

HEMOSTASE

PHILIPPE BIERLING*

* Directeur Général

EFS. PARIS-Ile de France

Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil .France

HEMOSTASE : Ensemble des mécanismes par lesquels le corps humain peut contrôler un saignement après une blessure.

3 ETAPES

HEMOSTASE PRIMAIRE
 Plaquettes ↔ Vaisseaux
 Protéines adhésives
 → THROMBUS BLANC

COAGULATION
 Protéines (facteurs) de la coagulation
 ↓
 thrombine
 ↓
 Fibrinogène soluble → Fibrine insoluble
 → THROMBUS ROUGE "CAILLOT"

FIBRINOLYSE
 Plasmine
 ↓
 Fibrine soluble → PDF solubles
 Thrombo

1

PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOPENIES

De quoi dépend le taux de plaquettes ?

- 1) Qualité du laboratoire (EDTA / Agglutination)
- 2) Qualité de la MEGACARYOPOIESE (TPO)
- 3) REPARTITION
- 4) DUREE DE VIE
 - > PERTE
 - > Destruction
 - CORPUSCULAIRE
 - EXTRACORPUSCULAIRE
 - > "COMPETENCE" pour la destruction

Thrombo

2

Diagnostic clinique des thrombopénies

□ **PURPURA CUTANEO-MUQUEUX SPONTANE OU PROVOQUE**

- Peau : pétéchies, échymoses
- Muqueuses : épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques de la bouche, méno-métrorragies

□ **AUTRES LOCALISATIONS**

- Rares au moment du diagnostic
- (presque) toujours satellites d'une lésion sous jacente ou provoqués par un geste traumatique
- (presque) toujours précédés par un purpura cutanéomuqueux important

Thrombo

3

Diagnostic d'une thrombopénie
 Les flèches en pointillés indiquent des examens non systématiques.

Plaquettes < 150 x 10⁹/l (absence d'agglutinat)

Myélogramme

- Mégacaryocytes présents → Durée de vie des plaquettes → Thrombopénies périphériques
 - Immunologiques: Auto Ac, Allo Ac, CIC
 - Non immunologiques: Trouble de la répartition, hypersplénisme, hyperthermie
- Mégacaryocytes absents → Durée de vie des plaquettes → Thrombopénies centrales
 - Insuf. Qualitatives: Consommation (CIDP, MAT, prothèse vasculaire ou cardiaque, tumeur vasculaire, hémorragie aiguë, transfusion massive, CEC, échange plasmatique ou cytophérèse)
 - Insuf. Quantitatives: Hémopathies, Aplasies, Métastases, Carences vitaminiques, Alcool, T. Constitutionnelles

T. « gestationnelles »

4

Thrombopénie et Grossesse

- ❑ Thrombopénie gestationnelle
- ❑ PTAI
- ❑ MAT – HELLP – Toxémie
- ❑ CIVD



La thrombopénie peut aussi être due à une autre cause

Thrombo

5

Thrombopénie et Grossesse

Ⓞ Thrombopénies « associées »

	MAT	HELLP
Hémolyse	+++	+++
Thrombopénie	+++	++
CIVD	+/-	+/-
Cytolyse hépatique	-	+++
Toxémie	1/3 des cas	Constante
IR	Constante	Rare
Evolution	Survenue tardive	Survenue plus précoce (n = 33s)
S. Neuro/Fièvre	Persistance après l'accouchement	Guérison rapide après l'accouchement

CIVD

- ❑ Infections
- ❑ Transfusions
- ❑ Causes obstétricales
 - Hémorragie sous-placentaire
 - Embolie amniotique
 - Eclampsie
 - MAT, HELLP
 - ...

Thrombo

6

Thrombopénie et Grossesse

Ⓞ Thrombopénies « isolées »

- ❑ PTAI et thrombopénies gestationnelles ont des caractéristiques communes :
 - ❑ NFS normale en dehors de la thrombopénie
 - ❑ Moelle normale et riche en mégacaryocytes (si réalisée)
 - ❑ Absence d'autre cause
 - CIVD
 - Infection (bactérienne ou virale)
 - Splénomégalie

❑ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

	PTAI	T. GESTATIONNELLE
Fréquence	rare	10%
Plaq	<30	>80 (>60?)
Hémorragie	+/-	0
Date de survenue	variable	Dernier trimestre (??)
Antécédent	+/-	0
Anticorps	+/-	-/+
Autres anomalies immunologiques	+/-	0
Evolution	Variable	Guérison sans traitement
Mécanisme	Possibilité d'ITNN Destruction intrinsèque	Pas de TNN ? turn-over (consommation ?, répartition ?)

