

La thrombopénie aux urgences

O. LAMBOTTE

Points essentiels

- Une thrombopénie est sévère en cas de syndrome hémorragique clinique.
- Les deux diagnostics à éliminer sont une **CVD** et une **microangiopathie thrombotique**.
- Le diagnostic le plus fréquent est celui du **Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)** qui est une maladie **auto-immune** dans laquelle les plaquettes sont détruites par des **auto-anticorps** principalement dans la rate.
- Le PTI est soit **primaire** soit **secondaire**, les causes principales étant les infections virales aiguës ou chroniques (VIH, VHC), le lupus et les causes iatrogènes.
- Dans la majorité des cas, le diagnostic est clinique devant un syndrome hémorragique isolé.
- **Le myélogramme** est nécessaire pour le diagnostic en urgence dans les cas suivants : le patient a **plus de 60 ans**, il existe un **syndrome tumoral clinique**, il existe des **cellules anormales sur le frottis sanguin**, il existe une **anémie** et/ou une **leucopénie** associée inexpliquée.
- Le traitement de première ligne est la **corticothérapie** mais la présence **d'hémorragies muqueuses (buccales++)** justifie **l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses** qui est le traitement qui entraîne la remontée la plus rapide des plaquettes.

Correspondance : Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHU Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France. Tél. : 01 45 21 27 83. Fax : 01 45 21 26 32. E-mail : olivier.lambotte@bct.aphp.fr

Thrombopenie

PTI



Hygie

↳ Prothrombinogramm?

↳ γ Gb IV.?

↳ Corticoides

- La transfusion de plaquettes est réservée aux hémorragies intra-crâniennes, en réanimation, elle est inefficace dans les autres situations.
- L'objectif du traitement est d'assurer un chiffre de plaquettes supérieur à 30 G/L.
- En cas de thrombopénie centrale (origine iatrogène principalement dans les suites de chimiothérapie cytotoxique), la transfusion de plaquettes est utile et doit être réalisée pour maintenir un chiffre de plaquettes supérieur à 20G/L.
-

1. Définition

Une thrombopénie est habituellement définie par un chiffre de plaquettes < 150 G/L. Néanmoins, un consensus récent retient le seuil de 100 G/L pour retenir le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique (PTI) (1). Une variabilité inter-ethnique existe en effet pour des valeurs comprises entre 100 et 150 G/L. Nous nous limiterons à décrire les diagnostics à évoquer et la prise en charge des thrombopénies inférieures à 100 G/L.

En pratique, le risque de complication hémorragique sévère spontanée apparaît pour des valeurs inférieures à 20-30 G/L.

Deux mécanismes peuvent expliquer une thrombopénie isolée :

- les causes périphériques (par consommation, destruction ou séquestration) ;
- les causes centrales (par défaut de production).

La principale cause de thrombopénie par argument de fréquence est le PTI. Nous n'aborderons ici que les formes de l'adulte.

2. Étiologies

2.1. Thrombopénies périphériques

- Trouble de la répartition (séquestration) :
 - hypersplénisme (hypertension portale, splénomégalie myéloïde) ;
 - séquestration hépatique ;
 - dilution par transfusion massive ;
 - thrombopénie physiologique de la grossesse (souvent > 100 000/mm³).
- Consommation :
 - coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
 - microangiopathie thrombotique ;
 - prothèse valvulaire mécanique, circulation extra-corporelle.

- Destruction (thrombopénie immunologique) :
 - immuno-allergique : recherche d'une cause médicamenteuse :
 - thrombopénie induite par l'héparine : anticorps anti PF4,
 - tout nouveau traitement introduit depuis moins de 3 mois (en particulier antibiotiques, antiagrégant plaquettaire, AINS, quinine, anti-épileptique).
 - Auto-immune :
 - purpura thrombopénique immunologique (PTI) primaire ou secondaire si cause identifiée. La maladie est liée à des auto-anticorps qui se fixent sur la membrane des plaquettes et entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés, en particulier spléniques.
 - Allo-immune :
 - allo-immunisation fœto-maternelle (anticorps maternel dirigés contre les antigènes plaquettaires paternels),
 - purpurathrombopénique néonatale (anticorps maternel anti-plaquette passant la barrière placentaire chez les femmes ayant une cause auto-immune de thrombopénie).

