



Géraldine LAVIGNE-LISSALDE^{1,*}, Elodie DORANGEON¹, Sophie BRUN¹

LES THROMBOPENIES : Un état des lieux 2005

RÉSUMÉ

La thrombopénie est une anomalie très fréquente avec des étiologies variées, de nature périphérique ou centrale, le plus souvent acquises et très rarement constitutionnelles. La durée de vie des plaquettes est de l'ordre de 8 jours et leur numération comprise entre 120 et 400 G/L. La numération plaquettaire est un examen systématique couramment réalisé dans les laboratoires d'analyses grâce aux automates établissant l'hémogramme. On définit une thrombopénie par une numération plaquettaire < 120 G/L. Le rôle des plaquettes est majeur dans l'hémostase primaire : leur diminution en deçà d'un seuil critique peut entraîner des manifestations hémorragiques. Il est important d'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 à rechercher.

MOTS-CLÉS

Thrombopénie, thrombopénies induites par l'héparine, purpura thrombopénique auto-immun

Thrombocytopenias : an update 2005

SUMMARY

Thrombocytopenia is a frequent bleeding disorder, with peripheral or central etiologies. However, thrombocytopenia is more frequently an acquired disease. Normal platelet count ranging is between 120 and 400 G/L. Thrombocytopenia is defined as a decrease in platelet count below 120 G/L after two consecutive determinations. Automated platelet count is a useful test performed in all laboratories. Thrombocytopenia is sometimes isolated, but it is frequently associated with an underlying pathology. Platelets are involved in the haemostasis process and thrombocytopenia may induce bleeding below a certain threshold.

KEYWORDS

Thrombocytopenia, heparin-induced thrombocytopenias, autoimmune thrombopenic purpura

I - Définition

Une thrombopénie se définit par une diminution du taux de plaquettes circulantes au dessous de 120 G/L quel que soit l'âge. Elle doit toujours être vérifiée par l'observation optique d'un frottis sanguin pour confirmer la rareté en plaquettes et l'absence d'agrégats ou d'agglutinats leucoplaquettaires.

Les thrombopénies posent trois problèmes :

- éliminer les fausses thrombopénies ou pseudo-thrombopénies ;
- apprécier la gravité et donc le degré d'urgence ;
- rechercher une étiologie, de nature centrale ou périphérique.

II - Eliminer une pseudo- thrombopénie

La numération plaquettaire est un examen capital, dont les résultats influent sur les décisions d'ordre clinique et thérapeutique. Les automates d'hématologie de dernière génération ont permis d'obtenir une plus grande précision dans le comptage des plaquettes, toutefois, certaines causes d'erreur ou artéfacts sont encore possibles et ne doivent pas être méconnues (1). Plusieurs alarmes sont prévues sur les automates et concernent généralement le nombre et la taille des plaquettes. Des petites plaquettes peuvent être prises pour des débris cellulaires. Les schizocytes ou les microcytes peuvent être confondus avec des plaquettes.

Les pseudo-thrombopénies sont la conséquence de deux mécanismes :

- une activation de la coagulation avec la présence d'un caillot dans le tube le prélèvement ;

* pour correspondance

¹ Laboratoire d'hématologie - CHU Caremeau - place du Professeur R. Debré - 30029 Nîmes cedex 09 - Tél.: 04 66 68 32 11 - Fax : 04 66 68 36 48
E-Mail : geraldinelavigne@hotmail.com

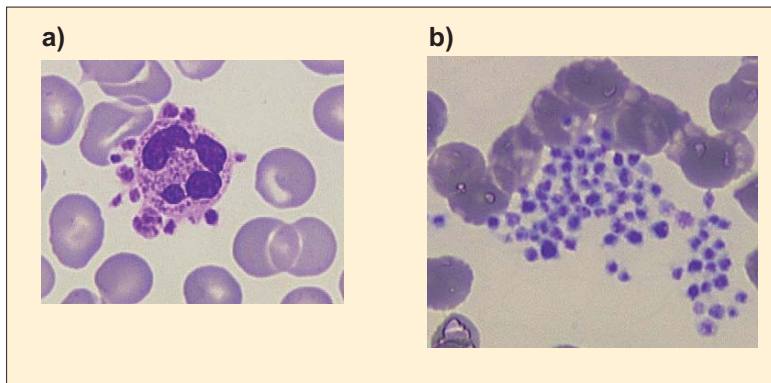


Figure 1
Les pseudo-thrombopénies.
a) Satellitisme,
b) Agrégats plaquettaires.

- une agglutination artéfactuelle des plaquettes liée à l'anticoagulant utilisé (thromboagglutination en EDTA) ou à l'hyperviscosité du milieu (satellitisme plaquettaire) (figure 1).

Il convient dans tous les cas de contrôler cette numération sur un nouveau prélèvement et sur un autre anticoagulant (citrate).

