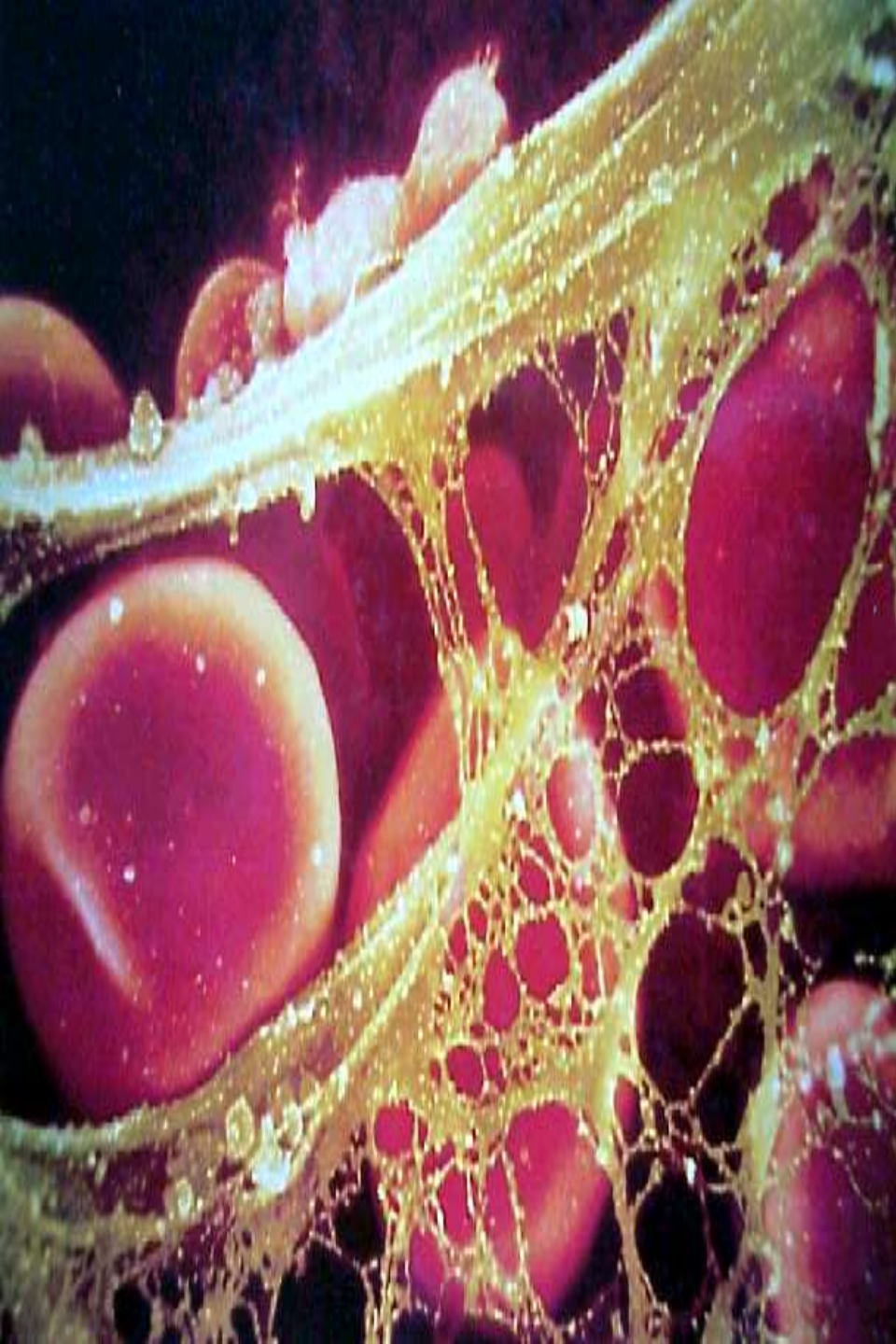
Purpura et thrombopénie

Pr Dominique Bordessoule



Université
de Limoges

FACULTÉ
DE MÉDECINE



I - Pathologie de l' hémostase primaire

- ◆ *Diagnostic d' un purpura*
- ◆ *PTI*

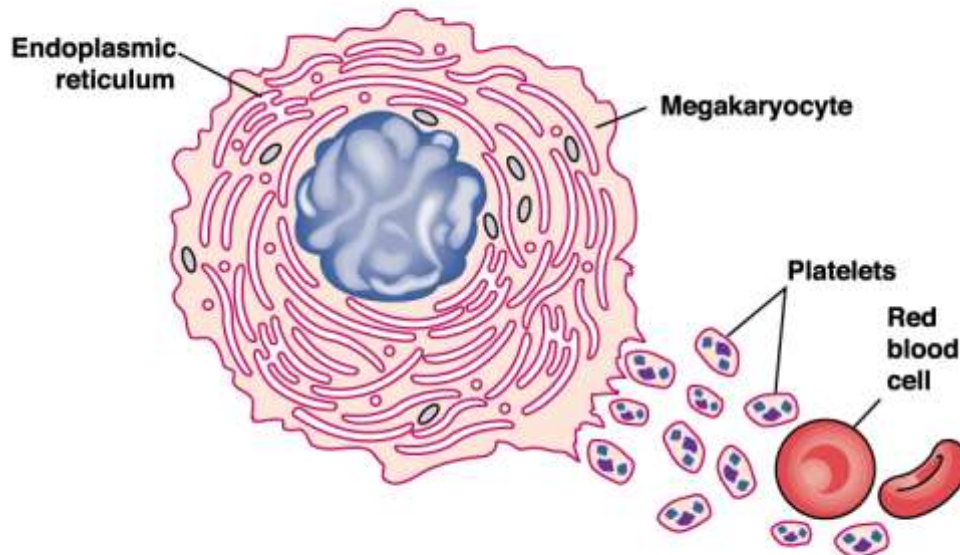
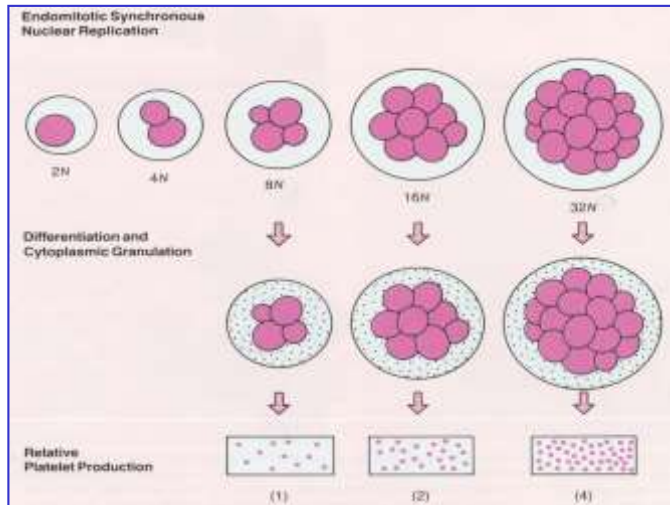
II - Pathologie de la coagulation

- A - Diagnostic d' un TQ ➤*
- B - Diagnostic d' un TCA ➤*
- C – Hémophilie et Willebrand*

III - Pathologie de la fibrinolyse

- ◆ *CIVD et Fibrinolyse*

PATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE



Diagnostic d'un purpura

- I - Diagnostic positif
- II - Diagnostic différentiel
- III - Diagnostic étiologique

A - Purpura thrombopénique

B - Purpura thrombopathique

C - Purpuras vasculaires

PURPURA

◆ Définition :

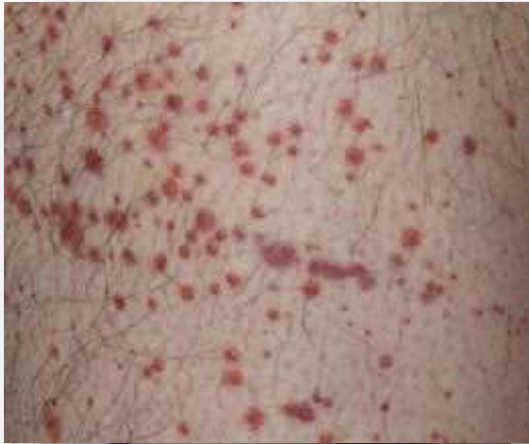
↳ Le purpura correspond à l'apparition spontanée d'hémorragies cutanées et muqueuses de taille ponctiforme.

