

REMERCIEMENTS

En ce moment crucial de nos vies académiques, nous tenons à exprimer notre sincère gratitude envers notre maître, « Pr. Bendahmane Fouad » : Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, dont la guidance et le soutien ont été essentiels tout au long de notre parcours de recherche. Nous sommes reconnaissants pour votre patience infinie, votre expertise et votre dévouement à nous aider à atteindre nos objectifs académiques. Votre mentorat nous a permis de développer non seulement nos compétences dans le domaine d'hématologie mais aussi notre confiance en nous-mêmes en tant que chercheurs. Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance pour votre disponibilité constante pour discuter de nos idées, votre rétroaction constructive qui nous a permis de progresser, et votre inspiration qui a alimenté notre passion pour la recherche.

Nous remercions énormément l'équipe du service d'hématologie Du CHU Tlemcen et du Centre de Lutte Contre le Cancer de Tlemcen, qui ont toujours été à l'écoute et très disponible tout au long de la période du stage

À nos chers amis et à nos familles, votre soutien indéfectible tout au long de ce parcours d'études a été inestimable. Vos encouragements, votre compréhension et votre amour nous ont portés à travers les défis et les moments de doute. Votre présence à nos côtés a rendu cette expérience encore plus significative et mémorable Avec une immense gratitude

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	I
Table des matières.....	II
Liste des abréviations.....	V
Liste des figures.....	VII
Liste des tableaux.....	VIII
INTRODUCTION.....	1
1. Définition du purpura :.....	2
2. La thrombopénie.....	2
2.1. Définition.....	3
3. Problématique.....	4
CHAPITRE I : ÉTUDE CLINIQUE BIOLOGIQUE ET ÉTIOLOGIQUES.....	5
1. Rappel sur l'hémostase et explorations :.....	6
2. Hémostase Primaire :.....	6
2.1. Les acteurs de l'Hémostase primaire:.....	6
2.1.1. Le vaisseau sanguin figure (N°01).....	6
2.1.2. Structure des plaquettes : (figure N°2).....	7
2.1.3. Le déroulement de l'hémostase primaire (figure N°3):.....	8
3. Coagulation plasmatique :.....	9
3.1. Les protéines plasmatiques de la coagulation (tableau N°1):.....	9
3.2. Facteurs dont les numéros correspondent à la chronologie de leurs découvertes.....	9
3.3. Déroulement du processus de coagulation :.....	10
3.4. Deux théories de la cascade de coagulation :.....	10
3.4.1. Théorie classique :(figure N°4).....	10
3.4.2. Conception actuelle de la coagulation in vivo :(figure N°5).....	10
3.4.3. Les inhibiteurs de la coagulation (figure N°6).....	11
3.4.4. La fibrinolyse : (figure N°7).....	11
3.4.5. Le système activateur :.....	11
3.5. Les systèmes inhibiteurs :.....	11
4. Exploration de l'hémostase :.....	12
4.1. Hémostase primaire:.....	12
4.2. Coagulation plasmatique:.....	12
4.2.1. Tests « globaux » : de 1 ^{ère} intention :.....	12

Table des matières

4.2.2. Tests « spécifiques » : de 2 ^{ème} intention :	13
4.3. Fibrinolyse :	13
4.4. Bilan de Thrombose :	13
5. Clinique et explorations	15
5.1. Purpura de façon globale	15
5.2. Manifestations cliniques associées à la thrombopénie.....	17
6. Confirmer le diagnostic :	18
6.1. Éliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA :	18
6.2. L'intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie	18
CHAPITRE II : PURPURA THROMBOPENIQUE SECONDAIRE.....	22
1. Purpuras hématologiques :.....	23
1.1. Diminution périphérique :	23
1.1.1. L'hyperconsommation :	23
1.1.2. Répartition (séquestration) :	28
1.1.3. Hyper destruction :	29
1.2. Thrombopénie d'origine centrale.....	32
1.2.1. L'envahissement médullaire :	34
1.2.2. Métastases osseuses	47
1.2.3. Thrombopénie post chimiothérapie	48
1.2.4. Carence vitaminique	48
1.2.5. Insuffisance médullaire constitutionnelle	50
1.3. Cause thrombotique	50
1.3.1. Acquise :	51
1.3.2. Constitutionnelle :	57
1.3.3. Défaut d'agrégation plaquettaire = Thrombasthénie de Glanzmann.....	60
2. Cause vasculaire :.....	61
2.1. Purpuras vasculaires sans altération de la paroi vasculaire	61
2.2. Le purpura de Bateman	62
2.3. Purpuras pigmentés chroniques	62
2.4. Purpuras nécrotiques ou thrombotiques	63
2.5. Vascularites	64
Partie Pratique.....	66
1. Introduction :	67
2. Matériel et méthode :	67

Table des matières

2.1. Population d'étude :	67
2.1.1. Critères d'inclusion :	67
2.1.2. Critères de non inclusion :	67
2.2. BILANS DIAGNOSTIQUES :	68
2.2.1. Examen clinique :	68
2.3. Bilan biologique :	68
3. Résultats	69
3.1. Étude descriptive	69
3.1.1. Répartition selon le sexe :	69
3.1.2. Répartition selon les tranches d'âges	70
3.1.3. Répartition selon les comorbidités	71
3.1.4. Répartition selon services	72
3.1.5. Répartition selon le traitement utilisée :	73
3.2. Étude analytique :	73
3.2.1. Caractéristiques cliniques :	73
4. Les causes suspectées :	75
4.1. Les causes médullaires (centrale):	76
4.1.1. L'âge :	77
4.1.2. Le sexe :	77
4.1.3. Comorbidités :	78
4.2. Causes infectieuses	79
4.2.1. L'âge :	79
4.2.2. Comorbidité :	79
4.2.3. Le sexe	80
4.3. Cause immunologique :	80
4.4. Cause iatrogène :	81
4.5. Autres :	81
5. Discussion	82
Références bibliographiques	83

Liste des abréviations

- ACC : anti corps circulant
- ADP : ADENOPATHIE
- ADP : adénosine diphosphate
- ALP : acide lysophosphatidique
- AMPc : adénosine mono phosphate cyclique
- ARA : II antagonistes de l'angiotensine II
- ATCD : antécédents
- ATP : adénosine triphosphate
- BB : bêtabloquant
- CIVD : La coagulation intravasculaire disséminée
- DBT : diabète
- EDTA : éthylène diamine tétra-acétique
- FR : facteur
- HTA : hypertension artérielle
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IRC : insuffisance rénale chronique
- MGUS : les gammopathies monoclonales de signification indéterminée
- MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- MM : myélome multiple
- NP : numération plaquettaire
- PAF : platelet activating factor
- PAI-1 : plasminogène activator inhibitor de type I
- PC : produit de contraste
- PFA : platelet fonctionAnalyzer
- PG : prostaglandine
- PGHS : prostaglandine H synthétase
- PI-3 kinase : phosphatidyl inositol-3 kinase
- PKC : protéine kinase C
- POEMS : polyneuropathies, organomégalies, endocrinopathy, monoclonal gammopathies, skin changes
- PR : polyarthrite rhumatoïde
- RAO : rétrécissement aortique