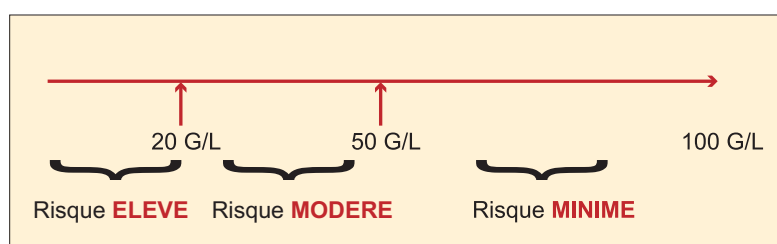
III - Apprécier la gravité

Le risque hémorragique dépend de l'intensité de la thrombopénie, de l'expression clinique de la thrombopénie, de facteurs aggravants devant être recherchés.

1. L'intensité de la thrombopénie

Chez le sujet normal la masse plaquettaire nécessaire à une hémostase physiologique est beaucoup plus faible, d'un facteur 6 à 10, que les valeurs normales (figure 2). Aussi, en l'absence d'une altération combinée de l'hémostase, seule une thrombopénie inférieure à 20 G/L peut conduire à un syndrome hémorragique d'apparition spontanée. La qualité fonctionnelle des plaquettes se révèle, toutefois, fondamentale. Ainsi, des thrombopénies profondes observées (15 à 30 G/L) au cours du purpura thrombopénique auto-immun avec des plaquettes de grande taille seront rarement hémorragiques alors que des thrombopénies plus modérées (50 à 100 G/L) en cas de myélodysplasie du sujet âgé seront plus régulièrement associées à une symptomatologie hémorragique. Le « thrombocyte » et les fonctions plaquettaires constituent donc des paramètres clés pour évaluer le risque hémorragique.

Figure 2
Numération plaquettaire et risque.



2. l'expression clinique de la thrombopénie (2)

Les manifestations de gravité sont :

- le purpura extensif ;
- les bulles hémorragiques endo-buccales (face interne des joues) ;
- les hémorragies viscérales, rétiniennes ou intra-crâniennes ;
- hémorragies extériorisées.

D'une façon générale, le purpura est d'autant plus sévère que :

1. les pétéchies sont plus nombreuses ;
2. des tâches purpuriques s'y associent ;
3. le purpura atteint autant le tronc que les membres inférieurs ;
4. un purpura muqueux s'y associe.

3. Les facteurs aggravants devant être recherchés

- Une thrombopathie associée (prise d'aspirine ou co-morbidité) ;
- un trouble de l'hémostase (coagulopathie de consommation, prise d'anticoagulants) ;
- intervention neurochirurgicale récente ;
- lésions digestives évolutives...
- Le mécanisme central de la thrombopénie : la tolérance clinique est généralement meilleure dans les thrombopénies immunes.

IV - Diagnostic étiologique

La démarche du diagnostic étiologique comporte :

1) L'examen clinique et l'anamnèse

- prise de médicaments ;
- caractère récent ou non de la thrombopénie ;
- thrombopénie isolée, ou associée à des signes évoquant l'atteinte de plusieurs lignées : syndrome anémique, fièvre, ulcérations buccales ;
- recherche de splénomégalie ;
- recherche d'un contexte infectieux ou auto-immun associé.

2) L'hémogramme

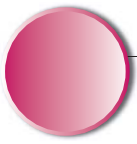
Existe-t-il des modifications du frottis sanguin (morphologie des plaquettes) ; recherche d'anomalies des globules rouges (schizocytes) et des globules blancs associées. Existence éventuelle de signes de myélodysplasie avec dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse ou présence de blastes circulants.

3) Le myélogramme

Il permet d'apprécier la richesse globale médullaire, préciser le nombre de mégacaryocytes, leur morphologie et l'existence de signes de dysmégacaryopoïèse. Il confirme la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie.

4) Les plaquettes réticulées

Les plaquettes réticulées, par analogie avec les



MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

Hyper-destruction	Hyper-consommation	Trouble de la répartition
<p>(1) Auto-immunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • PTAI+++ ; • Lupus érythémateux disséminé ; • Syndrome d'Evans (thrombopénie + anémie hémolytique auto-immune) ; • Syndrome lympho-prolifératif : LLC ; <p>(2) Allo-immunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foeto-maternelle ; • Post transfusion : exceptionnel (après des transfusions abondantes) ; <p>(3) Immuno-allergiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Héparine, Quinine, Quinidine, Sulfamides, Digoxine (liste non exhaustive) <p>(4) Infectieuses</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV+++ ; • EBV ; • HCV ; • Rougeole ; • Rubéole ; • Oreillons ; • Paludisme, toxoplasmose, leishmaniose ; 	<ul style="list-style-type: none"> • CIVD++++ • Micro-angiopathies diffuses (Syndrome de Moskovich ou PTT) • Septicémies • Paludisme • Hémangiome géant (CIVD) • Prothèse valvulaire • Syndrome hémolytique et urémique (SHU chez enfant) • Hémorragies massives • CEC • Exsanguino-transfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersplénisme

Tableau I

Les thrombopénies périphériques (2-5). Le myélogramme est normal. Les mégacaryocytes sont de morphologie normale et abondants.

réticulocytes, correspondraient à une sous-population plaquettaire particulièrement riche en acides nucléiques et de nature plus jeune. La détection des plaquettes réticulées par cytométrie en flux et l'intérêt potentiel de ce paramètre dans la détermination du mécanisme central ou périphérique d'une thrombopénie est débattu. Leur mise en évidence est délicate et leur pertinence clinique dans la stratégie diagnostique d'une thrombopénie reste discutée dans la littérature.

5) Plus rarement dans les cas difficiles

- Etude isotopique de la durée de vie des plaquettes à l'indium¹¹¹ afin de préciser le caractère central ou périphérique de la thrombopénie. Cet examen permet surtout d'identifier la séquestration splénique accrue dans l'éventualité d'une splénectomie thérapeutique au cours des thrombopénies périphériques.
- Une culture des progéniteurs mégacaryocytaires de type CFU-MK est exceptionnellement indiquée dans ce contexte.

V - Les thrombopénies périphériques

Dans les thrombopénies périphériques (voir *tableau I*) il faut distinguer classiquement 3 grands mécanismes : par hyper-destruction ; par hyper-consommation et par séquestration.

1. Thrombopénie par hyper-destruction

1.1 - Destruction par auto-anticorps : purpura thrombopénique auto-immun (3, 5)

Le diagnostic de **purpura thrombopénique auto-**

immun (PTAI) (*figure 3*) constitue un diagnostic d'exclusion (voir *encadré 1*). Il est le plus souvent asymptomatique, se définit comme une pathologie acquise où les plaquettes opsonisées par des auto-anticorps sont détruites par la rate. Il concerne 1500 cas/an chez l'enfant et l'adulte. La durée de vie raccourcie des plaquettes (souvent < 2 jours) permet de confirmer le caractère périphérique et la séquestration splénique associée.

• Le diagnostic repose sur :

- le caractère périphérique de la thrombopénie avec un myélogramme normal ;
- le nombre de mégacaryocytes du frottis médullaire est normal ou augmenté ;
- l'absence de schizocytes au frottis qui permet d'éliminer un purpura thrombotique thrombocytopenique ;
- l'absence d'intoxication éolique, de prise médicamenteuse, d'hypersplénisme, de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD),...

• Les examens nécessaires et suffisants au diagnostic de PTAI :

- hémogramme, frottis sanguin, myélogramme ;
- TQ, TCA, fibrinogène ;
- Sérologies VIH, VHB, VHC ;
- Anticorps anti-noyaux, Coombs direct érythrocytaire.

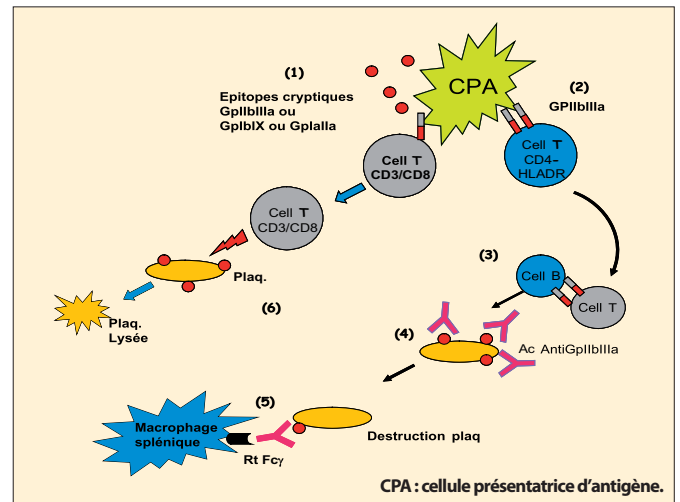
• Les examens plaquettaires spécialisés

Ils ne sont généralement pas nécessaires au diagnostic et peuvent se révéler de réalisation délicate. Il est toujours difficile de documenter l'existence d'auto-anticorps anti-plaquettes. La recherche d'anticorps associés aux plaquettes en cytométrie en flux, ne met en évidence qu'un excès d'immunoglobulines sur les plaquettes sans démontrer leur caractère d'auto-anticorps. Seuls