↳ liées à l'extravasation spontanée des GR hors des vaisseaux dans la peau et les muqueuses.

☞ **Signe spécifique d'une pathologie de l'hémostase primaire.**



I - DIAGNOSTIC POSITIF



◆ Plusieurs formes :

➤ pétéchies : petites taches ponctiformes, multiples

➤ vibices : trainées de longueur variable.

➤ ecchymoses : placards + / - étendus.

◆ d'apparition *spontanée*,

◆ *ne s'effaçant pas à la pression*.

◆ *éphémères* : rouge pourpre, évoluant vers la disparition sans séquelle, en suivant les couleurs de la biligénèse.

◆ évoluant par *poussées*

◆ *siège* : favorisée par l'orthostatisme

➤ cutané : points de pression (bretelle, ceinture)

zones déclives: membres inférieurs

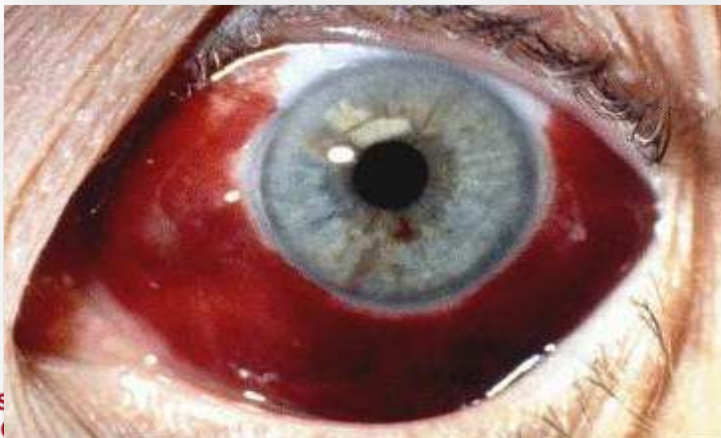
lombes,
susclaviculaire
périorbitaire

➤ muqueux : voile palais, face interne des joues

◆ *associées :*

↳ à des saignements muqueux : évocateur de thrombopénie.

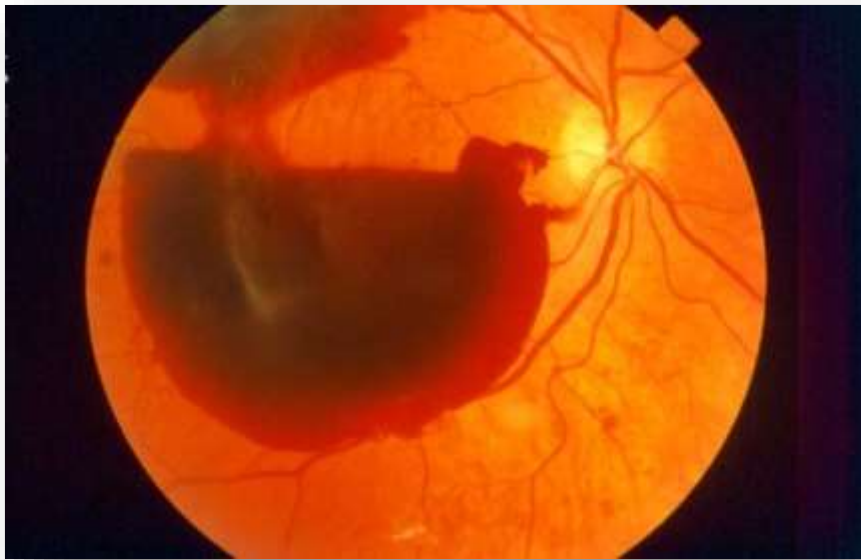
↳ à des éléments nodulaires et nécrotiques :
évoqueur d'une origine vasculaire.



◆ *associées :*

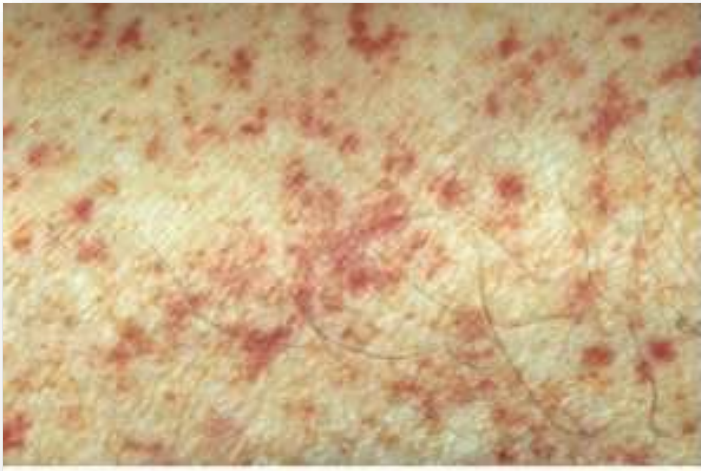
↳ à des saignements viscéraux mettant en jeu le pronostic fonctionnel ou vital: (**< 10 x10⁹/L**)

- melaena,
- hémorragies intra-alvéolaires
- saignement intracrânien,



II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

◆ Eliminer facilement :



1 - piqures d'acariens

2 - érythème noueux

3 - angiomes

↳ permanents

↳ siège: lèvres, région nasale.

↳ ***maladie de Rendu-Osler***





III - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

A - Bilan d'orientation

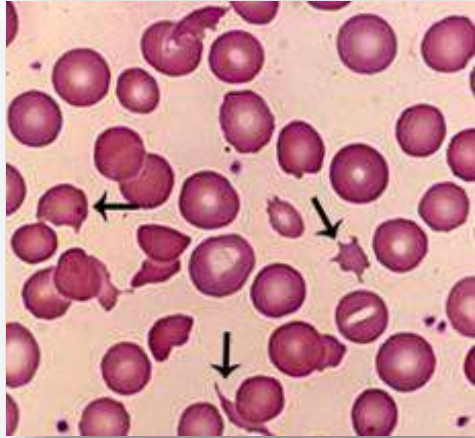
◆ *Interrogatoire*

- ↳ recherche de **prise médicamenteuse**
- ↳ poussées antérieures
- ↳ circonstances déclenchantes:
 - ☞ syndrome grippal
 - ☞ **vaccinations +++**

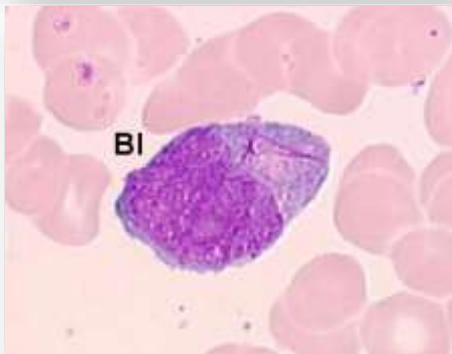


◆ *Arguments cliniques :*

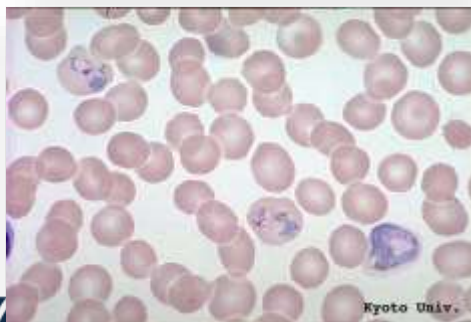
- ↳ très hémorragique : thrombopénique
- ↳ signe de collagénose associé : vasculaire
- ↳ splénomégalie, sd tumoral hématopoïétique



