

PATHOLOGIE DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Pr MRABET

I INTRODUCTION

Les maladies de l'hémostase primaire incluent les thrombopénies, qui sont fréquentes, les thrombopathies, le plus souvent acquises, et la maladie de Willebrand, la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase

Les plaquettes jouent un rôle important dans l'hémostase primaire grâce à leurs protéines membranaires, granules, et différents récepteurs dans l'adhésion l'agrégation et le release permettant la constitution du thrombus blanc. Toute atteinte ou anomalie quantitative ou qualitative des plaquettes va entraîner une anomalie de l'hémostase primaire

II LES THROMBOPENIES

Définition

C'est une baisse du taux des plaquettes $< 150.000 /\text{mm}^3$, elles peuvent être dues soit à un défaut de production centrale, soit à une hyperdestruction périphérique

<p>Les signes cliniques : Ils apparaissent au-dessous de $50.000/\text{mm}^3$, et consiste essentiellement en un purpura, taches cutanées liées aux hémorragies dermiques, ne s'effaçant pas à la vitro pression (le purpura ecchymotique et le purpura pétéchiol sont fortement suggestif de thrombopénie) Si la thrombopénie est $< 20.000/\text{mm}^3$ on risque de voir apparaître des hémorragies des muqueuses (épistaxis et gingivorragies), des hémorragies rétinienes, viscérales, cérébro méningées pouvant être mortelles</p>	<p>Les signes biologiques : * thrombopénie : plaquettes $< 150 \text{ G/L}$ (N : $150-400 \text{ G/l}$) - responsable de saignements si $< 20 \text{ G/L}$ - vérifié sur 2 NFS pour éliminer les fausses thrombopénies * TS : Voir exploration de l'hémostase IVY : > 5 à $8'$ * TS (in vitro) : temps d'occlusion PFA-100 n * Myélogramme : pour rechercher l'origine - centrale : moelle pauvre en mégacaryocytes ou mégacaryocytes bloqués au stade hyalin - périphérique : moelle riche - Ponction hémorragique BOM : myélofibrose</p>	<p>Classification des thrombopénies a) Les thrombopénies artéfactuelle (Causes d'erreurs) b) Les thrombopénies centrales c) Les thrombopénies périphériques d) Les thrombopénies par troubles de répartition</p>
--	---	---

Les étiologies :