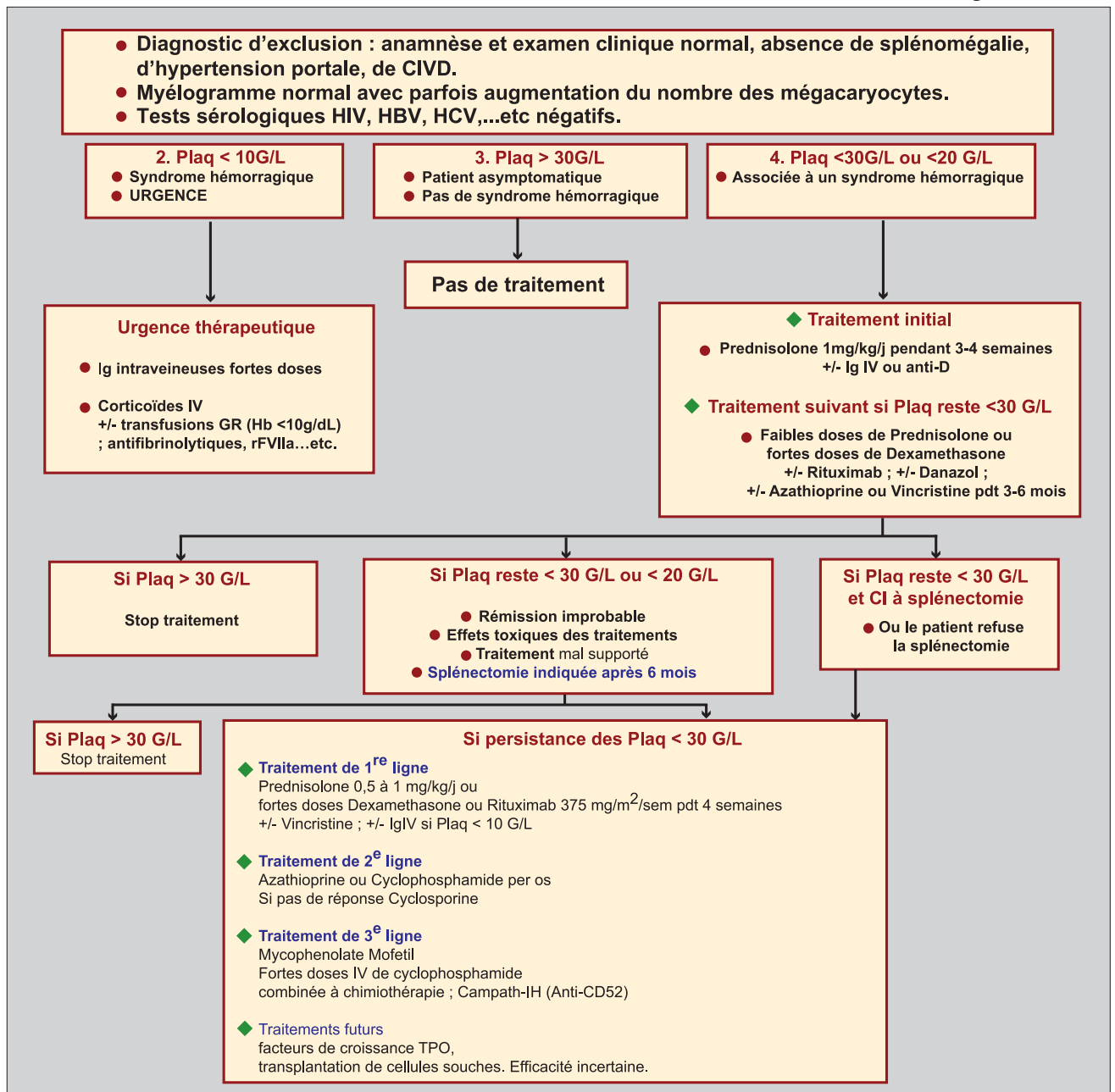
Les thrombopénies : un état des lieux 2005

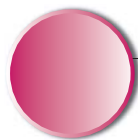
Figure 3

Physiopathologie du PTAI (5). Les mécanismes exacts du PTAI restent inconnus. La dérégulation immunologique et le développement d'auto-anticorps semblent être responsables. La production d'auto anticorps entraîne l'augmentation de la clairance des plaquettes. Ces auto-anticorps sont essentiellement des IgG. **(1)** : Les motifs antigéniques qui initialisent la réponse auto-immune, sont probablement engendrés par des épitopes des glycoprotéines GpIbIIIa, GpIbIX ou GpIaIIa. **(2)** : Les auto antigènes sont dégradés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les CPA activés vont alors présentés aux cellules T (CD4 HLA-DR) et aux cellules T (CD3/CD8) un motif antigénique des épitopes cryptiques GpIbIIIa ou GpIbIX. Interviennent dans ces interactions cellulaires des protéines costimulatrices (CD154, CD40) et des cytokines, provenant de la prolifération des clones B et T spécifiques. Tous ces facteurs conduisent à l'amplification du mécanisme auto-immun. **(3) (4)** : Les cellules B activées synthétisent des auto-anticorps anti-GpIbIIIa ou anti-GpIbIX qui vont se lier aux glycoprotéines plaquettaires. **(5)** : Les complexes plaquettes-auto-anticorps sont phagocytés par les macrophages spléniques par l'intermédiaire d'un récepteur Fcγ, qui entraîne une thrombopénie périphérique. **(6)** : L'opsonisation des plaquettes est aussi médiée par les cellules T cytotoxiques CD3/CD8, mécanisme qui entraîne la lyse des plaquettes.