MAT



LA



Paludisme

◆ **Biologie :**

1) NFS avec étude **du frottis sanguin**

2) **Hémostase complète**

↳ temps de saignement

↳ coagulation : TCA, TQ, F, TT, PDF

↳ étude des fonctions plaquettes

3) **LDH haptoglobine et fonctions rénales**

4) **Moelle**

5) **étude des protides** avec

↳ électrophorèse

↳ cryoglobuline

5) **Bilan viral et auto-immun**

B - Etiologies

1) Purpura thrombopénique

origine centrale

origine périphérique

2) Purpura thrombopathique

3) Purpura vasculaire

1 - Purpura thrombopénique

◆ cliniquement évoqué :



⇒ **manifestations hémorragiques +++**

gingivorragies spontanées

⇒ **évaluer le risque hémorragique +++**

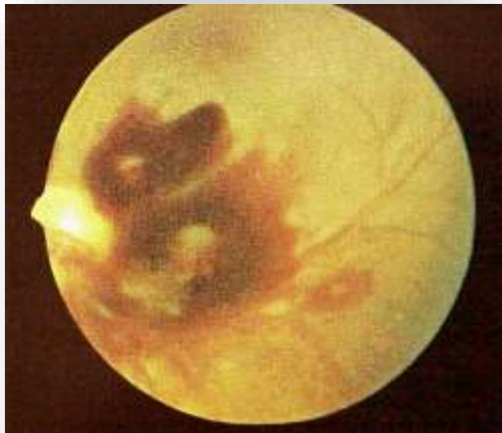
hémorragie profondes: hématurie, métrorragies

☞ met en jeu le pronostic vital

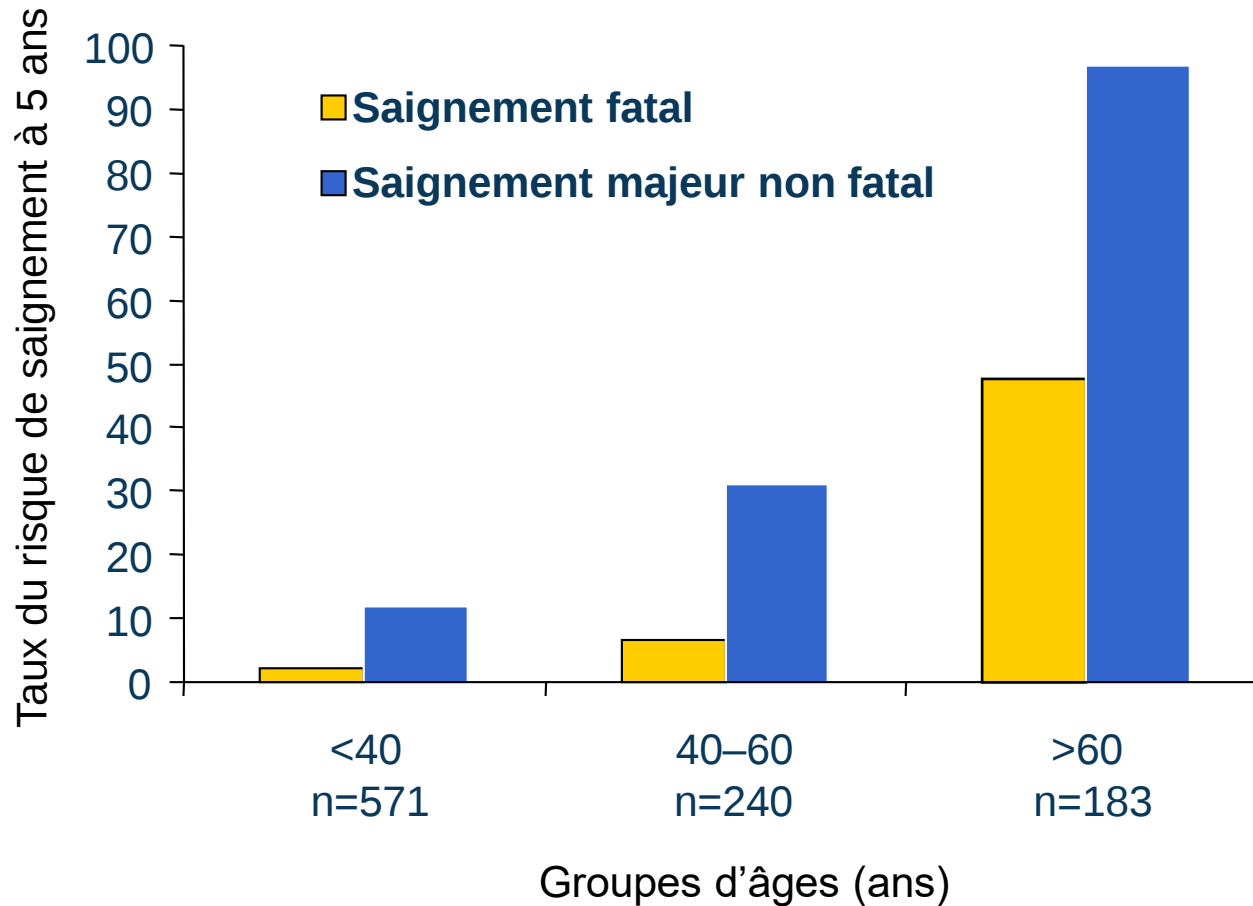
hémorragie cérébro-méningée

☞ met en jeu le PN fonctionnel

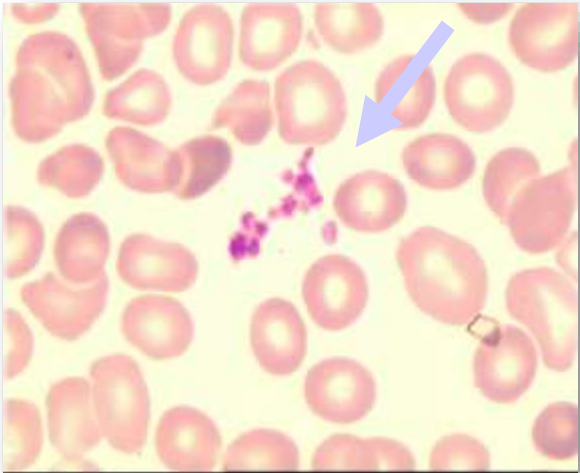
cécité, ...



Le risque lié à l'âge



◆ biologiquement confirmé :



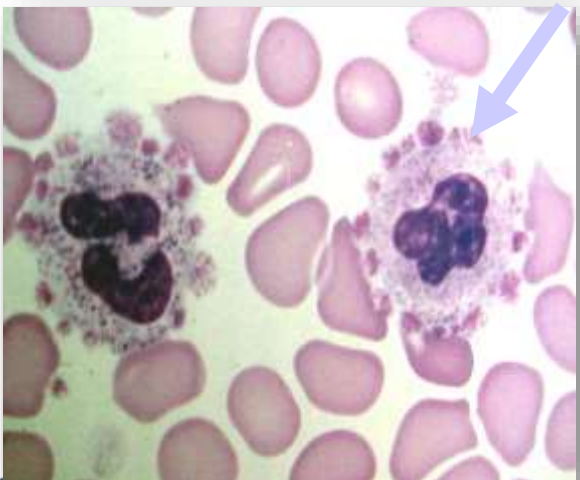
⇒ plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$ ou 100 giga/l