2.2. Thrombopénies centrales

- Acquise :
 - insuffisance médullaire : le plus souvent associé à d'autres cytopénies :
 - envahissement médullaire : leucémie aigue, métastase médullaire ;
 - moelle pauvre : aplasie médullaire, myélofibrose ;
 - myélodysplasie ;
 - amégacaryocytose : toxique (chimiothérapie cytotoxique ++, alcool).
- Constitutionnelle (rares++) : Maladie de Fanconi, Syndrome de Bernard-Soulier, May-Hegglin, Wiskott-Aldrich, Amégacaryocytose congénitale.

3. Démarche diagnostique

Devant une thrombopénie aux urgences, la démarche diagnostique va être de confirmer le diagnostic de PTI.

3.1. Affirmer la thrombopénie

Ce point n'est justifié qu'en l'absence de syndrome hémorragique et de tout antécédent, devant la découverte fortuite d'une thrombopénie modérée. Cette situation justifie alors un contrôle de la numération plaquettaire sur tube citraté pour éviter des amas plaquettaires qui entraîneraient une fausse thrombopénie.

3.2. Éliminez une situation d'urgence qui n'est pas un PTI

- **Purpura fulminans** : tout purpura hyperthermique évoluant depuis quelques heures est un purpura fulminans jusqu'à preuve du contraire. Il s'agit alors d'un purpura nécrotique extensif associé à des signes de sepsis sévère.

– **CIVD** : elle est présente dans les sepsis sévères, les leucémies aiguës myéloblastiques et les cancers métastasés. Elle est diagnostiquée par la consommation des facteurs de coagulation avec baisse du TP et du fibrinogène et allongement du TCA.

– **Microangiopathies thrombotiques (MAT)** : elles doivent être évoquées devant la présence d'une thrombopénie et d'une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin et test de Coombs globulaire négatif). Ces cytopénies sont associées souvent à une insuffisance rénale (qui est au premier plan dans le Syndrome Hémolytique et Urémique [SHU] lié à la présence d'une souche d'E. Coli O157-H7 produisant une toxine) et à des signes neurologiques centraux (céphalées, confusion, accidents vasculaires, comitialité) qui sont au premier plan dans le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique [PTT] ou syndrome de Moschowitz. Le diagnostic d'une MAT impose les transfusions de plasma frais congelé et la réalisation d'échanges plasmatiques, dès que possible. Les MAT sont liées le plus souvent à la présence d'un auto-anticorps anti-protéase du facteur Willebrand. Le HELLP syndrome est une entité voisine des MAT qui justifie aussi une prise en charge spécialisée (Hemolyse, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) avec accouchement en urgence.

3.3. Évaluer la gravité de la thrombopénie et préciser le diagnostic

La sévérité d'une thrombopénie est liée à la présence ou non d'un syndrome hémorragique, en particulier muqueux et non au chiffre de plaquettes.

Seule l'hémorragie intracrânienne ou d'exceptionnels saignements digestifs massifs justifient un traitement en urgence AVANT d'avoir déterminé l'origine de la thrombopénie. Ces cas (qui sont rares), impliquent de transfuser un concentré plaquettaire en réanimation.

Dans toutes les autres situations, le médecin a le temps de mener une démarche diagnostique qui conduira au traitement adapté.

L'interrogatoire précisera les antécédents du patient et en particulier tout traitement reçu dans les 3 mois précédents l'épisode. Ceci permettra de porter les diagnostics de thrombopénie centrale toxique en cas de chimiothérapie cytotoxique, de thrombopénie induite à l'héparine, de thrombopénies immuno-allergiques dont la prise en charge thérapeutique est celle du PTI outre l'arrêt du traitement potentiellement en cause. La recherche d'antécédent familial de thrombopénie est systématique même si les thrombopénies constitutionnelles sont rares. L'existence d'une infection récente virale sera recherchée (toute infection virale aiguë peut s'accompagner d'un PTI) ainsi que des infections par le VIH ou le VHC. Les signes d'un lupus ou d'un syndrome des antiphospholipides seront également recherchés, étant les deux connectivites associées à un PTI. L'histoire de la thrombopénie et du syndrome hémorragique sera relevée : mode de découverte, circonstances d'apparition du syndrome hémorragique, symptômes associés pouvant orienter vers les étiologies ci-dessus, virose récente. La recherche de numérations antérieures si disponible est précieuse pour dater la thrombopénie. La prise d'anticoagulant ou d'aspirine aggravera les symptômes hémorragiques.