Encadré 1
Diagnostic de PTAI.





MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

Tableau II

Les thrombopénies immunes iatrogènes.

En neurologie	En hépato-gastro-entérologie	En cardiologie	En infectiologie	En rhumatologie
<ul style="list-style-type: none"> • Ac Valproïque • Diphénylhydantoïne • Carbamazépine • Clonazépan 	<ul style="list-style-type: none"> • Cimetidine • Oméprazole 	<ul style="list-style-type: none"> • Quinine, Quinidine • Digoxine • Ticlopidine • Hydrochlorothiazide • Héparine 	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalosporines • Céfalotine • Sulfamides • Triméthoprimé-Sulfaméthoxazole • Rifampicine • Vancomycine • Pentamidine 	<ul style="list-style-type: none"> • Sels d'or • Phénylbutazone

Tableau III

Les thrombopénies induites par l'héparine (6).

Contexte évocateur	TYPE I	TYPE II
Mécanisme de l'activation plaquettaire	Non immunologique bénigne	Immunologique
Incidence	Fréquentes en début de traitement, 10 à 30% avec les HNF	3% HNF milieu chirurgical, 1% milieu médical 0,1% HBPM
Délai de survenue	Précoce < 5 jours	Retardée 5 au 21 ^e jour Délai plus court si héparinothérapie antérieure récente
Signes cliniques	Asymptomatique Pas de complication thrombotiques	Accidents thrombotiques Veineux (50% cas) Artériels typiques mais plus rares (Aorte, A. coronaires, cérébrales ou mésentériques ...)
Degré de la thrombopénie	Modérée > 100 G/L En cas de doute les tests biologiques doivent toujours être réalisés	<100 G/L ou diminution d'au moins 40% du chiffre des plaquettes coagulopathie de consommation dans 10 à 20% cas
Diagnostic biologique	<ul style="list-style-type: none"> • URGENT confirmer la thrombocytopenie sur tube citraté et sur le frottis sanguin • Rechercher une CIVD, sa présence n'élimine pas la TIH • Test immunoenzymatique (ELISA) : recherche d'anticorps anti-PF4-plaquettaire (sensibilité 95%) • Test d'activation plaquettaire en présence d'héparine technique délicate et de sensibilité variable • Plus rarement test de libération de la sérotonine radiomarquée 	
Diagnostic positif	<p style="text-align: center;">Arguments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronologiques • Sémiologiques : accidents thrombotiques • Biologiques : Ac anti-PF4 plaq. éliminer les autres causes de thrombopénie • Evolutif : normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de HNF 	

les tests démontrant la présence d'immunoglobulines dirigées spécifiquement contre les antigènes plaquettaires (GpIIb/IIIa ou GpIb) ont une valeur prédictive positive : test de MAIPA (Monoclonal Antibodies Immobilized Platelet Antigens).

1.2 – Destruction par allo-anticorps

- Post-transfusionnelle.
- Néonatale: allo-immunisation foeto-maternelle, ou transmission passive d'auto-anticorps maternels.

1.3 - Les thrombopénies immunes iatrogènes

Le mécanisme de ces thrombopénies est identique à celui des agranulocytoses immuno-allergiques médicamenteuses et des anémies hémolytiques auto-immunes (*tableau II*).

Cas particulier des thrombopénies induites par l'héparine

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (*tableau III*) est une pathologie rare. Malgré de nombreuses publications, peu de grandes séries de