(IWG, Vicenza Consensus Conference Oct 2007)

responsable de saignement si $< 80\,000/\text{mm}^3$
vérifié sur 2 NFS

⇒ éliminer les fausses thrombopénies

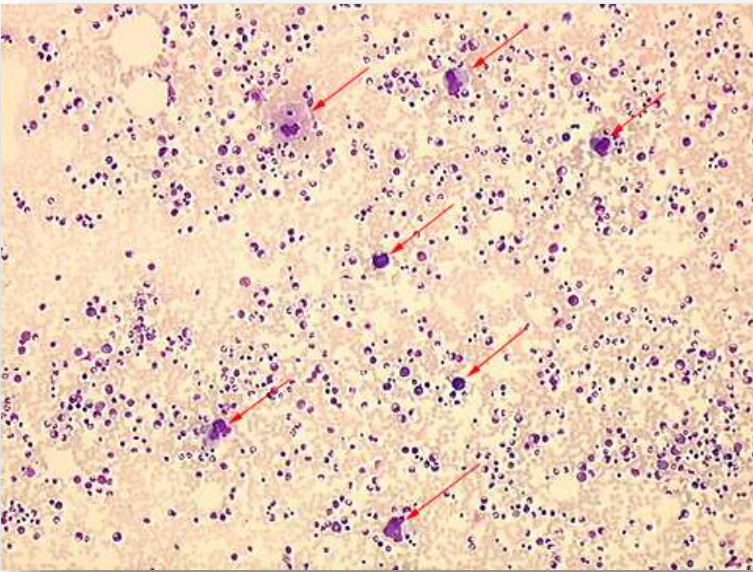
agglutination des plaquettes sur EDTA
ou autour des polynucléaires « satellitisme »



en *contrôlant le taux de plaquettes sur*

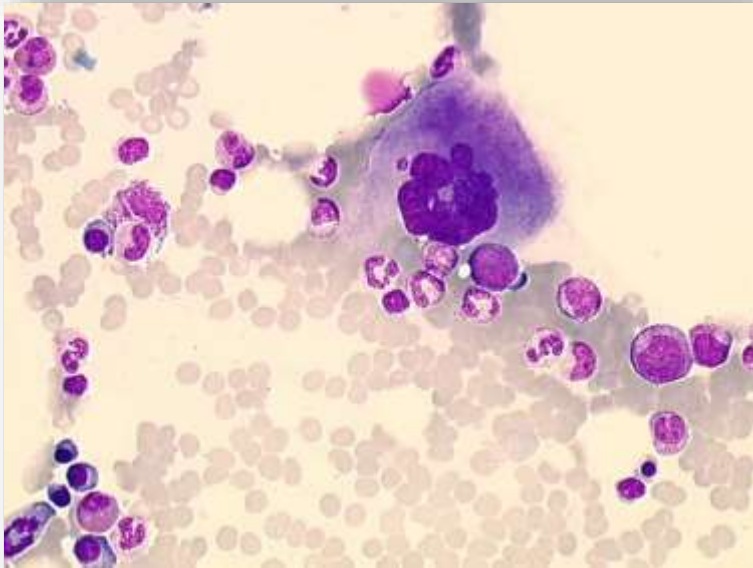
- *le frottis sanguin*
- *tube citraté*

◆ **Myélogramme:** pour rechercher l'origine de la thrombopénie



⇒ centrale :

- *moelle pauvre en mégacaryocytes ou bloqués au stade hyalin*
- *méga dysmorphiques (MDS)*
- *envahissement par des cellules anormales*



⇒ périphérique :

- *moelle riche en mégacaryocytes normaux*

=> ponction hémorragique ➡ BOM: myélofibrose

◆ Préciser le risque hémorragique :

↳ pas de risque hémorragique spontané si
plaquettes $> 50\,000/\text{mm}^3$
*sauf thrombopathie associée (iatrogène ou
Ins rénale.....)*

↳ risque hémorragique spontané existe
=> gravité de cette maladie bénigne
mortalité 5% +++

◆ Préciser le risque hémorragique :

=> risque d' autant plus grand selon:

- la séméiologie du purpura:

 - purpura extensif

 - purpura muqueux ou au FO

 - en carte de géographie (évoquant une CIVD associée)

- saignement viscéral associé

- traitements associés par

 - anticoagulants,

 - anti-agrégants (aspirine, ticlid....)

 - AINS

 - plaquettes < 20 000/mm³

 - thrombopénie d' origine centrale

 - CIVD associée

↳ **Risque provoqué** par un acte invasif si thrombopénie < 50 000/mm³

A) Purpuras thrombopéniques d'origine centrale :

A-1) Purpuras acquis :

◆ *aplasie médullaire idiopathique*

révélée par une thrombopénie
ou pure: amégacaryocytose

◆ *toxique* :

- ↳ tous les toxiques médullaires
- ↳ toxicité pour mégacaryocytes
 - ☞ oestrogènes
 - ☞ sels d'or
 - ☞ thiazidique
 - ☞ sulfamides: Bactrim.....

◆ *envahissement médullaire*

- ↳ par des cellules hématopoïétiques
 - LA (M3), myélodysplasie
 - lymphome, myélome....
- ↳ par des cellules non hématopoïétiques
 - cancers

◆ *intoxication alcoolique aigue*

◆ *virose* : rubéole, rougeole, oreillon, EBV, CMV, dengue

A-2) Purpuras constitutionnels

◆ *mode autosomique récessif :*

- ↳ Fanconi
- ↳ amégacaryocytose congénitale, pure ou associée à une aplasie radiale.



◆ *mode autosomique dominant :*

- ↳ anomalie de May-Hegglin
- ↳ thrombopénie modérée avec plaquettes géantes
corps de Döhle: inclusion intra-cytoplasmique dans les PN.

◆ *mode récessif lié au chromosome X*

- ↳ syndrome de Wiskott-Aldrich
 - ↳ thrombopénie
 - ↳ thrombopathie
 - ↳ eczéma
 - ↳ déficit immunitaire humoral + cellulaire

B) Purpuras thrombopéniques d'origine périphérique :

B-1) Thrombopénie par hyperdestruction

B-1-1 – Destruction d'origine Immune: ++++

- Origine autoimmune: Purpura Thrombopénique Immunologique PTI

- ◆ la + fréquente des hémopathies non malignes
incidence 10/100000hab/an
- ◆ terrain : à tout âge mais deux pics de fréquence:
 - enfant entre 2 et 10 ans
 - **Jeune femme en période d'activité génitale,**
- ◆ physiopathologie : 2 mécanismes immuns:
 - 1) auto-AC dirigés contre les antigènes plaquettaires
ex : *anti-GPIb* ou *anti GPIIb/IIIa*
 - 2) ICxC absorbés à la surface plaquettaire
ex : *PTI post infectieux*

◆ étiologies des PTI

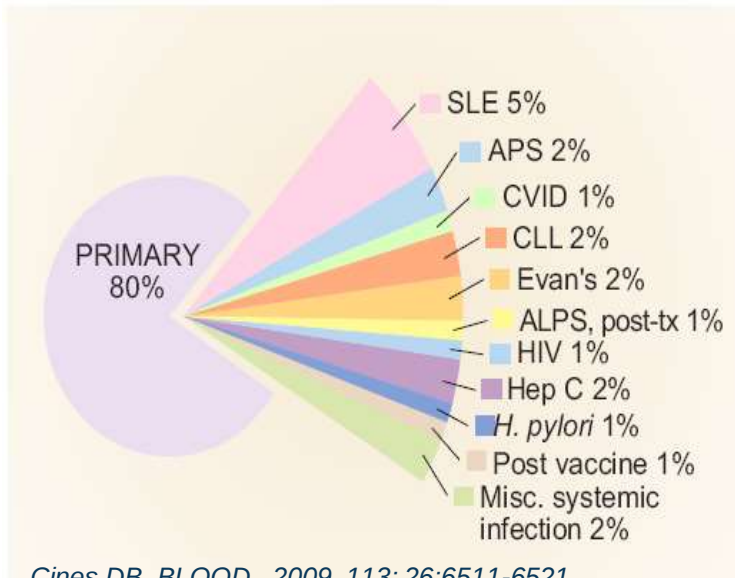
- PTI primitive 80%
 - risque évolutif vers la chronicité ou la récursive
- « PTI secondaire » :

=> agents infectieux

- début brutal après une infection post-vaccinal +++
- bon pronostic

=> maladies

- PTI secondaire à
 - ↳ une collagénose
LED, sd des anti phospholipides
 - ↳ soit à une lymphopathie (LLC)



Cines DB, BLOOD, 2009 ,113; 26:6511-6521

– « PTI induit par des médicaments »