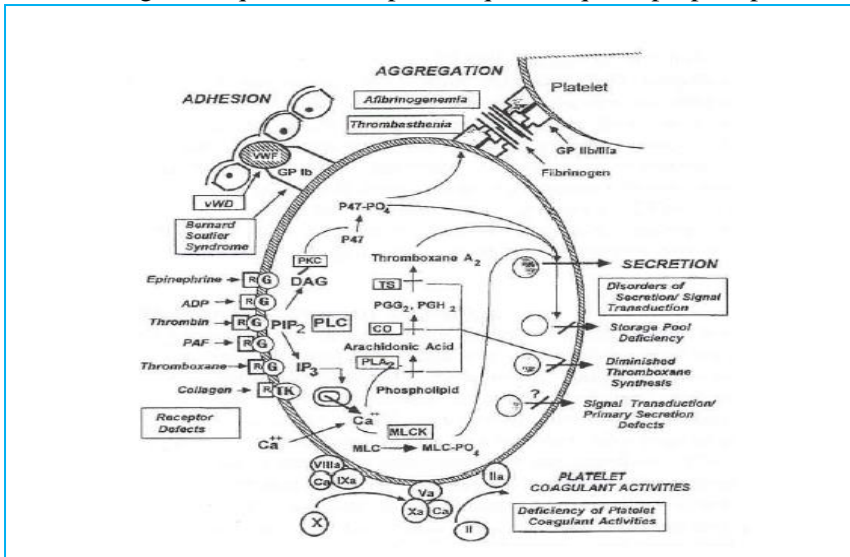
<p>a)- LES THROMBOPÉNIES ARTÉFACTUELLES</p> <ul style="list-style-type: none"> * Thrombopénies induites par l'EDTA * Ac anti plaquettaires actifs en présence d'EDTA (thromboagglutination in vitro) * Satellitisme plaquettaire autour des polynucléaires "satellitisme" * Macroplaquettes 	<p>d) THROMBOPÉNIES PAR TROUBLE DE RÉPARTITION</p> <ul style="list-style-type: none"> * Les thrombopénies des hémorragies massives * Les thrombopénies de "dilution" des transfusions massives de sang conservé * L' hypersplénisme
<p>b) - THROMBOPÉNIES D'ORIGINE CENTRALE</p> <p>Insuffisance médullaire globale :</p> <ul style="list-style-type: none"> * anémie mégaloblastique * aplasie primitive ou toxique, leucémie aiguë, myélodysplasie, leucémie myéloïde, myélome. <p>Atteinte sélective des mégacaryocytes :</p> <ul style="list-style-type: none"> * toxiques : bactrim, phénylbutazone, chlorothiazide.... etc. * alcoolisme aigu * Les infections virales : rubéole, rougeole, oreillons.... etc. <p>Les thrombopénies héréditaires</p> <ul style="list-style-type: none"> * amégacaryocytose avec atrophie radiale, autosomique récessif. * maladie de Wiskott-Aldrich (récessif lié au chromosome x + eczéma) * thrombopathie de Bernard et Soulier (autosomique récessif) * maladie de May- Hegglin (thrombopénie modérée, plaquettes géantes avec des inclusions intra cytoplasmiques dans les polynucléaires : corps de Dohle, mode autosomique dominant) 	<p>c) THROMBOPÉNIES PÉRIPHÉRIQUES</p> <p>Auto-immunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> * idiopathique (PTI) * infectieuses : virus VIH, autres virus * médicamenteuses : quinine, digitoxine, sulfamide <p>Allo-immunes :</p> <ul style="list-style-type: none"> * post transfusionnelles * néo-natales <p>Les thrombopénies médicamenteuses immunoallergiques.</p> <p>La thrombopénie est sévère, sans relation avec la dose administrée, nécessitant l'arrêt de tous les médicaments suspects ; en général réversible sous 7- 10j.</p> <p>Mécanisme le plus fréquent: des complexes ternaires médicaments + glycoprotéine PLT + anticorps IgG : le (Fab)'2 se lie à la fois au médicament et à une GP IIb-IIIa ou GP Ib-IX</p> <p>Plus rarement: le médicament joue le rôle d'haptène (pénicillines), ou bien il se forme des complexes immuns drogue – Ac ou drogue – protéine – Ac qui se fixent ensuite sur le Fc récepteur de la membrane des PLT, entraînant leur élimination rapide</p> <p>Une notion d'exposition récente à certains médicaments ou un traitement prolongé est souvent retrouvée. Une liste plus exhaustive est disponible dans les articles de GEORGE et coll, Ann Intern Med, 1998 ;129 :886-890, et de RIZVI et coll, Ann Intern Med 2001 ;134 :346)</p> <p>→ Il n'est pas toujours facile d'imputer la responsabilité d'un médicament.</p> <p>Médicamenteuse par agrégation plaquettaires : héparine.</p> <p>Coagulopathies de consommation : CIVD</p> <p>Les thrombopénies infectieuses virales: VIH, hépatites B et C , MNI, CMV, rubéole, oreillons, rougeole, parvovirus, varicelle.</p> <p>Les micro-angiopathies diffuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> * syndrome de Moschcowitz (purpura thrombopénique , anémie hémolytique, des atteintes neurologiques et rénales, une fièvre) * syndrome hémolytique urémique chez l'enfant <p>les prothèses valvulaires</p>

III LES THROMBOPATHIES

Définition : les Thrombopathies sont des affections constitutionnelles et héréditaires ou acquises liées à un trouble de la qualité des plaquettes et non pas de la quantité des plaquettes (taux de plaquette est normal mais le TS est allongé)
 En fait thrombopénies et thrombopathies peuvent coexister.