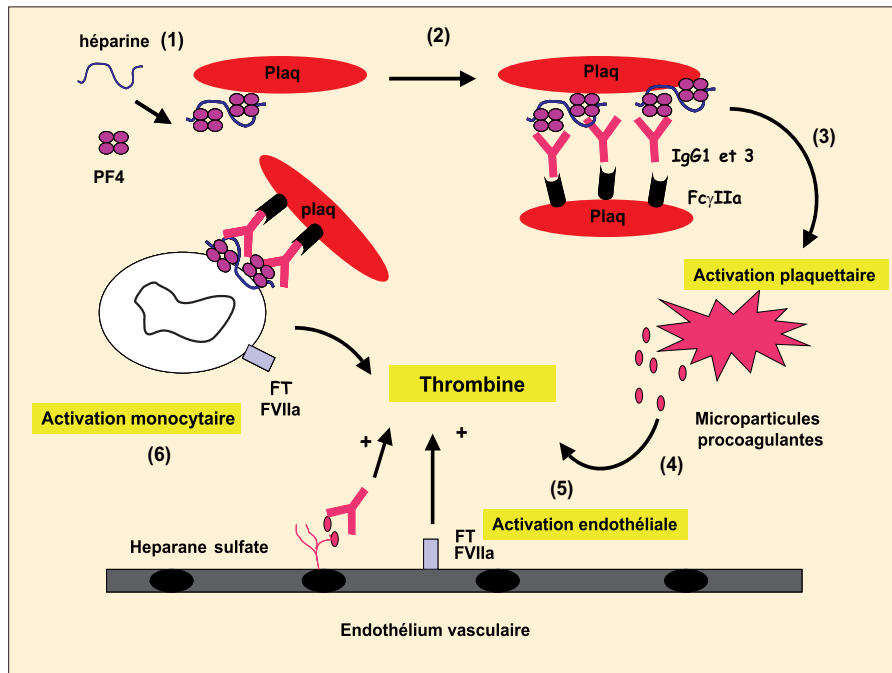


Figure 4
Mécanisme d'action des thrombopénies immuno-allergiques induites par l'héparine de type II (6-8). (1) : C'est la formation de complexes PF4 plasmatiques modifiés et héparine en concentration stœchiométrique (0,25 UI/ml d'héparine et 10 µg/ml de PF4) qui va engendrer les mécanismes de la TIH type II. (2) : Le mécanisme d'activation est multicellulaire et d'origine immunologique (IgG1 ou IgG3). Adsorption des complexes immuns [PF4-héparine] IgG sur le récepteur membranaire FcγIIa. (3) : L'activation multicellulaire explique les mécanismes des thromboses veineuses et artérielles. (4) : Activation cellulaire anticorps dépendante au niveau plaquettaire par l'intermédiaire des microparticules procoagulantes; (5) : Activation de l'endothélium par majoration de la synthèse vasculaire du facteur tissulaire (FT); (6) : Activation monocytaire par majoration de l'expression du FT. Ce qui conduit à majorer la génération de thrombine.

patients ont été publiées et encore moins d'études randomisées ont comparé les différentes approches thérapeutiques.

Depuis 1980, il est distingué deux types de thrombopénies survenant chez des patients traités par héparines (héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire) :

- **la thrombopénie de type I**, bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complication thrombotique et régressant malgré la poursuite du traitement par l'héparine.

- **la thrombopénie de type II**, potentiellement grave, d'origine immune (figure 4) et en règle générale d'apparition plus tardive. Le terme de TIH est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II qu'elle survienne sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire.

Il est important de ne pas méconnaître le diagnostic de TIH et à l'inverse de ne pas conclure abusivement au diagnostic de TIH (tableau IV, voir page suivante). Le diagnostic biologique est essentiel et doit être conduit de manière rigoureuse (encadré 2). En pratique le diagnostic ne peut être établi que plusieurs jours après la suspicion. Il ne doit jamais retarder l'arrêt de l'héparine et la prescription d'un antithrombotique de substitution à action immédiate (6-8).

1.4 Thrombopénies post-infectieuses

Les thrombopénies infectieuses sont souvent d'origine virale. Elle sont aiguës et transitoires chez l'enfant (ROR, CMV, EBV, parvovirus...). Elles surviennent une à trois semaines après le début de la maladie. Elles sont en général de caractère bénin et transitoire. Une thrombopénie chronique est une manifestation possible des infections par VIH (50% des cas) et VHC. Les thrombopénies bactériennes peuvent se rencontrer en dehors de tout

Encadré 2 Diagnostic biologique de la TIH type II.

Le diagnostic biologique de la TIH type II est fondé sur :

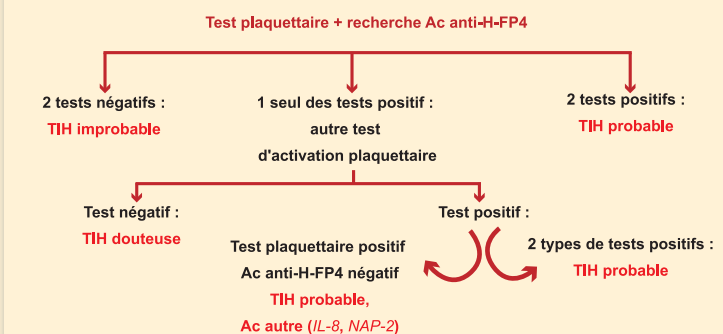
1) Des tests fonctionnels détectent l'existence d'un facteur plasmatique héparine dépendant de l'héparine :

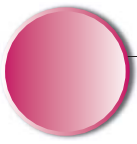
1. Libération de sérotonine marquée (technique de référence, spécificité 100%, sensibilité 50 %);
2. Agrégation plaquettaire en PRP ; bonne spécificité;
3. Génération de microvésicules en cytométrie en flux.