- TPI induite par ...
ex Quinine...
- Thrombopénie Induite par l' Héparine

« PTI induit par des médicaments »

Haptène et glyco protéines membranaires

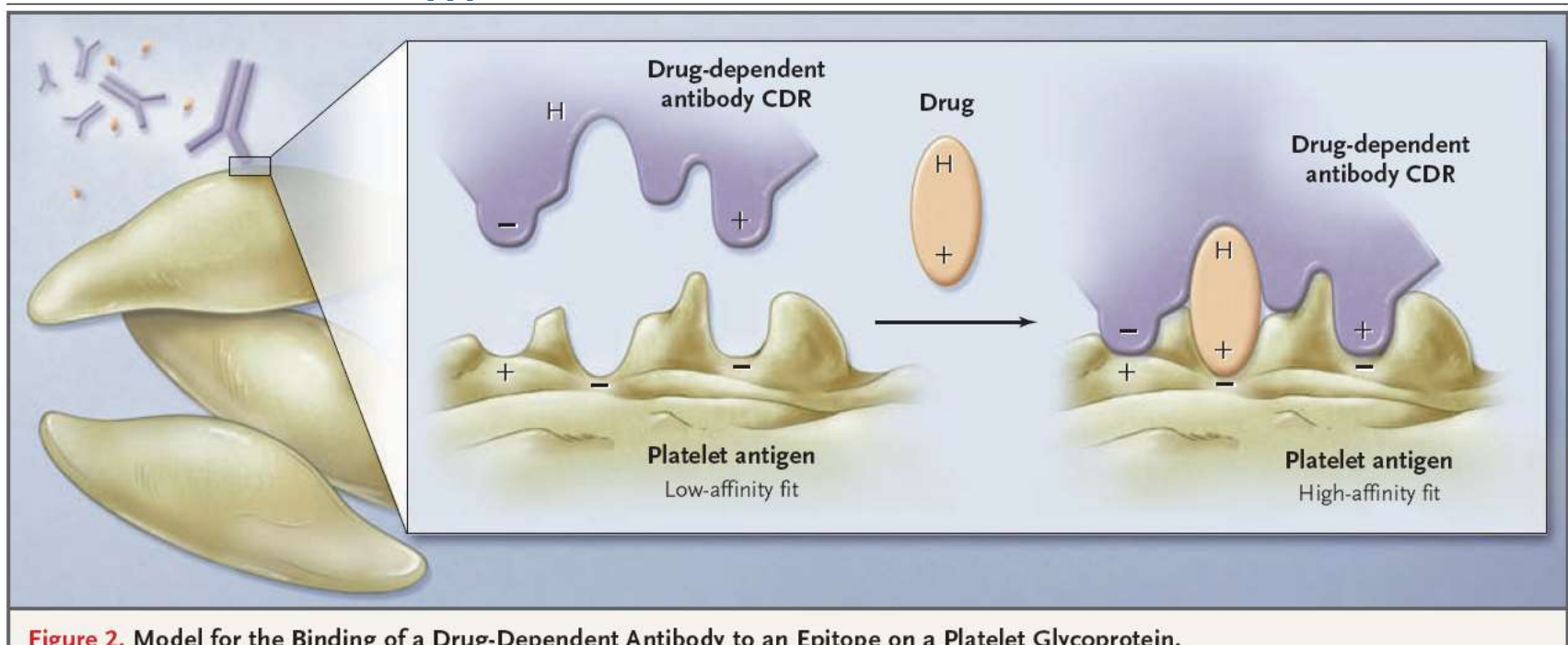


Figure 2. Model for the Binding of a Drug-Dependent Antibody to an Epitope on a Platelet Glycoprotein.

N ENGL J MED 357;6 WWW.NEJM.ORG AUGUST 9, 2007

- Origine immuno-allergique ou médicamenteuse

Schweppel
Quinquina!!!

- ◆ thrombopénie profonde et brutale rapidement après la dose déclenchante.
- ◆ dose sensibilisante pouvant être très ancienne ou récente (*5 jrs minimum*)
- ◆ responsables :
 - ↳ *quinine, quinidine*
 - ↳ *rifampycine*
 - ↳ *sulfamides*
 - ↳ *phenylbutazone*
 - ↳ *meprobamate*
 - ↳ *aspirine*
- ◆ guérison rapide (1 semaine) mais
=> **évacuation définitive de la molécule.**

◆ Cas particulier

↳ héparine

5 à 10% des patients sous héparine

2 types:

Type I; thrombopénie modérée et précoce (24-48h)

évo spontanément favorable

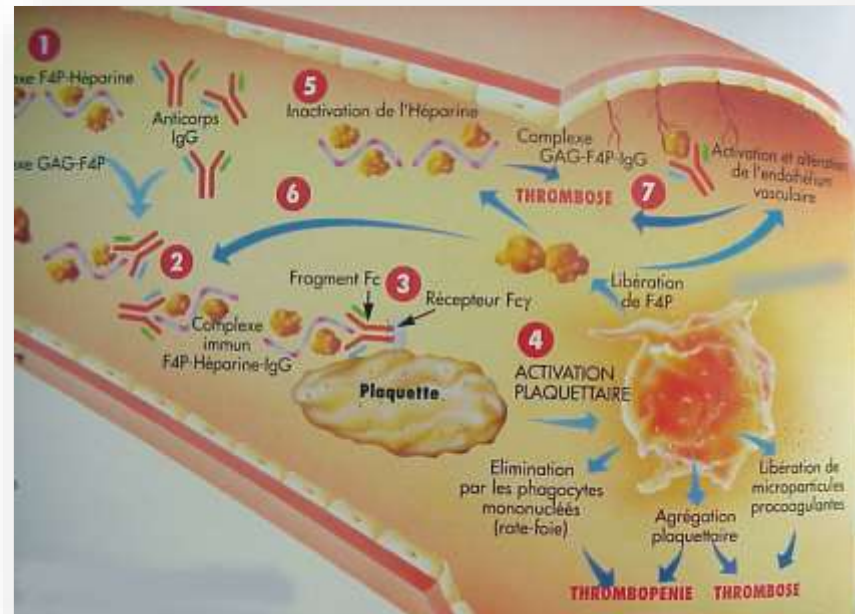
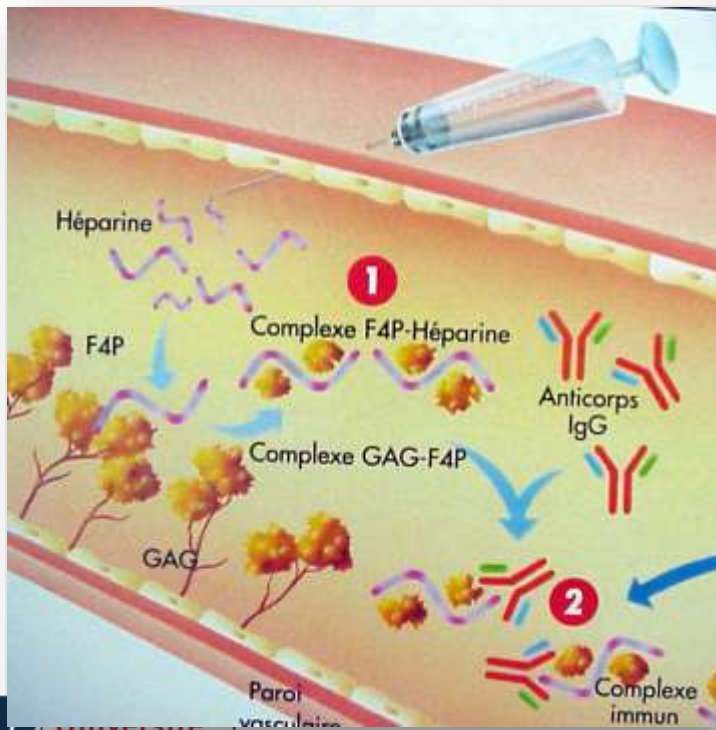
par toxicité directe de héparine sur les pg

Type II; thrombopénie intense et retardée (4-20j)

risque de thrombose artérielle ou veineuse

Héparine non fractionnée > HBPM

mécanisme immunologique: IgG anti Héparine -PF4



- Origine alloimmune



◆ incompatibilité plaquettaire foeto-

↳ anticorps anti-PIA2

◆ Purpura post transfusionnel

survenue 5 à 8 j après la transfusion

B-1-2– Destruction d'origine Virale:

◆ infection à HIV

◆ CMV,

◆ EBV

◆ HVB et HVC,

◆ rougeole, rubéole, oreillons, grippe, varicelle.