Liste des abréviations

- RAS : rien a signaler
- TBC : tuberculose
- TM : la thrombomoduline
- TRT : traitement
- TS : temps de saignement
- TSP : thrombospondine
- TVP : thrombose veineuse périphérique
- TXA2 : thromboxane A2
- TXB2 : thromboxane B2
- VPM : volume plaquettaire moyen
- VWF : Facteur de von Willebrand
- VWF : facteur von Willebrande

Liste des figures

Figure 1 : Structure du vaisseau sanguin.....	13
Figure 2 :Structure de la plaquette	13
Figure 3 :Déroulement de l'hémostase primaire	14
Figure 4 : Théorie classique de la coagulation	14
Figure 5:Conception actuelle de la coagulation	14
Figure 6 : Inhibiteurs physiologique de la coagulation	14
Figure 7:Système fibrinolytique.....	15
Figure 8 : Purpuras fébriles d'origine bactérienne	16
Figure 9 : Purpura rhumatoïde	16
Figure 10 : Purpura rhumatoïde	17
Figure 11 : Purpura de Bateman.....	61
Figure 12 : Capillarite purpurique.....	63
Figure 13 : Vasculite leucocytoclasique.....	64
Figure 14 : Les principales étiologies des vasculites leucocytoclasiques cutanées.	65
Figure 15 : Secteur représentant répartition des patients selon le sexe	69
Figure 16 : Répartition des patients selon l'âge	70
Figure 17 : Répartition des patients selon leurs comorbidités.....	71
Figure 18 : Secteur montrant la répartition des patients selon les services du CHU	72
Figure 19 : Secteur montrant le pourcentage des patients qui ont présentés un syndrome hémorragique ou non.....	73
Figure 20 : Répartition des patients selon les lésions dermatologiques présentées	74
Figure 21 : Secteurs montrant les causes suspectes du purpura thrombopénique.....	75
Figure 22 : Répartition des patients ayant une cause centrale selon les tranches d'âge	77
Figure 23 : Secteur montrant la répartition des cas selon le sexe	78
Figure 24 : Répartition des cas selon leurs comorbidités.....	78
Figure 25 : Secteur montrant la répartition des cas ayant une cause infectieuse selon le sexe	80

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs de coagulation	10
Tableau 2 : Un tableau montrant les anomalies moléculaire et fonctionnelle	58
Tableau 3 : Répartition des patients selon le sexe.....	69
Tableau 4: Répartition des patients selon l'âge.....	70
Tableau 5: Répartition des cas selon leurs comorbidités	71
Tableau 6 : Répartition des patients selon la spécialité médicale (service)	72
Tableau 7 : Répartitions des patients selon la cause probable	75
Tableau 8 : répartition des patients avec une cause centrale selon l'âge le sexe et les comorbidités	76
Tableau 9: répartition des cas selon l'âge	77
Tableau 10: Répartition des cas de cause centrale selon leurs comorbidités	78
Tableau 11 : Répartition des cas de cause infectieuse selon l'Age le sexe et les.....	79
Tableau 12 : Répartition des cas selon la tranche d'âge	79
Tableau 13 : Répartition des cas ayant une cause immunologique selon le sexe, l'âge et les causes immunologiques.....	80
Tableau 14 : Répartition des patients ayant une cause iatrogène selon le sexe L'âge et les comorbidités	81
Tableau 15: répartition des patients ayant une cause iatrogène selon L'âge et le sexe.....	81

INTRODUCTION

1. Définition du purpura :

Le mot « purpura » fait penser à « pourpre » et pour cause : il s'agit d'une tache couleur rouge foncé, qui apparaît lorsque du sang sort des vaisseaux et stagne sous la peau. En langage médical, on parle d'une « extravasation de sang dans le derme ».

Cette lésion élémentaire rouge est facile à reconnaître car elle ne s'efface pas à la vitropression. Le diagnostic étiologique est l'étape capitale puisque le purpura correspond à un grand nombre de causes de physiopathologie différentes. Toute tache rouge pourpre ne s'effaçant pas à la vitropression fait évoquer le diagnostic. L'aspect le plus classique est pétéchial (éléments ponctiformes et lenticulaires) ; ailleurs l'aspect est ecchymotique (larges nappes bleu violacé) ou plus rarement en vibices (traînées linéaires). Quel que soit le type, le purpura prédomine sur les membres inférieurs et les régions déclives et évolue volontiers par poussées. Ces éléments prennent les teintes évolutives de la biligénèse. Des lésions d'âge différent peuvent coexister. Il disparaît sans séquelle ou au prix d'une dyschromie brunâtre en cas de récurrence itérative ou de cicatrice blanchâtre lorsqu'il est nécrotique. Le purpura ne doit pas être confondu avec :

- Les érythèmes, les angiomes ou les télangiectasies qui s'effacent à la vitropression ;
- La maladie de Kaposi où les lésions violacées ou brunâtres sont en règle nodulaires et volontiers associées sur les membres inférieurs à un œdème dur.

2. La thrombopénie

La numération formule sanguine est un examen biologique fréquemment prescrit, à la fois en milieu hospitalier et en pratique médicale générale. Son objectif principal est de détecter les différentes anomalies, en mettant spécifiquement l'accent sur les troubles associés aux plaquettes sanguines. Dans cet article, nous examinerons les démarches diagnostiques et les mesures à prendre pour exploiter ces anomalies.

2.1.Définition

La thrombocytopénie est une condition caractérisée par une diminution du nombre des plaquettes (thrombocytes) dans le sang, ce qui accroît le risque de saignement. Cette diminution peut être due à une production insuffisante des plaquettes par la moelle osseuse ou à une destruction excessive des plaquettes, qui peut se produire dans une rate hypertrophiée.

Les symptômes de la thrombocytopénie se manifestent principalement par des saignements cutanés et des ecchymoses (bleus) qui peuvent survenir facilement, même suite à des blessures mineures. Les médecins posent le diagnostic en effectuant des examens sanguins pour évaluer le nombre de plaquettes et en identifiant la cause sous-jacente de la thrombocytopénie.

En cas de thrombocytopénie sévère, où le nombre de plaquettes est très bas, un traitement peut être nécessaire. Les options de traitement peuvent inclure une transfusion de plaquettes pour augmenter rapidement leur nombre, l'utilisation de corticostéroïdes tels que la prednisone pour diminuer la destruction des plaquettes, des médicaments pour stimuler la production de plaquettes dans la moelle osseuse, ou même le retrait chirurgical de la rate hypertrophiée si elle est impliquée dans la destruction excessive des plaquettes.