7

Thrombopénies Centrales

INSUFFISANCE QUANTITATIVE

- ❑ NEO-NATALE
 - Fanconi, Aplasie Mégacaryocytaire congénitale
 - May-Hegglin, Wiskott Aldrich, Jean Bernard et Soulier
 - Viroses néonatales (rubéole, herpès, CMV), ingestion d'un médicament par la mère

❑ ACQUISE

- Carences vitaminiques
- Envassement médullaire
 - K
 - Hémopathies
- Médicaments et apparentés
 - Chimio, RX, Chlorpromazine, Thiazide
- Anomalies mécanismes régulation (déficit, thrombopénie cyclique)
- Aplasie Médullaire Idiopathique

INSUFFISANCE QUALITATIVE

- Carences vitaminiques
- HPN
- Dysmégacaryopoïèse des états pré LA
- Alcool
- AMI

Thrombo

8

TRANSFUSIONS DE PLAQUETTES

➢ **Traitement de choix** des thrombopénies centrales en association avec le traitement de la maladie causale

➢ CPS – CPA

➢ Préventif ou curatif

➢ 0,5 x 10¹¹ par 5 à 7kg de poids

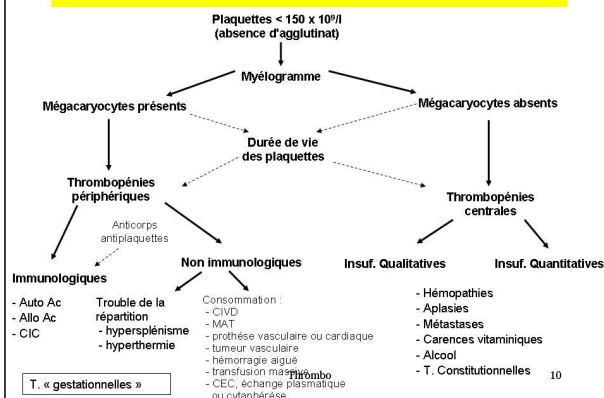
➢ Durée de vie 5 à 7 jours mais très souvent 2 à 4 jours

Thrombo

9

Diagnostic d'une thrombopénie

Les flèches en pointillés indiquent des examens non systématiques.



T. « gestationnelles »

10

Thrombopénies périphériques non immunologiques

Par anomalies de la répartition	Par pertes	Par consommation (« thrombolyse »)	
		Extra corporelle	Corporelle
Hypersplénisme	Hémorragies massives	CIVD	HPN
	CEC	MAT, SHU	Etats pré-LA
Hypothermie	EP – ET	(HELLP)	

Thrombo

11

HYPERSPLÉNISME

- ❑ Anomalies de répartition « fausse thrombopénie »
- ❑ Modérée 60-100 x 10⁹/L (TS normale)
- ❑ Fréquente +++ (cirrhose)
- ❑ Habituellement non isolée

PURPURA THROMBOPENIQUE THROMBOCYTOPENIQUE MAT, MOSCHOWITZ, SHU, HELLP)

- ❑ **CLINIQUE :** Fièvre
Anémie
+/- syndrome hémorragique
Signes neurologiques labiles
- ❑ **BIOLOGIE :** Anémie hémolytique mécanique (schyzocytes)
Thrombopénie de consommation
Insuffisance rénale
(+/- CIVD)
- ❑ **PHYSIOPATH :** Déficit en une métalloprotéase capable de cliver le FVIII Willebrandt de haut poids moléculaire (ADAMTS 13)
- ❑ **TRAITEMENT :** Plasmaphérèse (+/- injection de PFC)

CIVD

- ❑ TP, PDF, Fibrine
 - ❑ Circonstances : Infections
Hématologie, K
Obstétrique
- Thrombo

12

Thrombopénies immunologiques

Auto-anticorps

PTAI

- PTAI associés
- Hémopathies lymphoïdes
- Virus
- Hépatopathies
- Maladies de la thyroïde
- Connectivites
- Infections bactériennes

Complexes Immuns

Médicaments

Allo-anticorps

Incompatibilité foetomaternelle

- PPT

Thrombo

13

PURPURA THROMBOPENIQUE AUTO-IMMUN (PTAI)

Thrombo

14

Introduction

- ❑ Les thrombopénies immunologiques sont liées à la présence d'immunoglobuline, le plus souvent G, qui se fixant sur la membrane plaquettaire, l'opsonise, et entraîne sa destruction par les phagocytes mononucléés (en particulier splénique).
 - ❑ Le facteur thrombopéniant peut être un :
 - ❑ Alloanticorps (TNN; PPT)
 - ❑ Autoanticorps (complexe immun ?)
 - ❑ La thrombopénie peut être isolée (« idiopathique ») ou associée à une pathologie.
 - ❑ Pathologie HIV (HCV ?)
 - ❑ Maladie de la thyroïde
 - ❑ Connectivites (SAPL)
 - ❑ ...
 - ❑ Hémopathies lymphoïdes
 - ❑ Hépatopathies
 - ❑ Infections bactériennes
- Thrombo