B-2) Thrombopénie par trouble de la répartition

1- Hypersplénisme

↳ splénomégalie + leuco-neutropénie

↳ quelque soit la cause de la splénomégalie

2- Dilution par transfusions massives de sang conservé.

B-3) Thrombopénie par consommation

1-CIVD

avec allongement TQ, TCA,

diminution F et V

complexes solubles + PDF

2-septicémies et paludisme

=> -microangiopathies diffuses

sd de Moschowitz : purpura thrombotique thrombopénique

- cliniquement:

PTI + AH intravasculaire avec **schizocytes +++**

Insuffisance Rénale

manifestations thrombotiques (neurologiques : AVC)..;

- cause:

déficit en protéase des multimères de vW

autoAC anti métalloprotéase

adultes traités par Mitomycine C, Plavix®, Ticlid®

sd urémique et hémolytique

- cliniquement:

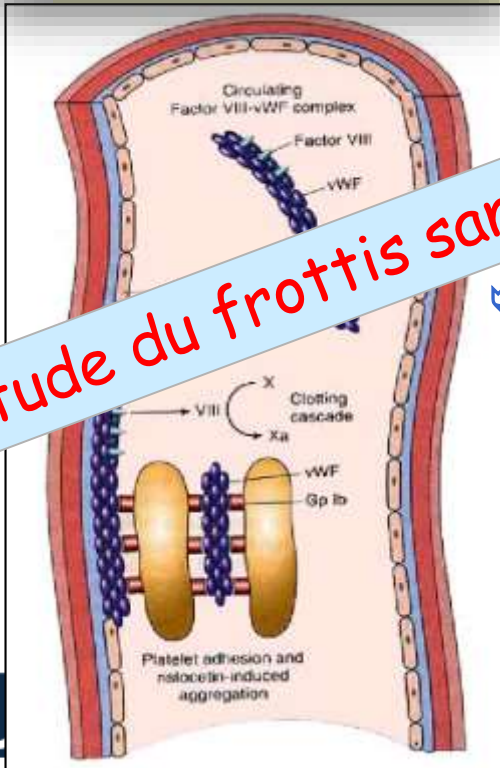
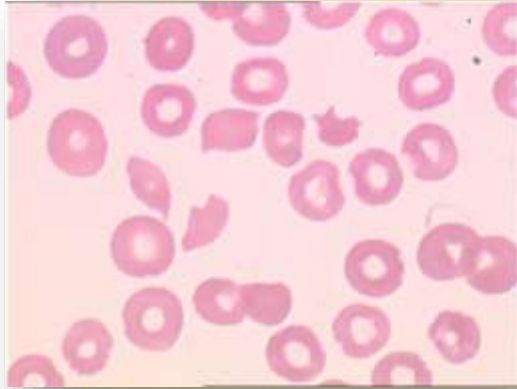
enfant ou adulte

après une diarrhée à E coli O157:H7 ➡ **vérotoxines**

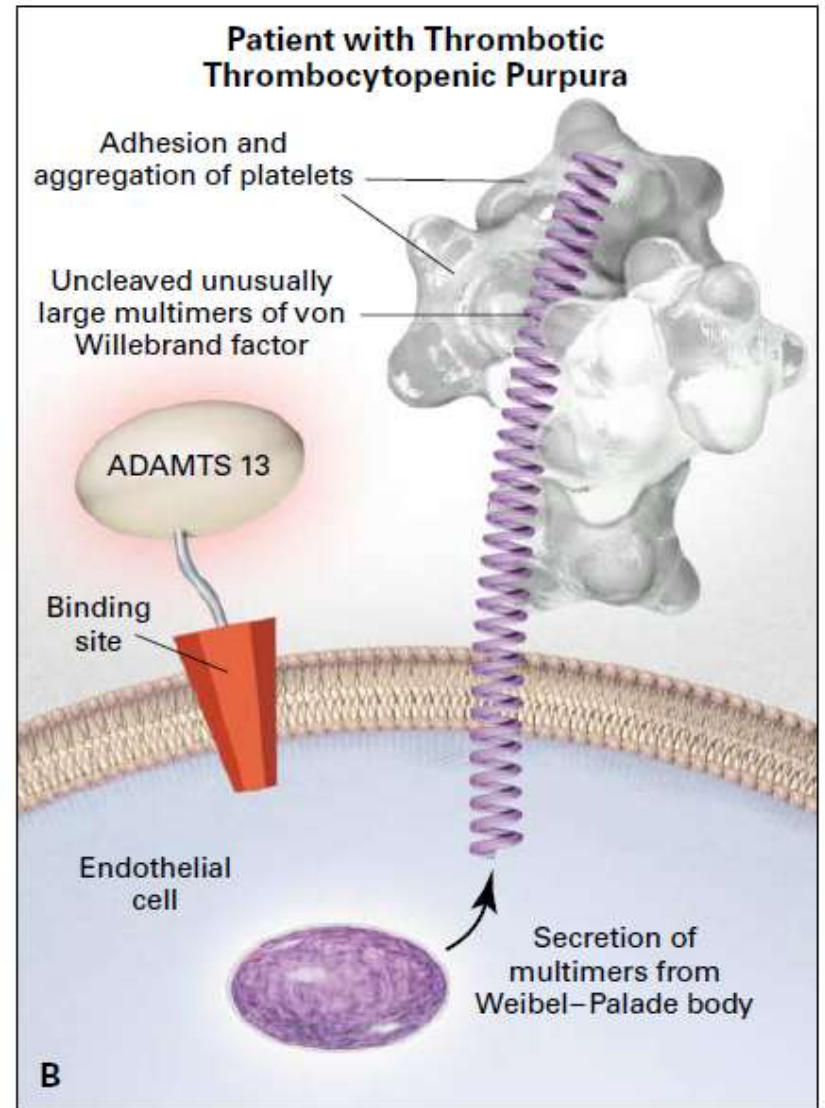
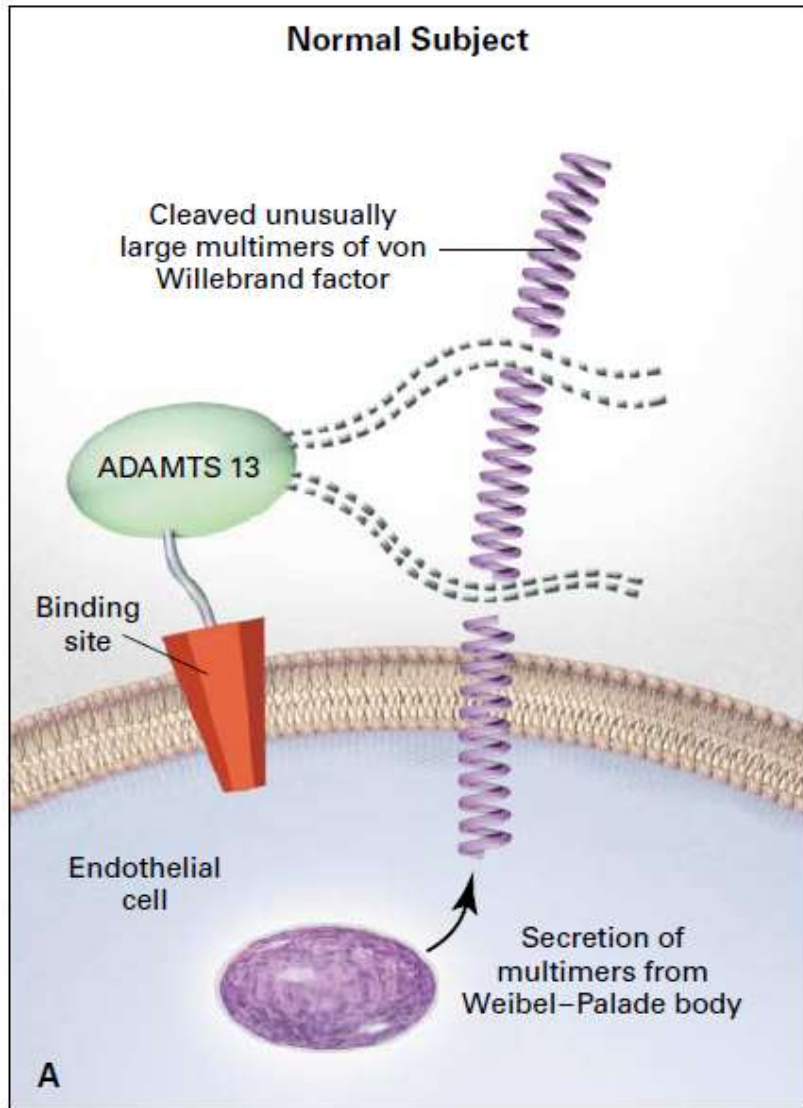
- cause: **alloAC dirigé contre un épitope commun**