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans la coagulation sanguine, et un nombre adéquat est crucial pour prévenir des saignements excessifs.

- Le sang contient généralement entre 140 000 et 440 000 plaquettes par microlitre (140 à 440 × 10⁹ par litre). Lorsque la numération plaquettaire descend au-dessous de 50 000 plaquettes par microlitre de sang (50 × 10⁹ par litre), une hémorragie peut survenir même suite à des traumatismes relativement modérés. Toutefois, le risque de saignement le plus grave ne survient généralement que lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 10 000 à 20 000 plaquettes par microlitre de sang (10 à 20 × 10⁹ par litre). Avec des nombres aussi faibles, un saignement peut se produire même en l'absence de lésions reconnues.

3. Problématique

Le purpura thrombopénique secondaire, une maladie souvent méconnue et négligée dans le domaine hospitalier. Dans cette étude approfondie, nous allons explorer les multiples causes de cette maladie, telles que les infections virales, les réactions médicamenteuses, les maladies auto-immunes et les troubles hématologiques. Ces facteurs peuvent perturber l'équilibre du système immunitaire et entraîner une destruction anormale des plaquettes sanguines, conduisant ainsi à des saignements sévères et des complications potentiellement mortelles. En raison du manque de sensibilisation et de connaissances, le purpura thrombopénique secondaire est souvent sous-diagnostiquée et mal prise en charge dans les hôpitaux. Cela peut entraîner des retards dans le traitement et des conséquences graves pour les patients.

Notre objectif principal est de mettre en lumière les causes secondaires souvent méconnues du purpura thrombopénique secondaire, afin d'améliorer la compréhension de cette maladie complexe et de faciliter son traitement.

En identifiant et en comprenant les mécanismes sous-jacents, nous pouvons développer des protocoles de diagnostic et de traitement plus précis et efficaces. Cela permettra d'assurer une prise en charge adéquate et personnalisée pour les patients en ciblant spécifiquement les causes responsables du purpura thrombopénique secondaire.

En améliorant les connaissances et la sensibilisation dans le domaine médical, nous pourrons mieux répondre aux besoins des patients et minimiser les complications associées à cette maladie.

**CHAPITRE I : ÉTUDE CLINIQUE
BIOLOGIQUE ET ÉTIOLOGIQUES**

1. Rappel sur l'hémostase et explorations :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang fluide à l'intérieur des vaisseaux. Le processus d'hémostase, qui vise donc à arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses se déroule classiquement en trois temps :

- **L'hémostase primaire** ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire)
- **La coagulation** consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge)
- **La fibrinolyse**, processus limitant permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase

2. Hémostase Primaire :

2.1. Les acteurs de l'Hémostase primaire:

2.1.1. Le vaisseau sanguin figure (N°01)

- **Constitution** :
 - **L'Intima** : elle comprend les protéines adhésives pour les plaquettes (collagène, microfibrilles, laminine).
 - **La Media et l'adventice** : soutien mécanique du vaisseau et responsable de la vasoconstriction.

2.1.1.1. Vaisseau sain = thermorésistant :

1. Protection de l'activation des plaquettes.
2. Régulation négative de la coagulation.
3. Synthèse des protéines du système fibrinolytique

Cela est possible grâce aux fonctions de l'endothélium :

1. Synthèse de PGI₂ (prostacycline) = antiagrégant puissant.
2. Synthèse de facteurs de coagulation et d'inhibiteurs de la coagulation.
3. Empêche le contact entre le facteur tissulaire et le sang.
4. Empêche le contact entre le collagène sous endothélial et les plaquettes.

2.1.1.2. Propriétés de la cellule endothéliale :

1. Vasodilatatrice : production de EDRF, NO et PGI₂.
2. Anti-agrégants : Prostaglandine PGI₂.
3. Anticoagulante : via thrombomoduline (récepteur de la thrombine) et production de TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire) et Héparane-sulfates.
4. Fibrinolytique : production de t-PA (activateur).
5. Activatrice de l'hémostase : (en cas de lésion endothéliale) : vWF-Ag, PAI-1 et facteur tissulaire, situés dans le sous-endothélium.
6. Production de facteurs de croissance : PDGF (Platelet-Derived Growth factor), VGF (Vascular Growth factor) FGF (Fibroblaste Growth Factor).
7. Vasoconstrictrice : sécrétion de rénine, inactivation de bradykinine vasodilatatrice.

2.1.1.3. Plaquettes sanguines :

- Les plus petits éléments du sang circulant (dia : 2 à 5 µm), disques biconcaves, anucléés.
- Durée de vie = 10 jours.
- Production médullaire par fragmentation des mégacaryocytes.
- Distribution : 2/3 libères, 1/3 pool splénique.
- Concentration : 150 à 400 x 10⁶/ml.
- Facteur de croissance et de maturation : thrombopoïétine, synthétisée par le foie.
- Plaquettes activées = riches en pseudopodes => favorisation des interactions.

2.1.2. Structure des plaquettes : (figure N°2)

- Membrane phospholipidique : indispensable pour la coagulation sanguine.
- Granules intracytoplasmiques:
 1. Granules α : Elles apportent ce qui est nécessaire pour colmater la brèche du facteur de Von-Willebrand, fibrinogène, facteur V, B-thromboglobuline.
 2. Granules denses : Calcium : indispensable pour former le caillot
ADP et ATP : médiateurs stimulants les plaquettes voisines.
- Glycoprotéine Ib-IX-V, capable de se fixer au facteur de Von-Willebrand.
- Glycoprotéine IIb-IIIa, capable de se fixer au fibrinogène.
- Glycoprotéine Ia-IIa, capable de se fixer au collagène sous-endothélial.

2.1.2.1. Facteur de Von-Willebrand:

- Polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15 x 10⁶ Daltons).
- Synthétisé par les cellules endothéliales et mégacaryocytes (granule α), permet l'adhésion plaquettaire en se liant à la GPIb-IX-V.
- Liaison interplaquettaire ou agrégation plaquettaire.
- Cofacteur au facteur VIII, ce qui protège le facteur VIII de la protéolyse précoce.

2.1.2.2. Le fibrinogène :

- Cette molécule est un dimère.
- Chaque monomère est composé de trois chaînes (α , β , γ).
- Substrat soluble.
- Synthèse hépatique.
- Présent dans les granules α des plaquettes et dans le plasma (2 à 4 g/l).
- Permet l'agrégation des plaquettes entre elles (via GPIIb/IIIa).
- Transformation en fibrine insoluble par la thrombine \Rightarrow arrêt de saignement.