L'examen clinique va évaluer la gravité du syndrome hémorragique (purpura thrombopénique localisé ou diffus ; ecchymoses, gingivorragie, bulles hémorragiques intra-buccales, hémorragies sous-conjonctivales, épistaxis, hématurie...). Des scores sont utiles (cf. *infra*). Les hémorragies muqueuses ont la même signification que des hémorragies au fond d'œil qui ne sera pratiqué qu'en cas de symptômes visuels. Le caractère extensif rapide, les saignements aux points de ponction et les hémorragies muqueuses sont des signes d'alertes. L'examen neurologique doit être normal, l'apparition de céphalées doit faire suspecter un saignement intracrânien. L'examen clinique s'assure de l'absence de toute organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) qui est incompatible avec le diagnostic de PTI et orienterait vers une hémopathie. Les symptômes de lupus et des infections virales évoquées ci-dessus seront aussi recherchés.

3.3.1. Examens complémentaires

Ils permettent d'exclure les diagnostics différentiels.

- TP TCA Fibrinogène pour éliminer la CIVD.
- NFS plaquettes avec frottis sanguin : autres cytopénies, cellules anormales circulantes en faveur d'une atteinte médullaire, schizocytes (MAT).
- Myélogramme : distingue les thrombopénies centrales et périphériques. Actuellement, il n'est obligatoire que chez les patients de plus de 60 ans ou s'il existe des atypies pour porter le diagnostic de PTI (autre cytopénie, cellules anormales, organomégalie). Il permet alors d'évaluer la richesse en mégacaryocytes, l'existence d'une infiltration médullaire par des cellules anormales, des signes de myélodysplasie.

L'existence d'un syndrome hémorragique isolé sans autre anomalie clinique avec une histoire compatible et l'existence d'une thrombopénie isolée, le reste des examens biologiques étant normaux, permet de porter le diagnostic de PTI sans myélogramme.

Par ailleurs, il faut faire prélever un groupe sanguin complet et si doute, un bilan d'hémolyse pour ne pas ignorer une MAT ou une anémie hémolytique associée. La recherche d'anticorps anti-plaquettes, sauf cas particulier, n'est ni nécessaire ni suffisante pour porter le diagnostic de PTI.

Dans un deuxième temps, d'autres examens à visée étiologique seront réalisés en particulier pour rechercher un lupus, une infection par le VIH ou l'hépatite C (tableau 1).

4. Prise en charge thérapeutique

Le syndrome hémorragique survient essentiellement chez des malades ayant moins de 30 G/L, voire moins de $10 \times 10^9/l$, plaquettes. Il peut être évalué par l'appréciation d'un score (voir annexe) (2). Un accident hémorragique grave est presque toujours précédé par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

4.1. Les moyens thérapeutiques

4.1.1. La corticothérapie

C'est le traitement de première ligne du PTI. La corticothérapie est administrée sous forme de prednisone à 1 mg/kg/j pendant 3 semaines à deux mois permettant d'obtenir un chiffre de plaquettes > 50 G/L en une semaine. Les bolus intraveineux de méthylprednisolone ou la dexaméthasone à la dose de 40 mg/j 4 jours de suite par voie orale permettent de raccourcir ce délai à 4-5 jours. Deux tiers des patients atteints de PTI répondent à la corticothérapie. Cette dernière ne modifie pas l'évolution naturelle du PTI et ne doit pas être poursuivie plus de deux mois.

4.1.2. Les immunoglobulines intraveineuses

C'est le traitement le plus rapidement efficace dans le PTI et donc réservé aux formes sévères. La dose est de 1 g/kg J1, renouvelé à J3 si pas d'efficacité. Près de 90 % des patients sont répondeurs avec des plaquettes supérieures à 50G/L à 48-72 h. L'efficacité est par contre transitoire (15 j) ce qui impose d'associer la corticothérapie.

4.1.3. Les transfusions de plaquettes

- Surtout indiquée dans les causes centrales, soit en cas de signes cliniques d'hémorragies, soit pour des seuils de plaquettes < 20 G/L.
- Dans les causes périphériques, en particulier le PTI, pas d'indication transfusionnelle sauf en cas d'hémorragie sévère mettant en jeu le pronostic vital (saignement massif avec choc ou hémorragie intracrânienne).

4.1.4. Autres mesures thérapeutiques

Chez les patients qui rechutent malgré la répétition des corticothérapies, l'objectif est d'attendre un an avant d'envisager la splénectomie. Différents traitements « d'attente » sont alors utilisés, chacun ayant une efficacité d'environ 50 %. Le danatrol, la disulone, l'hydroxychloroquine sont ainsi utilisés.