Les signes cliniques :

- * Les thrombopathies acquises sont les plus fréquentes, mais souvent pauci-symptomatique quand elles sont isolées.
- * Les thrombopathies constitutionnelles sont rares.
- * Les accidents hémorragiques sont proches de ceux rencontrés au cours des purpuras thrombopéniques, cependant les hémorragies muqueuses sont plus fréquentes que le purpura pétéchial.



Cette représentation schématisée de la plaquette permet de visualiser les différentes fonctions plaquettaires (adhésion, activation-sécrétion et agrégation) ainsi que les récepteurs (à l'ADP, à l'adrénaline, à la thrombine, PAF, etc.), les glycoprotéines de membrane, le rôle central des phospholipides membranaires (assemblage des facteurs de coagulation et accélération des réactions) ainsi que certaines pathologies

Classification des thrombopathies

a) Classification des thrombopathies constitutionnelles

- * Anomalies des récepteurs de membrane plaquettaires
- * Anomalies des granules plaquettaires
- * Anomalies du gène de la myosine
- * Anomalies des récepteurs au thromboxane A₂
- * Anomalies des récepteurs P₂
- * Anomalies de la voie de transduction du signal
- * Anomalie des phospholipides membranaires : syndrome de Scott
- * Anomalie de la calpaïne

b) Les thrombopathies acquises

- * les thrombopathies acquises médicamenteuses
- * les thrombopathies associées à d'autres maladies

Les étiologies:

a) THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES

<p>La dystrophie thrombocytaire hémorragique de Bernard et Soulier</p> <p>Elle est due à l'absence d'une glycoprotéine (GP Ib), récepteur du facteur Willebrand, nécessaire à l'adhésion plaquettaire aux structures sous-endothéliales. La transmission se fait selon le mode autosomique récessif.</p> <p>La GP Ib (CD42b) interagit avec la GP IX en formant un complexe qui fixe le facteur von Willebrand (vWF) collé au sous endothélium, aboutissant à l'adhésion stable de la PLT. Ce complexe comprend 2 molécules de Ibα, 2 molécules Ibβ, 2 molécules IX, et une molécule V : (Ibα Ibβ / IX)$_2$ V$_1$</p> <p>Il existe environ 25 000 complexes Ib-IX par PLT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le syndrome hémorragique est présent dès la naissance et s'améliore avec l'âge - Les plaquettes sont de grandes tailles lymphocytaires - Le taux des plaquettes est normal ou modérément diminué - Les plaquettes n'agglutinent pas en présence de Ristocétine - Le taux du facteur Willebrand est normal 	<p>La thrombasthénie de Glanzmann ou anomalie de l'agrégation primaire des plaquettes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elle est due à l'absence du complexe glycoprotéine membranaire IIb-IIIa récepteur du fibrinogène et cofacteur principal de l'agrégation des plaquettes entre-elles. - La transmission se fait selon le mode autosomique récessif. - Les hémorragies à type d'épistaxis et d'ecchymoses sont d'intensités variables mais généralement graves dès la naissance - L'agrégation plaquettaire est nulle quel que soit l'inducteur (ADP, adrénaline, collagène) - L'agglutination des plaquettes à la ristocétine est possible - La rétraction du caillot est nulle. <p>Etude de l'agrégation plaquettaire</p>	<p>Les anomalies de la sécrétion plaquettaire</p> <p>-la maladie du pool vide :</p> <p>C'est une maladie isolée ou associée à d'autres anomalies congénitales (le syndrome d'Hermansky-Pudlak + albinisme, le syndrome Wiskott Aldrich diminution d'immunité, syndrome de Chediak Higashi + diminution d'immunité). Il y a une diminution des granules denses (CA, ATP, ADP, sérotonine), Il y a une absence de la deuxième vague d'agrégation.</p> <p>-le syndrome des plaquettes grises:</p> <p>l'apparence grise des plaquettes sur le frottis sanguin est due à une diminution des granules alpha (fibrinogène, facteur Willebrand) associée à une thrombopénie causée par une fibrose médullaire</p> <p>-le syndrome "aspirine like "du à un déficit en cyclooxygénase entraînant une diminution des endoperoxydes précurseurs du thromboxane A2 (pro-agrégant)</p> <p>L'agrégation en présence de collagène est nulle, absence de la deuxième vague en présence d'ADP et d'adrénaline.</p>
--	---	--

b) LES THROMBOPATHIES ACQUISES :

Elles peuvent être associées à d'autres maladies et le plus souvent elles sont dues à des prises médicamenteuses.