2.1.3. Le déroulement de l'hémostase primaire (figure N°3):

2.1.3.1. Vasoconstriction réflexe :

Plus la brèche vasculaire est importante, plus la vasoconstriction réflexe sera forte.

- **Rôles :**
 - Diminution de la perte sanguine.
 - Ralentissement du flux sanguin.
 - Favorise les interactions plaquettes/sous endothélium.

2.1.3.2. Adhésion des plaquettes au sous endothélium:

- Via : facteur de Von-Willebrand sous-endothélial et la GPIb/IX-V.
- Directement par la GPIIb/IIIa.

2.1.3.3. Activation des plaquettes via liaison du vWF à GP Ib-IX-V :

- Changement de forme et étalement (grâce au cytosquelette) via émission de pseudopodes.
- Élévation du Ca⁺⁺ intracytoplasmique qui entraîne le relargage du contenu des granules (denses et α) \Rightarrow recrutement d'autres plaquettes et induction de leurs agrégations et l'activation du GPIIb/IIIa.

- Synthèse de Thromboxane A2 et « flip-flop » = activité pro-coagulante des plaquettes

:Phospholipides membranaires → **Phospholipase** → Acide arachidonique → **COX2** → Endoperoxydes → **Prostacycline synthétase** → Thromboxane A2 (agent pro-agrégant et vaso-constricteur). Réarrangement des PL membranaires des plaquettes : les phospholipides chargés négativement sont exposés à la surface, ce qui permet la fixation des facteurs de la coagulation et facilite leurs interactions.

2.1.3.4. Agrégation des plaquettes :

- Le fibrinogène permet de former des ponts entre les plaquettes en se fixant de part et d'autre à des GPIIb/IIIa.

3. Coagulation plasmatique :

Le thrombus plaquettaire est fragile. Il doit donc être consolidé et former le thrombus rouge résultant du processus de la coagulation.

3.1. Les protéines plasmatiques de la coagulation (tableau N°1):

- Facteur tissulaire (FT) Facteur déclenchant.
 - ✓ Protéine membranaire présente dans les fibroblastes de la paroi des vaisseaux
 - ✓ Exprimé par la cellule endothéliale lésée ou activée, et par le monocyte stimulé.
 - ✓ Exprimé par certaines cellules cancéreuses => thrombose par néoplasie.

3.2. Facteurs dont les numéros correspondent à la chronologie de leur découverte.

- Proenzymes ou Zymogènes : Facteurs XII, XI, VII, IX, X, II (prothrombine), XIII.
- Pro-cofacteurs d'enzymes : Facteurs V et VIII.
- Substrat final : Fibrinogène et fibrine.

Leur synthèse est d'origine hépatique.

Les hépatocytes produisent toutes les protéines de la coagulation.

- Les facteurs Vitamine K-dépendants : facteurs II, VII, IX et X et 2 inhibiteurs physiologiques : Protéine C et protéine S.

Tableau 1 : Les facteurs de coagulation

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux mini Nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant < 5 % dans sérum	3-4 jours	40 %
Facteur V	Proaccélérine	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

3.3. Déroulement du processus de coagulation :

- La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques. L'enzyme qui permet de transformer le fibrinogène en fibrine est la **thrombine**. Il comprend une série d'activations enzymatiques en cascade qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires de certaines cellules (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes).

3.4. Deux théories de la cascade de coagulation :

- Théorie classique (voie intrinsèque et extrinsèque) : permet l'interprétation des tests de coagulation in vitro : (TCA, INR, Tps de thrombine).
- Théorie révisée (voie unique) : reflète davantage ce qui se passe in vivo.

3.4.1. Théorie classique : (figure N°4)

Il y a deux façons d'activer la coagulation :

- Voie intrinsèque : coagulation spontanée en mettant les sang dans le tube Collecteur.
- Voie extrinsèque : coagulation suite à l'ajout de facteurs tissulaires (brèche vasculaire).

3.4.2. Conception actuelle de la coagulation in vivo : (figure N°5)

A. Phase d'initiation :

- Le facteur tissulaire (FT) est exposé et se lie au FVIIa ou FVII, qui est ensuite activé en FVIIa.
- Le complexe entre le FT et le FVIIa active le FIX et le FX.
- Le FXa se lie au FV sur la surface cellulaire.

B. Phase d'amplification :

- Le complexe FXa/FVa transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine.
- La faible quantité de thrombine générée active localement les FVIII, FV, FXI et les plaquettes.
- Les plaquettes activées fixent les FVa, FVIIIa et FIXa.

C. Phase de propagation :

- Le complexe FVIIIa/FIXa active le FXa à la surface des plaquettes activées.
- Le FXa, en association au FVa, transforme de importantes quantités de prothrombine en thrombine, engendrant ainsi un "pic de thrombine".
- Le "pic de thrombine" provoque la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine stable.

3.4.3. Les inhibiteurs de la coagulation (figure N°6)

- TFPI = inhibiteur du complexe : FT-VIIa.
- Antithrombine : inhibiteur des facteurs IIa, IXa et Xa. (Activité augmentée par l'héparine)
- Protéine C et S : inhibiteurs des facteurs Va et VIIIa.
- Protéine S = cofacteur de la PCA.

3.4.4. La fibrinolyse : (figure N°7)

Rôle = Assurer physiologiquement la disparition du caillot de fibrine

3.4.5. Le système activateur :

- Plasmine : l'élément central de cette phase de l'hémostase dérive du plasminogène (précurseur inactif synthétisé par le foie)
- Activateur tissulaire du plasminogène : t-PA synthétisé et libéré par les cellules endothéliales.
- Urokinase : sécrétée par les cellules rénales.

La plasmine va dégrader le caillot de fibrine en produits de dégradation de la fibrine PDF.

3.5. Les systèmes inhibiteurs :

- Les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène : PAI1, d'origine endothéliale et

PAI2 d'origine placentaire.

- Les anti-plasmines: principalement α_2 anti-plasmines d'origine hépatique.

4. Exploration de l'hémostase :

- L'étape pré-analytique est très importante où les conditions du prélèvement doivent être optimales.

4.1. Hémostase primaire:

- Taux de plaquettes : l'hémogramme permet de quantifier le nombre de plaquettes (150000 et $400000/\text{mm}^3$) et le frottis de sang permet de décrire la morphologie des plaquettes.
- Temps de saignement:
 - ✓ Méthode de IVY: IVY incision +++: normale entre 4 et 8 min.
 - ✓ PFA (Platelet Function Analyzer) : mesure in-vitro et dans des conditions standardisées, le temps d'occlusion par les plaquettes d'un trou pratiqué dans une membrane mimant les sous-endothélium.
- Dosage du facteur Willebrand: antigène vWF-A et activité cofacteur de l'aristocétine (RCO-Fvw) (normal $\geq 50\%$)
- Dosage du fibrinogène: 2-4 g/l
- Étude des fonctions plaquettaires : étude de l'agrégation plaquettaire in vitro (ADP, Collagène, ristocétine, acide arachidonique, épinéphrine)
- Cytométrie en flux : à la recherche d'une anomalie des glycoprotéines membranaires dans les thrombopathies.