4.2. Les indications thérapeutiques

Du fait de l'impossibilité de différencier *a priori* les malades qui vont évoluer sur un mode aigu ou chronique, le traitement sera en règle initialement limité aux corticoïdes et aux immunoglobulines à fortes doses pendant, au moins, les six premiers mois d'évolution. Seuls les malades symptomatiques ayant des plaquettes à moins de 50 G/L $\times 10^9/l$ seront traités. En l'absence de traitement de type anticoagulant ou antiagrégant, le syndrome hémorragique n'apparaîtra en règle générale qu'à moins de 30G/L. L'abstention thérapeutique peut être proposée aux malades asymptomatiques et est systématique à plus de 20 G/L. Néanmoins à moins de 10 G/L, une corticothérapie orale est souvent prescrite.

En cas de syndrome hémorragique modéré sans atteinte muqueuse, le traitement d'urgence sera limité à la corticothérapie. Des score hémorragiques permettent de définir quand utiliser les bolus de corticoïdes intraveineux et les immunoglobulines

mais ces deux dernières modalités de traitement sont à réserver aux syndromes hémorragiques avec atteintes muqueuses. Dans tous les cas, la corticothérapie orale sera associée. Les transfusions de plaquettes, comme on l'a vu, seront réservées aux hémorragies intracrâniennes ; il faut alors transfuser les plaquettes de manière fractionnée.

5. Évolution

On distingue les

- *PTI nouvellement diagnostiqué* : diagnostic depuis moins de trois mois.
- *PTI persistant* : évolution depuis plus de 3 mois mais moins de 12 mois.
- *PTI chronique* si durée supérieure à 12 mois. Il survient plus fréquemment chez l'adulte (60 à 70 % des cas), avec un début plus volontiers insidieux.

Les formes pédiatriques sont des purpuras aigus (70 à 80 % des cas), s'accompagnent souvent d'un syndrome hémorragique important au moment du diagnostic et évoluent vers la guérison complète, sans rechute, en quelques jours à six mois. L'incidence de la mortalité de la thrombopénie est imprécise mais probablement inférieure à 2 % (3) ; la moitié des décès survenant dans les semaines qui suivent le diagnostic, l'autre moitié chez des patients présentant une thrombopénie auto-immune réfractaire aux thérapeutiques. La splénectomie est le traitement de référence du PTI chronique. L'utilisation du rituximab ou des agonistes de la thrombopoïétine est réservée aux échecs de la splénectomie en règle générale.

Un cas particulier : **Purpura thrombopénique immunologique et grossesse.** La grossesse peut déclencher ou aggraver un PTAI antérieurement stabilisé. Le risque d'hémorragies fœtales par transmission passive de l'auto-anticorps de la mère à l'enfant est considéré comme quasiment nul. Pendant la période embryofœtale, il n'y a donc d'indication à traiter que si des manifestations hémorragiques existent chez la mère. Le traitement repose sur la corticothérapie ou les immunoglobulines à forte dose, en fonction du risque hémorragique. Au moment de l'accouchement, un traitement devra être proposé pour maintenir le chiffre de plaquettes au-dessus de $50 \text{ à } 80 \times 10^9/l$, afin de permettre la réalisation d'une anesthésie péridurale. L'accouchement aura lieu par voie basse sauf si des raisons obstétricales justifient la réalisation d'une césarienne. Une thrombopénie néonatale retardée est possible et devra être recherchée (NFS au sang du cordon et à H72). Elle est cependant en règle modérée, toujours transitoire, et très rarement compliquée d'un syndrome hémorragique.

Références

1. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 ; 115 (2) : 168-86.
2. Khellaf M., Michel M., Schaeffer A., Bierling P., Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005 ; 90 : 829-832.
3. Portielje J.E.A., Westendorp R.G.J., Kluin-Nelemans H.C., Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001 ; 97 : 2549-2554.

Pour information : Guide ALD de l'HAS, Octobre 2009, PTI de l'enfant et de l'adulte

Annexe

- Calcul de score hémorragique (d'après la conférence de consensus de l'HAS sur le PTI, adapté de Khellaf et al., *Haematologica*, 2005 ; 90 : 829-32).
- Un score > 8 est un facteur de gravité qui implique de rajouter les IgIV à la corticothérapie.

Âge		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 pétechial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétechial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétechial 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	5		