15

Le syndrome hémorragique : Hémostase primaire

1.
 - Purpura cutanéomuqueux spontané ou provoqué
 - Autres localisations exceptionnelles (lésions sous-jacentes)
 2.
 - Intensité
 - De la thrombopénie
 - De la thrombopathie
 - Présence d'autres anomalies (hémostase ou coagulation)
 - Lésions sous-jacentes (âge)
 3.
 - Facteurs du pronostic
 - Intensité
 - Durée
 - Tolérance (facteurs associés) (FO)
- } de la thrombopénie

Le syndrome hémorragique des thrombopénies périphériques est habituellement modéré même lorsque la thrombopénie est extrême (# thrombopénies centrales)

Thrombo

16

PTAI

□ Diagnostic

- Thrombopénie
- Méga ++
- FS Nle
CIVD-MAT = 0
Médicament = 0
rate = 0
- Biologie ~ 0
- (Ac. Antiplaquettes)

□ Fréquence

- Maladie hématologique non maligne la plus fréquente
- Enfant de moins de 10 ans
Adulte jeune [F/M = 3]

Thrombo

17

PTAI Evolution (Adulte)

1. Purpura aigu : 20-30%
Purpura chronique : 70-80%
2. « Guérison »
 - Thrombocytoyse compensée (thrombopénie modérée, rechute, TNN)
 - Purpura thrombopénique intermittent

Thrombo

18

PTAI Pronostic

□ INTENSITE et DUREE de la thrombopénie (→ réponse au traitement)

□ THROMBOPATHIE ASSOCIEE

- ### □ TOLERANCE :
- mode d'installation
 - âge
 - tares associées (anémie)

- ### □ DECES
- 5 à 20% selon les séries (moyenne 5-7%)
 - +++ chez le sujet âgé
 - Date : - lors du diagnostic
- au décès de thrombopénie chronique réfractaire

Thrombo

19

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Pour le diagnostic

- NFS plaquettes
- TP-TCK
- PS ?
- Ac Anti-plaquettes ?
- Volume plaquettaire ?
- TPO ?
- Plaquettes réticulées ?

➤ A la recherche d'une maladie associée

- ### Sérologie :
- HIV
 - HCV (?)
 - HBS (traitement)
 - Bilan : - Auto Immun : FAN (± Anti ADN, Anti Ro)
 - SAPL : ACC, ACL

A la recherche d'un facteur de risque

Bilan thyroïde : T₃, T₄, TSH

??
FS

Thrombo

20

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE - LES TECHNIQUES

1 - TEST DIRECT ("COOMBS DIRECT PLAQUETTAIRE") : PAIgG, M, A (IF - Radioactif)

- La quantité d'IgG plaquettaire "membranaires" est le reflet du contenu en IgG des granules alpha, lui-même proportionnel aux IgG sériques.
- PAIgG présents dans 85 à 95% des cas (quelquefois IgM)

2 - TEST INDIRECT

SEROLOGIQUE (IF, Radioactif, ELISA, ...):

- Pas toujours spécifique de la cellule
- Peuvent reconnaître des protéines cytoplasmiques
- Ne différencient pas Auto AC et CIC

➔ IgG sériques à activité antiplaquettes : 50% des cas : spécificité ???

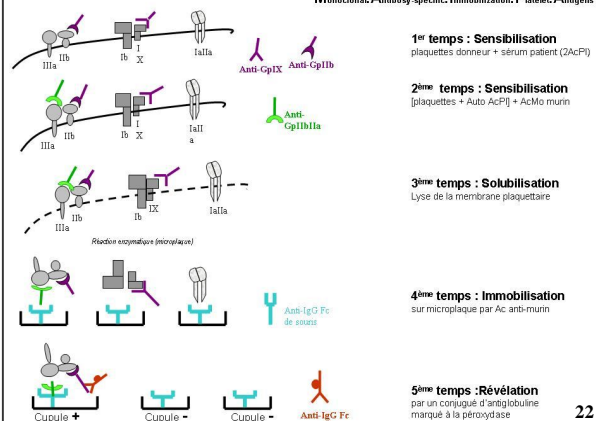
IMMUNOCHEMIE (Cible Antigénique) : MAIPA et DERIVES

- Positif dans ≈ 25% des cas
- Spécifique

Thrombo

21

Monoclonal Antibody-specific Immobilization Platelet Antigens



22

PTAI Traitement

- ❑ Augmentation de la production médullaire
- ❑ Diminution de la production des auto-Acs
- ❑ Diminution de la phagocytose des plaquettes opsonisées

Thrombo

23

CORTICOIDES

MODE D'ACTION :

"Splénectomie" médicale
Diminution de la production des Auto – AC (?)
Augmentation de la résistance capillaire (?)