4.2. Coagulation plasmatique:

4.2.1. Tests « globaux » : de 1^{ère} intention :

- **TCA** : Temps de Céphaline avec Activateur : le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté en présence de Calcium, explore la voie endogène de la coagulation, (anormale si temps malade - temps témoin > 10 seconde).
- **TQ** : temps de Quick : temps de coagulation d'un plasma déplaqueté en présence de Calcium et de facteur tissulaire, explore la voie exogène de la coagulation (anormale si temps malade - temps témoin > 2 seconde).
- **Taux de Prothrombine**: traduction en pourcentage du TQ (70-100%).
- **Fibrinogène**: taux normal entre 2 et 4 g/l

4.2.2. Tests « spécifiques » : de 2^{ème} intention :

- Dosages des Facteurs de la coagulation : taux normal : 80 à 100%.

4.3. Fibrinolyse :

- Temps de lyse des eu-globulines (TLE ou test de Von Kaulla) : Cet examen de base permet de dépister les fibrinolyse excessives : on forme un caillot d'eu-globulines. Celui-ci se lyse spontanément en 90 mn. Un raccourcissement important (une demi-heure voire un quart d'heure du temps de lyse des eu-globulines) témoigne d'une hyperfibrinolyse
- Dosage du plasminogène sanguin.
- Produits de dégradation du fibrinogène (PDF) et D-Dimères.

4.4. Bilan de Thrombose :

Le bilan de thrombophilie comprend :

- Les dosages de certains inhibiteurs physiologiques de la coagulation (**antithrombine III, Protéine C, protéine S**)
- La recherche de mutations thrombogènes fréquentes dans la population (1 à 4 % des sujets) telle que le facteur **V Leiden** (résistance à la protéine C activée).