<p>Les thrombopathies acquises médicamenteuses</p> <p>De nombreux médicaments inhibent les fonctions plaquettaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Aspirine, inhibe la cyclooxygénase bloque la formation de thromboxane A2 cette action est irréversible et dure 7 à 10 jours * les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une action analogue à celle de l'aspirine * la PENI G à forte dose * la ticlopidine (anti agrégant plaquettaires) 	<p>Les thrombopathies acquises associées à d'autres maladies</p> <ul style="list-style-type: none"> * Le syndrome myéloprolifératifs - L'anomalie est intrinsèque dans : les syndromes myéloprolifératifs, les LLC, les syndromes myélodysplasiques * les dysglobulinémies - L'anomalie est extrinsèque dans : les macroglobulinémies de Waldenstrom, les myélomes (elle est due à immunoglobuline monoclonale qui empêche l'adhésivité, l'agrégation et la sécrétion des plaquettes) * les anémies réfractaires * les insuffisances rénales * les cardiopathies congénitales <p>Quelques chiffres:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 650.000 patients sous aspirine. - 100.000 patients sous Plavix (clopidogrel). - 100.000 patients sous anticoagulants oraux. - 500.000 thrombophiles (mutation du facteur V de Leiden) => très fréquent! - 800 hémophiles.
--	---

Diagnostic différentiel

Avec les anomalies vasculaires

Signes cliniques : * Purpuras pétéchiaux - Ecchymoses - Des hémorragies muqueuses ou viscérales	Les signes biologiques : * Taux et fonctions des plaquettes normaux - Les facteurs de la coagulation sont normaux - La seule anomalie s'est une diminution de la résistance capillaire	Les étiologies : Les infections Les causes immuno-allergiques Les dermatoses avec manifestations hémorragiques Les hyper et les dysglobulinémies Les anomalies de la paroi vasculaire (acquises séniles, constitutionnelle familiale)
---	--	---

Diagnostic différentiel avec la maladie de Willebrand

1- Définition : C'est une affection hémorragique constitutionnelle la plus fréquente, elle est due à un déficit en facteur Willebrand, nécessaire à l'hémostase primaire. la transmission est autosomale et dominante le plus souvent, elle est rarement autosomale récessive.	2-la physiopathologie : L'allongement du TS n'est pas du à une anomalie des plaquettes mais à l'absence d'une protéine plasmatique nécessaire à l'adhésion des plaquettes aux structures sous endothéliales : le facteur Willebrand. La diminution du facteur VIII est due à une diminution du facteur Willebrand, qui ne protège plus le facteur VIII qui est dégradé d'une manière excessive.	3-Les signes cliniques : Les symptômes sont d'autant plus précoces que l'atteinte est grave. Sous forme d'hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ecchymoses, gingivorragies), absence de purpura pétéchial retrouvé dans les thrombopénies ; absence d'hémarthrose, hématome observés chez les hémophiles A. Les hémorragies après extraction dentaire ou opératoire peuvent être révélatrices des formes atténuées.
---	---	---

IV CONCLUSION

Pour faire le diagnostic d'une anomalie de l'hémostase primaire :

- L'Interrogatoire est primordial
- Antécédent personnel et familiaux
- Rechercher la notion de prise de médicament et la notion de pathologie sous jacente
- **Biologie :** FNS, TS, frottis, TP, TCA attention aux fausses thrombopénies

Le traitement reste dépendant de la cause