HELLP syndrome au cours de la grossesse:

(hémolyse elevated liver enzyme, prééclampsie)



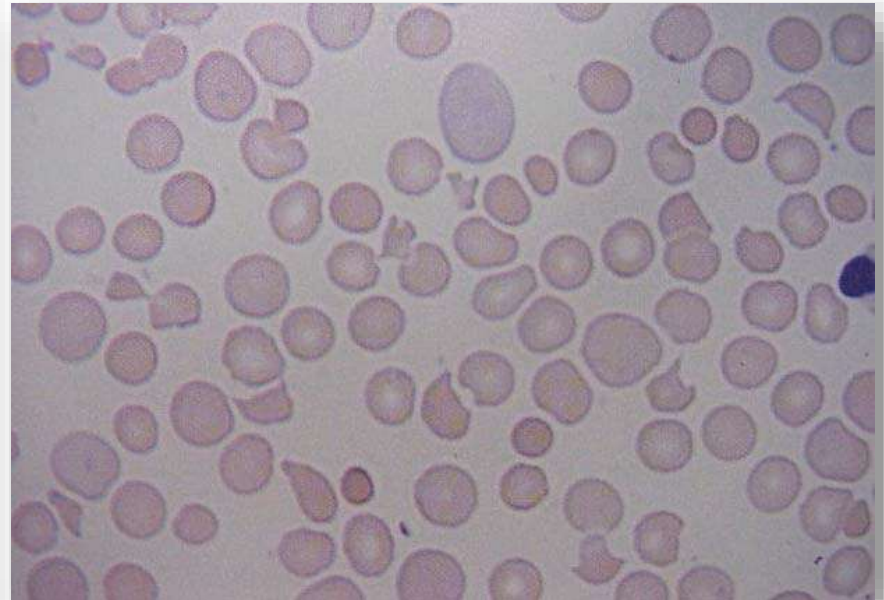
3)-Micro-Angiopathies Thrombotiques



4-consommation localisée :

✚ valve de Starr

✚ hémangiome géant (Syndrome de Kasabat- Meritt)



2 - Purpuras thrombopathiques

2-a- Thrombopathies Constitutionnelles

➤ *maladies moléculaires des glycoprotéines membranaires plaquettaires*

- **dystrophie thrombocytaire hémorragipare de J. Bernard et Soulier**

➤ *déficit de l'adhésion plaquettaire.*

➤ *déficit en GPIb (recepteur du F Willebrand).*

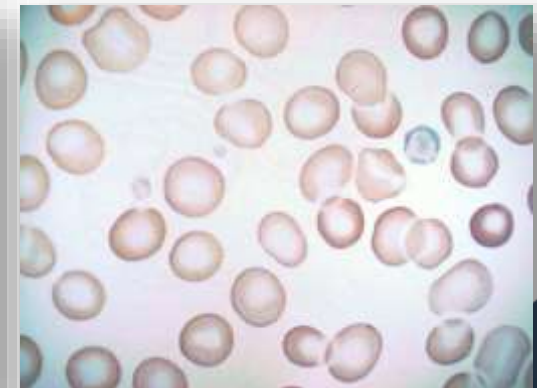
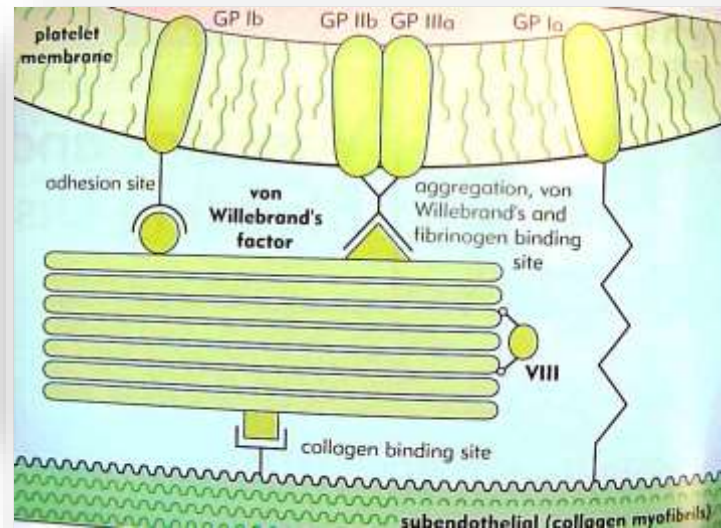
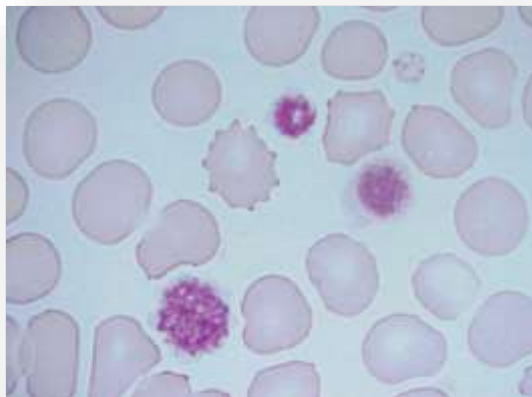
- **thrombasthénie de Glanzmann**

➤ *déficit de l'agregation plaquettaire*

➤ *déficit en GPIIb-IIIa (recepteur du Fibrinogène)*

- **Syndrome des plaquettes grises ou maladie du pool vide**

➤ *déficit en ADP intraplaquettaire*



2-b Thrombopathies Acquises :

- *collagénose*
- *cardiopathie cyanogène*
- *Insuffisance rénale*
- *rhumatisme articulaire aigu*
- *hémopathies myéloïdes*
- *Aspirine@...*

3 - Purpuras vasculaires

◆ **Diagnostic** : ↗ TS, plaquettes normales (taux + fonctions).