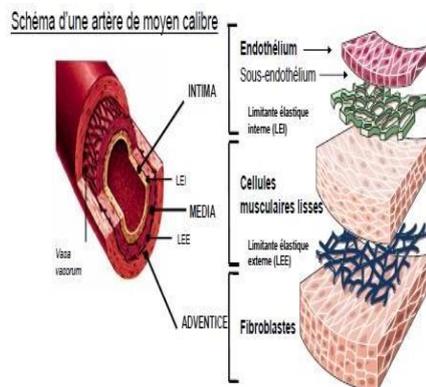


Figure 1 : structure du vaisseau sanguin

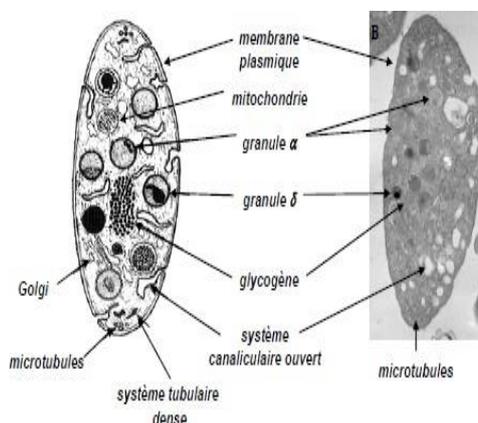


Figure 2 : structure de la plaquette

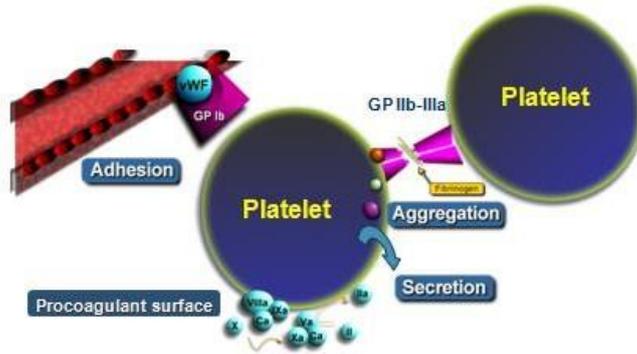


Figure 3: déroulement de l'hémostase primaire

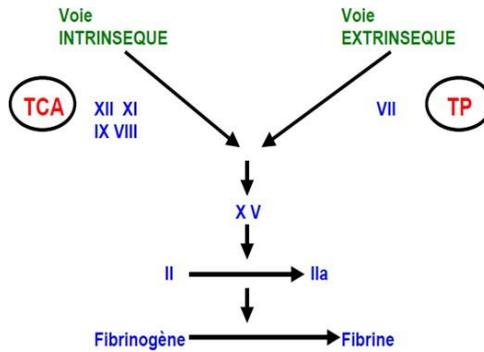


Figure 4 : théorie classique de la coagulation

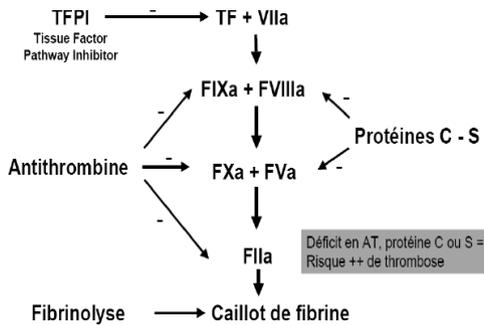


Figure 5: Conception actuelle de la coagulation

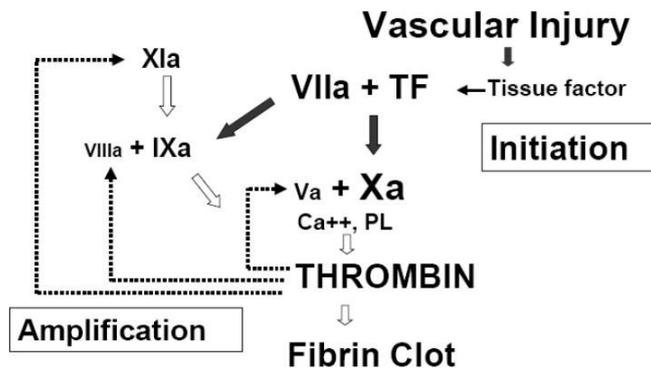


Figure 6 : inhibiteurs physiologiques de la coagulation

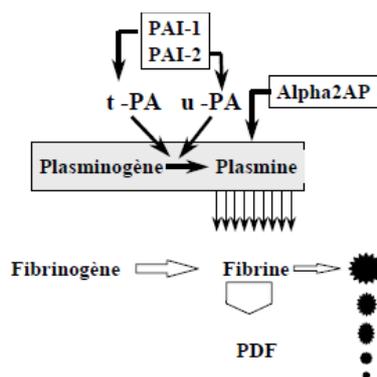


Figure 7: système fibrinolytique

5. Clinique et explorations

5.1. Purpura de façon globale

Le purpura traduit une extravasation des hématies au sein du derme. L'aspect du purpura est un élément d'orientation diagnostique : purpura pétéchial ou ecchymotique, purpura infiltré, purpura nécrotique. Les purpuras thrombopéniques sont fréquents et se manifestent par un purpura pétéchial ou ecchymotique. Les thrombopénies périphériques (myélogramme normal) relèvent de causes infectieuses (virales ou bactériennes), médicamenteuses, auto-immunes, ou sont idiopathiques (purpura thrombopénique idiopathique). Elles peuvent s'intégrer dans des tableaux graves de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de purpura fulminant. Les purpuras thrombopéniques d'origine médullaire, par insuffisance de production, relèvent de diverses causes, constitutionnelles ou acquises. Les purpuras thrombopathiques sont plus rares.

Une fragilité vasculaire peut entraîner un purpura ecchymotique au moindre traumatisme (purpura de Bateman de la peau sénescence, scorbut, corticothérapie au long cours). Les purpuras nécrotiques, associés généralement à une livedo inflammatoire et à des nécroses cutanées, doivent faire rechercher une pathologie thrombotique (thromboses d'origine plaquettaire, intolérance à l'héparine, syndromes myéloprolifératifs, pathologies thrombophilies, thrombine d'origine infectieuse) ou embolique (embolies graisseuses, de cristaux de cholestérol, myxome). Les purpuras infiltrés doivent faire pratiquer une biopsie cutanée à la recherche d'une vascularite. Les purpuras pigmentés constituent des entités anatomocliniques individualisées, d'évolution bénigne mais chronique, et d'étiologie indéterminée.

Certaines dermatoses peuvent comporter dans leur expression, une composante purpurique (urticaire, toxidermies, érysipèle, para psoriasis).

Chapitre I : étude clinique biologique et étiologiques

Certains tableaux s'individualisent enfin par leurs topographie (purpura papuleux en gants et chaussettes) ou par leurs contexte (syndrome de Gardner et Diamond).

Les formes de l'enfant comportent des entités individualisées : purpura fulminans néonatal (traduisant un déficit en protéine S ou en protéine C), purpura rhumatoïde, œdème aigu hémorragique du nourrisson.



Figure 8 :Purpuras fébriles d'origine bactérienne



Figure 9 :Purpura rhumatoïde



Figure 10 :Purpura rhumatoïde

5.2. Manifestations cliniques associées à la thrombopénie

Les manifestations cliniques de la thrombopénie se manifestent généralement lorsque le nombre de plaquettes descend en dessous de 50 000 par microlitre (50,000/ μ l).

Le symptôme le plus fréquent est un purpura, qui se présente sous la forme des taches pourpres d'hémorragies, non effaçables par la pression. Le purpura peut se manifester sous différentes formes, telles que pétéchial (macules punctiformes), ecchymotique (épanchement plus important, de couleur bleue), en traînées (vibices), nodulaire (infiltré au toucher) et/ou nécrotique. La combinaison d'un purpura pétéchial dispersé avec un purpura ecchymotique ou en traînées est hautement suggestive d'une thrombopénie.

Lorsque la thrombopénie devient sévère (moins de 20 000/ μ l), le risque de saignements muqueux (comme l'épistaxis et les gingivorragies), de ménorragies, d'hémorragies rétinienne et viscérales (comme les hématuries et les hémorragies digestives) augmente l'hémorragie cérébro-méningée qui représente le principal danger des insuffisances plaquettaires sévères, car elle peut entraîner une issue fatale rapidement. L'observation du fond d'œil (reflétant la circulation cérébrale) permet d'évaluer la gravité du syndrome hémorragique.

Le risque de saignement, pour un taux de plaquettes équivalent, est plus élevé dans les thrombopénies centrales que dans les périphériques.

Des signes de gravité nécessitant une hospitalisation et un traitement d'urgence comprennent :

- Une thrombopénie profonde (moins de 20 000/ mm^3).
- Des hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies.

- Des bulles hémorragiques buccales.
- Des hémorragies rétiniennes (fond d'œil), pouvant être annonciatrices d'hémorragies cérébro-méningées.
- Traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (attention aux AINS).
- Facteur anatomique de saignement (pathologie potentiellement hémorragique).

6. Confirmer le diagnostic :

6.1.Éliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA :

- Elle doit être recherchée systématiquement devant une thrombopénie de découverte fortuite, chez un sujet n'ayant aucun antécédent hémorragique
- Refaire la numération plaquettaire sur un tube citraté et/ou
- Faire un frottis de sang périphérique

NB : Une thrombopénie (< 150 giga/l), même profonde, sans purpura, peut être un résultat faux lié à l'agglutination des plaquettes en présence de l'EDTA du tube à numération. En l'absence des signes cliniques, il faut donc :

- Vérifier la cohérence du chiffre des plaquettes sur le frottis (en regardant notamment s'il y a des amas).
- Contrôler la numération sur citraté (voire au bout du doigt en micro méthode)

6.2.L'intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie

Le myélogramme est un examen scientifique essentiel et simple pour explorer les cas de thrombopénie. Il permet de déterminer si la cause de la thrombopénie réside dans la moelle osseuse elle-même (origine centrale) ou en dehors de celle-ci (origine périphérique).

- **Origine centrale** : Lorsque le myélogramme révèle une absence ou une anomalie des mégacaryocytes (cellules à partir desquelles les plaquettes sont produites) ou la présence des cellules anormales dans la moelle osseuse, cela indique que la thrombopénie peut être due à un problème dans la moelle osseuse elle-même.
- **Origine périphérique** : Si le myélogramme montre une moelle osseuse riche en mégacaryocytes normaux et qu'il n'y a pas des cellules anormales détectées, cela pourrait suggérer que la thrombopénie pourrait avoir une origine en dehors de la moelle osseuse, éventuellement causée par des facteurs qui utilisent la survie ou la fonction des plaquettes après leurs production.

➤ **Éliminer une situation d'urgence qui n'est pas un PTI**

Mettre fin à une situation d'urgence qui ne correspond pas à un Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI) :

Le purpura fulminant : est caractérisé par un purpura hyperthermique étendu qui se développe en quelques heures, et il est considéré comme tel jusqu'à ce que son contraire soit prouvé. Il se manifeste sous la forme d'un purpura nécrotique étendu accompagné de signes de sepsis sévère. Dans le cadre des urgences hématologiques, il est également important de prendre en considération les pathologies suivantes :

- 1. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** : Elle se manifeste dans les cas de sepsis sévères, des leucémies aiguës myéloblastiques et des cancers métastasés. Le diagnostic est établi par la consommation des facteurs de coagulation, entraînant une baisse du taux de prothrombine (TP) et de fibrinogène ainsi qu'un allongement du temps de céphaline activé (TCA).
- 2. 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 (Hémolyse, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) avec accouchement en urgence.