POSOLOGIE :

- 1 mg/kg 2 à 3 semaines
 - moins ??
 - plus ?? (HDMP 15 mg/kg 3 jours de suite)

RESULTATS :

- (1 mg/kg) :
 - RC : 35 à 45%
 - RIC : 25 à 35%
 - Echec : 35 à 45%
- DELAI : Arrêt syndrome hémorragique : 24 à 48h
 ↑ des plaquettes J3 à J15
 RC : J7 à J20 (moy. : J15)

- HDMP : plus fréquemment et plus rapidement efficace



Rechute dans 80% des cas

Thrombo

24

IgG à FORTE DOSE

PREPARATION : IgG intacte

MECANISME D'ACTION : ↓ Fonction Fc des Macrophages Spléniques

POSOLOGIE : 1 g/kg J1 à renouveler à J3 si inefficace

RESULTAT :

- RC + RIC : 65 à 85%
- Délai J + 2 à J + 5 (plaq. ↑ dès J + 12 hrs)
- Durée 10 à 25 j (moy. 15 à 18 J) : Effet transitoire

Thrombo

25

Splénectomie

Mode d'action

- ❑ ↓ Phagocytose
- ❑ ↓ Production auto-Ac

Résultat

	RC	RIC	Echec
	60 à 80%	9 à 15%	7% (+10% rechute)

Séquestration

	78	13	9
Splénique ou Mixte	78	13	9
Hépatique ou diffuse	40	20	40

- ⇒ préparation à l'intervention par CS ou IgG ??
- ⇒ Rate accessoire
- ⇒ Technique chirurgicale

ANTI CD20 ?

26

PTAI Schéma thérapeutique

OBJECTIFS

- ⇒ Obtention d'un taux de plaquettes le plus élevé possible, au moins supérieur à 10 x 109/L
- ⇒ Traiter le moins possible les purpuras aigus spontanément résolutifs

CONDUITE

- ⇒ J0 : CS ou Ig
- ⇒ J30 à J90 : Rien (ou CS ou Ig)
- ⇒ J90 à J180 : Rien (ou androgène, Disulone)
- ⇒ J180 : splénectomie
- ⇒ > J180 : Autre traitement (immunosuppresseur)

Thrombo

27

PURPURA THROMBOPENIQUE MEDICAMENTEUX

→ Immunoallergique ≠ Toxique

→ Thrombopénie immunoallergique type quinzine

FREQUENCE : - 5 à 20% des purpuras immunologiques

- Sujets âgés + + + : 50% des cas chez les sujets de plus de 60 ans (25 % des purpuras immunologiques des sujets de plus de 60 ans)

- FH = 5

CLINIQUE : - Début brutal et en règle sévère

- Guérison en 8 à 15 jours (5 à 10 % de décès)

- 2^{ème} prise ou prise en continu du médicament

TRAITEMENT : ??

DIAGNOSTIC / PHYSIOPATHOLOGIE :

- Haptène / carrier : Complexes Immuns

- Fixation drogue plaquettes → Neo antigènes

MEDICAMENTS EN CAUSE :

QUININE – QUINIDINE	VALPROATE
BACTRIM	CLOMETACINE
VANCOMYCINE	TICLID
PENTAMIDINE	DYPIRAMIDOL
FUCIDINE	SULFAMIDE ANTI DIABETIQUE
DIGITALINE	ASPIRINE
TEGRETOL	ALDOMET
PENICILLINE et CEPHALOSPORINE	SELS D'OR

Thrombo

28

PURPURA THROMBOPENIQUE MEDICAMENTEUX

THROMBOPENIE IMMUNOALLERGIQUE TYPE HEPARINE

	NON COMPLIQUEE (TYPE I)	COMPLIQUEE (TYPE II)
INTENSITE	Moderée (>100) (I < 30 %)	Sévère (20-50) (I > 50 %)
DEBUT	24-48 h	5-14 jours
EVOLUTION	Guérison même sans arrêt du médicament	Guérison 5-10 jours si arrêt du médicament
FREQUENCE	10%	0,5 à 3%
COMPLICATION	0	Thromboses veineuses (± CIVD) 20 à 30% de mortalité
ANTICORPS	0	++

MECANISME :

- Type I : fixation héparine sur plaq activée → agrégation non immunologique
- Type II : fixation sur plaq et cellules endothéliales d'un CI
PF4 – Héparine – Anticorps via CD32

29