◆ **Purpura rhumatoïde de Schönlein Henoch**

↳ jeune femme

↳ purpura déclive associé à

↳ des arthralgies

↳ des douleurs abdominales

diagnostic différentiel

avec le PTI

↳ évolution aiguë et bénigne

↳ 1 à 2 poussées

↳ complications rénales

glomérulonéphrite par dépôts d' ICxC

↳ complications abdominales

◆ Purpura infectieux

⇒ syndrome malin des maladies infectieuses

⇒ septicémies

⇒ Osler / sus claviculaire

⇒ méningocoque +++

tout purpura fébrile enfant => PL

purpura fulminans +++

Risque de décès en quelques heures

Urgence absolue +++

Purpura Fulminans

Un **premier** traitement antibiotique avant l'hospitalisation d'urgence

Un avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France rappelle que devant tout syndrome infectieux, chez un sujet complètement dénudé, la présence d'un seul élément de purpura comportant une zone nécrotique ou ecchymotique de diamètre inférieur ou égale à 3 millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un traitement antibiotique approprié aux infections à méningocoques et administré si possible en in-

traveineuse, voire en intramusculaire et ce, quel que soit l'état hémodynamique du patient. Il recommande d'utiliser, soit la ceftriaxone, soit la céfotaxime ou, à défaut, l'amoxicilline. La circulaire rappelle également que le malade doit être transféré d'urgence à l'hôpital. L'intervention d'une équipe médicalisée expérimentée (SMUR) est justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit infé-



BSIP/Corbis/Jones

rieur à 20 minutes. Dans tous les cas, les urgences de l'hôpital doivent être alertées de l'arrivée d'un cas suspect de purpura fulminans afin que son accueil puisse être préparé. Une prophylaxie doit aussi être instaurée dans l'entourage. ■

◆ Dysprotidémies



↳ purpura dysglobulinémique
de Waldenström
IgG ou IgM élevé
lymphopathie ou collagénose.

↳ purpura cryoglobulinémique

◆ Fragilité capillaire excessive



↳ vieillards : purpura sénile de Batman
siège : mains

↳ HTA

↳ hypercorticisme

↳ diabétiques

IV - TRAITEMENT du PTAI

A – BUT:

éviter un saignement plus que d'obtenir une normalisation du taux de plaquettes, car rémission fréquentes à distance chez les jeunes

B – MOYENS

Point important +++

1 - Petits moyens :

- ◆ compression, glace
- ◆ respecter les interdits pas IM, biopsies, chirurgie ni aspirine
- ◆ contraceptifs...

2- traitement de 1 ere ligne:

Corticothérapie

- ◆ 1 mg/kg ou 0,3 mg/kg/j ou bolus DXM 40mg/j X4J
DXM 20mg: JX4j sujets agés

- ◆ résultats :

↳ 1/3 guérison 1/3 résistance 1/3 corticodépendance

+/- Veinoglobulines à haute dose

- ◆ 0,4 g/kg/j de J1 à J4 ou 1g/kg X2j chez l'enfant
- ◆ effet rapide: 24 à 72h mais transitoire 1- 15 jours
- ◆ risques: poussée HTA+ l rénale aigüe
- ◆ indications: préparation à intervention ou à

3- traitement des formes résistantes/ chroniques-

- ◆ Rituximab +++
- ◆ Immunosuppresseurs : Imurel, ciclosporine, dapsons....
- ◆ inhibiteurs du récepteurs de la TPO.

6- Splénectomie ◆ PTI chroniques < 50 000 pq/mm³
après 6 mois d ' évolution
pas avant 8 ans

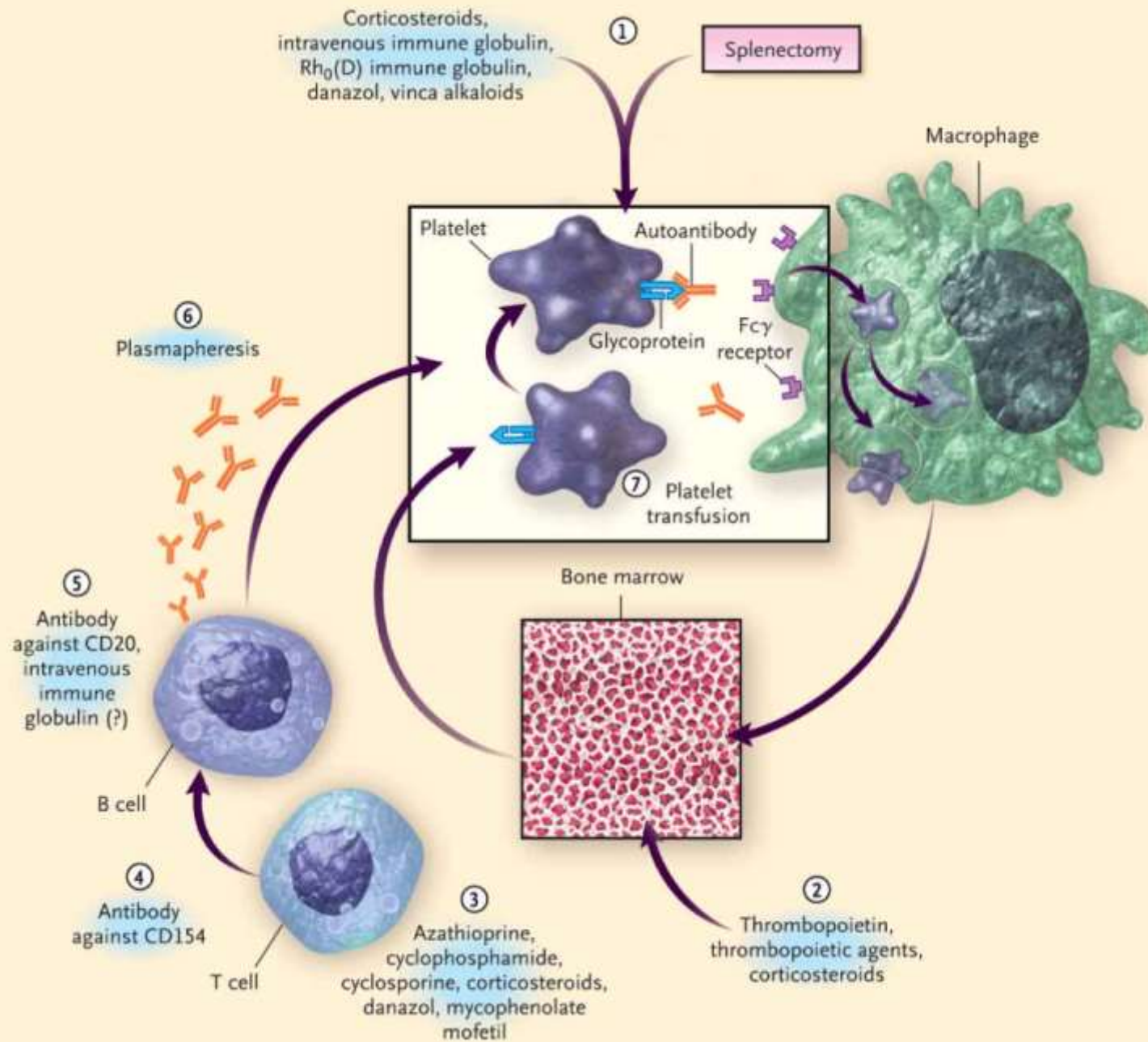
- ◆ intérêt VIH +
- ◆ résultats : 75% de répondeurs

7- Androgènes

- ◆ Danazol, peu virilisant
- ◆ poso : 600 mg/j
- ◆ effet retardé
- ↳ surveillance prostatique et hépatique

8 - Transfusions plaquettaires

- ◆ si hémorragie menace le pronostic vital
- ◆ 1 unité pour 10kg 3 fois par jour
sans recirculation



DIAGNOSTIC d'un PURPURA

Purpura

Numération des plaquettes
frottis sur tube citraté

taux plaquettes normal

taux plaquettes ↓

Fonctions plaquettaires

**Purpura
thrombopénique**

Myélogramme

anormales

normales

méga = 0

méga +++

**Purpura
thrombopathique**

- acquis
- congénital

vaisseau

Purpura vasculaire

**Thrombopénie
centrale**

**Thrombopénie
périphérique**

protides

**Fragilité
vasculaire**

**contexte
infectieux**

envahissement

aplasie

virale

immunisation

consommation

Cryoglobuline
Ig monoclonale

infection
infectieuse

corticoïdes
âge

meningocoque
sd malin des MInf

cancer
leucémies, mds
lymphomes

toxiques
iatrogène
alcool

HVB
rubéole
rougeole

alloAC
autoAC
immunoallergique

repartition
hypersplénisme
dilution

CIVD
localisée
Moschowitz
paludisme