➤ **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 aux chiffres 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 anti phospholipides 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 aggraverait 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. 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.

➤ 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

**CHAPITRE II : PURPURA
THROMBOPENIQUE SECONDAIRE**

1. Purpuras hématologiques :

1.1. Diminution périphérique :

Divers mécanismes peuvent être en cause dans la diminution du nombre des plaquettes, parfois même la chute du taux des facteurs de coagulation peut être à l'origine des lésions purpuriques, parmi ces mécanismes on y compte :

1.1.1. L'hyperconsommation :

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

Se traduit par un excès de génération de thrombine et de fibrine dans la circulation. Lors de ce processus, l'agrégation des plaquettes est activée et les facteurs de la coagulation sont consommés.

Les CIVD chroniques qui évoluent lentement (pendant des semaines ou des mois) et entraînent surtout des manifestations thrombo-emboliques veineuses ; les CIVD aiguës qui évoluent rapidement (en quelques heures ou en quelques jours) et induisent principalement des manifestations hémorragiques. Le diagnostic d'une CIVD aiguë est posé devant une thrombopénie, une élévation du temps partiel de thromboplastine (= TPP, TCK, TCA, TPP) et du temps de prothrombine (temps de Quick [TQ]), une augmentation des D-dimères (et des produits de dégradation de la fibrine) et une diminution du taux de fibrinogène plasmatique. Le traitement repose sur la correction de la cause sous-jacente et en cas d'hémorragies graves sur la transfusion des plaquettes, l'apport de facteurs de la coagulation (plasma frais congelé) et/ou de fibrinogène (en Cryo précipité). L'héparine est utilisée comme traitement curatif (ou en prévention) dans les CIVD à évolution lente en cas de thrombose veineuse avérée ou chez les patients à risque thrombo-embolique.

Symptomatologie de la CIVD :

En cas de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) d'évolution lente, des symptômes de thrombose veineuse et/ou d'embolie pulmonaire peuvent être présents.

En revanche, en cas d'évolution rapide et grave d'une CIVD, les sites de ponctions cutanées (p. ex., ponctions artérielles ou IV) saignent de façon prolongée, des ecchymoses ou des hématomes se forment lors d'injections et des hémorragies digestives sévères peuvent survenir.

Diagnostic de la CIVD :

Numération des plaquettes, temps de prothrombine, temps de thromboplastine partielle, fibrinogène plasmatique, D-dimère plasmatique.

Une coagulation intravasculaire disséminée est suspectée en cas d'hémorragie ou de thrombose veineuse inexpliquées, en particulier s'il existe une pathologie prédisposante. Si une CIVD est suspectée, une numération plaquettaire, avec temps de prothrombine (temps de Quick [TQ]), temps partiel de thromboplastine (= TPP, TCK, TCA, TPP), taux de fibrinogène plasmatique et D-dimères (une indication de génération des dépôts de polymères de fibrine *in vivo*) sont effectués.

CIVD à évolution lente

Une CIVD à évolution lente induit :

- Thrombopénie légère
- Temps de prothrombine (temps de Quick [TQ]) normal à peu prolongé et temps partiel de thromboplastine (TPP, TCK, TCA, TPP) (les résultats sont généralement exprimés en INR [international normalized ratio])
- Taux de fibrinogène normal ou modérément diminué
- Taux de D-dimère plasmatique élevé

De nombreuses situations pathologiques pouvant majorer la synthèse du fibrinogène, protéine de la phase aiguë de l'inflammation, une diminution de son taux sur 2 mesures successives peut représenter un élément contributif au diagnostic de CIVD. Au cours des CIVD lentement évolutives les valeurs initiales du temps partiel de thromboplastine (TPP, TCK, TCA, TPP) peuvent être plus basses que celles de l'étalon, probablement en raison de la présence de facteurs de coagulation activés dans le plasma.

CIVD à évolution rapide

L'évolution rapide de la CIVD a pour résultat

- Une thrombopénie plus grave
- Temps de prothrombine (temps de Quick [TQ]) et temps partiel de thromboplastine (= TPP, TCK, TCA, TPP) plus prolongés
- Diminution rapide du taux plasmatique de fibrinogène
- Taux plasmatique élevé D-dimère

Un dosage du facteur VIII peut parfois être utile pour distinguer CIVD et nécrose hépatique massive, ces deux situations entraînant des anomalies similaires sur les tests de la coagulation. La concentration plasmatique en facteur VIII est augmentée dans la nécrose hépatique, car ce facteur est synthétisé dans les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques et libérés lors de la destruction de ces dernières ; le taux de facteur VIII peut être diminué en cas de CIVD du fait de la génération de protéine C activée induite par la thrombine qui est à l'origine de la protéolyse de la forme activée du facteur VIII.

1.1.1.1. Infections :

Les patients infectés par le VIH peuvent développer une thrombopénie immunologique différenciée de la thrombopénie immunitaire uniquement par la notion d'infection par le VIH. La numération plaquettaire peut être augmenté lorsque les glucocorticoïdes sont administrés. Cependant, les glucocorticoïdes sont souvent interrompus, sauf en cas de thrombopénie $< 20\ 000/\text{mcL}$ ($< 20 \times 10^9/\text{L}$), car ils peuvent entraîner une aggravation de l'immunodépression. Le taux de plaquettes augmente habituellement après un traitement antiviral.

L'infection par l'hépatite C est généralement associée à une thrombopénie. Une infection active peut induire une thrombopénie indiscernable de la thrombopénie immunitaire avec des plaquettes $< 10\ 000/\text{mcL}$. Des degrés moindres de thrombopénie (numération plaquettaire de $40\ 000$ à $70\ 000/\text{mcL}$ [40 à $70 \times 10^9/\text{L}$]) peuvent être dus à des lésions du foie qui réduisent sa production de thrombopoïétine, le facteur de croissance hématopoïétique qui régule la croissance des mégacaryocytes et la production de plaquettes. La thrombopénie induite par l'hépatite C répond aux mêmes traitements que la thrombopénie immunitaire.

D'autres infections telles que les infections systémiques virales (p. ex., virus Epstein-Barr, cytomégalovirus), les infections rickettsiennes (p. ex., fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses) et le sepsis bactérien sont souvent associés à une thrombopénie.