2) Les techniques immunoenzymatiques :

Ac se fixant au PF4 en présence d'héparine (IgG, M, A) sensibilité 95 %; spécificité clinique médiocre (10 à 30 % des cas notamment chirurgie cardiaque, grossesse, et SAPL présentent des Ac anti-PF4 en l'absence de contexte évocateur de TIH).

Conduite biologique à tenir d'après (7)





Score d'imputabilité		
Evolution de la numération PQ	• N° < 10 jours après arrêt	+2
	• Augmentation > 50 G/L en moins de 2 jours	+2
	• Normalisation entre 1 et 3 semaines	+1
	• Persistance de la thrombopénie	-2
	• Récidive thrombopénie sans héparine	-2
	• Récidive sous héparine	+6
	• Normalisation sous HNF	-6
Survenue de la thrombose	• Artérielle sans lésion pré-existante	+4
	• Artérielle avec lésion pré-existante	+3
	• TVP extensive (curatif)	+3
	• TV (préventif)	+2
	• Nécrose aux points d'injection	+1
Autre cause de thrombocytopénie	• Exclue	+2
	• Probable (septicémie, K, hémopathie, ...)	-2
	• Médicament potentiellement thrombocytopéniant	0

Tableau IV

Paramètres du score d'imputabilité diagnostique de TTH (8).
 Improbable <1
 Possible 1 à 2
 Probable 3 à 6
 Très probable >6.

contexte de CIVD dans les infections aiguës diffuses (fièvre typhoïde, septicémies, paludisme).

2. Thrombopénie par consommation :

Dans ce contexte la thrombopénie est due au raccourcissement de la vie intra-vasculaire des plaquettes qui sont impliquées dans une activation excessive de l'hémostase. Une CIVD doit toujours être recherchée.

3. Thrombopénie par séquestration :

Les volumineuses splénomégalies génèrent un hypersplénisme : augmentation de la séquestration splénique des éléments figurés du sang avec cytopénies. Les thrombopénies dans ce contexte sont en général modérées : 50 à 150 G/L. Elles sont en général associées à une neutropénie ou une anémie par hémodilution. La durée de vie des plaquettes est normale.

Tableau V

Thrombopénies centrales. Le myélogramme est anormal.

Acquis	Constitutionnel (rares, contexte familial)
<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire (indication de BOM) ; • Myélodysplasies ; • Carence vitaminique B12 et/ou folates ; • Hémoglobinurie paroxystique nocturne ; • Syndrome d'activation macrophagique ; • Envahissement médullaire : LA, LLC, Lymphomes, cancers solides ; • Toxiques : chimiothérapie, sels d'or, bactrim, thiazidiques, oestro-progestatifs (liste non exhaustive) ; • Alcoolisme aigu ; • Viruses : HIV, rubéole, rougeole, virus dengue, parvovirus B19. ... • Bactériennes : TBC 	<p>(1) Syndrome Wischott-Aldrich : récessive liée au sexe, déficit immunitaire mixte, humoral et cellulaire.</p> <p>(2) Amégacaryocytose congénitale avec aplasie radiale : Autosomique récessif</p> <p>(3) Dystrophie thrombocytaire hémorragipare : Autosomique récessif</p> <p>(4) Maladie de May-Hegglin : Thrombopénie modérée, plaquettes géantes + corps de Döhle</p> <p>(5) Aplasie de Fanconi : Autosomique récessif. Retard staturo-pondéral, taches de « café » cutanée, syndrome polymalformatif et insuffisance médullaire</p> <p>(6) Thrombopénies familiales</p>

VI - Les thrombopénies centrales

Ces thrombopénies (*tableau V*) sont acquises le plus souvent et associées à des atteintes des autres lignées à l'hémogramme. Le myélogramme est nécessaire et anormal : les mégacaryocytes sont absents, peu nombreux, ou anormaux, et il faut rechercher l'existence d'anomalies quantitatives et/ou qualitatives des autres lignées myéloïdes (Sur frottis sanguin, rechercher d'éventuelles anomalies morphologiques des hématies, des leucocytes et des plaquettes).

1. Les thrombopénies centrales acquises

Associées le plus souvent à un contexte clinique particulier (Syndrome tumoral, ..) et / ou à des anomalies diverses de l'hémogramme (pancytopenie, blastose, cellules anormales). Il s'agit de thrombopénie non isolées qui conduisent à une démarche diagnostique spécifique :

• Thrombopénie centrale par envahissement médullaire

Moelle de richesse normale ou augmentée, infiltration ou envahissement médullaire : leucémies aiguës, hémopathies lymphoïdes chroniques (LLC, LNH...), myélome multiple, métastases médullaires des cancers ostéophiles (prostate, sein, estomac,...).

• Thrombopénie centrale des Aplasies Médullaires

Elle peut être idiopathique ou secondaire à une exposition à un toxique (radiations ionisantes, chimiothérapie, médicaments, infection virale). La thrombopénie peut être révélatrice d'une l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

• Thrombopénie centrale des myélofibroses

Il existe une érythromyélie fréquemment associée à la présence sur le frottis sanguin d'hématies en larmes. myélofibrose de la splénomégalie myéloïde chronique ou myélofibroses primitives.

• Thrombopénie centrale par dysmyélopoïèse

Syndromes myélodysplasiques, anémies mégalo-blastiques carencielles en vitamine B12 et / ou en acide folique.

• **Thrombopénies centrales isolées d'origine toxique**

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire (prise médicamenteuse). Le diagnostic est parfois rétroactif suite à la réparation de la thrombopénie après la suspension du traitement suspect. (par exemple : dérivés thiazydiques, Sels d'or, Colchicine, Antiviraux...)

• **Thrombopénies centrales d'origine virale**

Effet cytotoxique direct du virus ou par effet indirect (rôle des cytokines).
Infection à CMV, Rubéole, HIV...etc.

2. Thrombopénies centrales constitutionnelles

Les thrombopénies centrales constitutionnelles sont rares. L'histoire familiale a valeur d'orientation diagnostique. La révélation est souvent précoce, parfois dans un contexte polymalformatif ou un déficit immunitaire.

• **Thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale**

La thrombopénie est sévère (< à 10 G/L). La morphologie plaquettaire est normale avec une absence de thrombopathie associée. Au myélogramme il y a une absence de mégacaryocytes. La transmission est autosomale récessive.

• **Syndrome de Wiskott-Aldrich**

La thrombopénie est sévère et précoce. Les plaquettes sont de petite taille, avec une absence de granules denses en microscopie électronique. Le plus souvent une thrombopathie est associée au déficit immunitaire sévère combiné et à un eczéma. La transmission est liée à l'X.

• **Thrombopénie « Paris -Trousseau »**

La thrombopénie est le plus souvent sévère. Les plaquettes de volume augmenté, ont souvent des altérations fonctionnelles. Elle s'associe à un syndrome polymalformatif (hypertélorisme; anomalies cardiaques) et une anomalie caryotypique: monosomie 11 q.

• **Thrombopénies avec thrombopathies constitutionnelles**

Dystrophie hémorragique de Bernard et Soulier liée au déficit en GpIb-IX par exemple. Les plaquettes sont de grande taille et le syndrome hémorragique précoce.

• **Anomalie de May-Hegglin**

C'est la thrombopénie constitutionnelle la plus fréquente. La diminution des plaquettes est variable, en général modérée (40 à 80 G/L) et de révélation souvent tardive ou de découverte fortuite à l'occasion d'un hémogramme de contrôle. Les patients sont souvent asymptomatiques, Le frottis sanguin se caractérise par la présence de Corps de Döhle au niveau des granulocytes neutrophiles (réseau bleuté intracytolasmique en navette aux extrémités effilées).

VII - Conclusion

Les thrombopénies sont des anomalies de l'héogramme relativement fréquentes et qui peuvent être révélatrices de pathologies acquises variées. Dans tous les cas il est important d'affirmer la réalité de cette diminution des plaquettes, d'évaluer le risque hémorragique, de reconnaître le mécanisme central ou périphérique et d'établir le diagnostic étiologique. Les thrombopénies acquises sont certes les plus fréquentes cependant il est important de ne pas passer à côté d'une origine constitutionnelle car la prise en charge thérapeutique est radicalement différente.

BIBLIOGRAPHIE

(1) NAKULL-AQUARONNE D., EI-YAKINE A., STARK B., BAYLE J. Les pièges de la numération automatique des plaquettes. *Revue française des laboratoires*, 2002, 347, 21-25.

(2) CHASTAGNER.P. Purpuras Thrombopéniques, considérations générales et classifications. *J.Pédiatr. Puéricultrice*, 1998, 11, 323-332.

(3) BOELHEN F, KUHNE T, DE MOERLOOSE P. Purpura thrombopénique auto-immun et syndrome des anti-phospholipides. *Hématologie*, 2, 2003, 117-424.

(4) DRACHMAN J.G. Inherited thrombocytopenia: when low platelet count does not mean ITP. *Blood*, 2004, 103, 390-398.

(5) CHONG H., HO S. J. Autoimmune thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 8, 1763-1772.

(6) GRUEL Y. Thrombopénies et thrombopénie induites par l'héparine. *Revue de médecine interne*, 25, 2004, 35-45.

(7) POUPLARD C, MAY MA, LOCHMANN S, AMIRAL J, VISSAC AM, MARCHAND M, GRUEL Y. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin : clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999, 99, 2530-2536.

(8) ELALAMY I. Thrombopénie Induite par l'Héparine. In Hémorragies et Thromboses. Ed. Samama M., Masson, 2004, 331-337.