1.1.1.2. Sepsis :

Les sepsis entraînent souvent des thrombopénies non immunologiques dont la gravité est superposable à celle de l'infection. La thrombopénie a de multiples causes :

- Activation du complément.
- Dépôt de plaquettes sur des surfaces endothéliales lésées.
- Coagulation intravasculaire disséminée.
- Formation de complexes immuns qui peuvent s'associer aux plaquettes.
- Apoptose plaquettaire.
- Élimination de l'acide sialique de la surface plaquettaire, entraînant une augmentation de la clairance plaquettaire par le foie médié par les récepteurs CLEC4F des hépatocytes Ashpat-Morell ou des cellules de Kupffer.

1.1.1.3. Microangiopathies Thrombotiques :

Le terme de Microangiopathie thrombotique (MAT) définit un ensemble des maladies au cours desquelles les petits vaisseaux sanguins de l'organisme sont obstrués par des petits bouchons de plaquettes, ce qui atteint à terme différents organes.

Une MAT est l'association d'une anémie hémolytique mécanique (présence de fragments de globules rouges dans le sang, encore appelés schizocytes) et d'une thrombopénie (baisse du taux des plaquettes).

Symptomatologie :

Les symptômes liés à la MAT sont de différents ordres :

- Une baisse de la quantité des plaquettes dans le sang (ou thrombopénie), ce sont les cellules du sang permettant à celui-ci de coaguler lors d'une blessure .
- Une diminution du nombre des globules rouges par destruction de ceux-ci sur les petits bouchons de plaquettes (on parle d'anémie hémolytique mécanique).
- Une souffrance brutale et souvent importante d'un ou plusieurs organes comme le rein (insuffisance rénale), le cerveau (troubles de la pensée ou de la vue, déficience d'un membre voire un accident vasculaire cérébral), les intestins ou le cœur.
- Les MAT peuvent se présenter sous deux principales formes :

Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT)

Les signes cliniques peuvent être variables, allant de l'association d'une anémie et une thrombopénie isolées à de multiples défaillances d'organes engageant le pronostic vital.

Le PTT peut être de deux formes :

- **PTT acquis** : son incidence est de 4 cas sur un million d'habitants par an, les femmes étant plus souvent touchées que les hommes (3 femmes pour 2 hommes). Il résulte de l'existence d'anticorps dirigés contre la protéine ADAMTS13, dont le rôle est de fluidifier le sang et éviter un excès d'agrégation des plaquettes entre elles. Ces anticorps entraînent un déficit sévère en protéine ADAMTS13, ce qui explique la formation anormale de petits caillots composés de plaquettes dans les petits vaisseaux de tous les organes.
- **PTT héréditaire** : il est beaucoup plus rare et s'observe chez l'enfant et le nouveau-né. Cette forme peut aussi se révéler au cours d'une grossesse. Dans le PTT héréditaire, le déficit en ADAMTS13 est lié à des mutations du gène codant pour la protéine.

Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU)

Il s'agit de l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytes, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aigue souvent sévère, qui nécessite typiquement des séances de dialyse. Chez l'enfant, le SHU est plus fréquent que le PTT.

- Il existe deux grandes formes de SHU :
- Les SHU post-infectieux : ils s'associent typiquement à une bactérie digestive qui libère une toxine responsable d'une diarrhée sévère parfois sanglante. Ces SHU représentent 95 % des SHU de l'enfant. On estime l'incidence de ce type de SHU à 80 à 100 cas en France chez les enfants de moins de 15 ans, avec une incidence maximale chez les enfants de moins de 3 ans.
- Les SHU atypiques sont une forme plus rare, et le plus souvent liée à des anomalies génétiques, des protéines du système du complément, impliquées dans la défense de l'organisme et dans la réaction inflammatoire.

1.1.1.4. Grossesse :

Une thrombopénie, typiquement asymptomatique se produit en fin de gestation dans environ 5% des grossesses normales (thrombopénie gestationnelle) ; la thrombopénie est habituellement discrète (des numérations plaquettaires $< 70\ 000/\text{mcL}$ [$< 70 \times 10^9/\text{L}$] sont rares), ne nécessite aucun traitement et disparaît spontanément après l'accouchement. Cependant, de graves thrombopénies peuvent se développer chez la femme enceinte en cas de prééclampsie et de syndrome HELLP (hémolyse, bilan hépatique élevé et plaquettes basses) ; ces femmes doivent généralement être accouchées immédiatement et recevoir des transfusions plaquettaires immédiates dès que la numération plaquettaire est $< 20\ 000/\text{mcL}$ ($20 \times 10^9/\text{L}$) ou $< 50\ 000/\text{mcL}$ ($< 50 \times 10^9/\text{L}$) si l'accouchement doit être réalisé par césarienne.

1.1.2. Répartition (séquestration) :

1.1.2.1. Thrombopénie due à une séquestration splénique :

Une augmentation de la séquestration splénique des plaquettes peut se produire dans divers troubles causant la splénomégalie. Cependant, la thrombopénie de la cirrhose avancée est principalement due à une production réduite de thrombopoïétine par le foie (et à la réduction de la production des plaquettes qui en résulte) plutôt qu'à une séquestration splénique des plaquettes.

Le taux de plaquettes est habituellement $> 30\ 000/\text{mcL}$ ($> 30 \times 10^9/\text{L}$), sauf si la maladie causant la splénomégalie altère également la production des plaquettes (p. ex., dans la myélofibrose avec métaplasie myéloïde).

- Les plaquettes séquestrées sont libérées par la rate lors du stress. Une thrombopénie déclenchée uniquement par séquestration splénique ne cause donc que rarement des hémorragies.
- Chez les patients qui ont une fonction hépatique normale, la splénectomie corrige la thrombopénie ; cependant, splénectomie n'est pas indiquée, sauf en cas de thrombopénie sévère due à une défaillance concomitante de la moelle osseuse.

1.1.2.2. Transfusions sanguines :

Le purpura post-transfusionnel implique une destruction immunologique des plaquettes indiscernable de la thrombopénie immunitaire, sauf en cas de transfusion sanguine au cours des 7 à 10 jours précédents. Le patient, habituellement une femme, ne possède pas l'antigène plaquettaire (PLA-1) présent chez la plupart des sujets. La transfusion des plaquettes PLA-1-positives stimule la formation d'anticorps anti-PLA-1, qui (par un mécanisme inconnu) peuvent réagir avec les plaquettes PLA-1-négatives du patient. Il en résulte une thrombopénie sévère, qui récupère en 2 à 6 semaines. Le traitement par les immunoglobulines IV (IgIV) est généralement couronné de succès.

1.1.3. Hyperdestruction :

1.1.3.1. Thrombopénie immunitaire (Purpura thrombopénique idiopathique ; purpura thrombopénique immunitaire)

La thrombopénie immunitaire est habituellement liée à l'apparition d'un anticorps dirigé contre un antigène plaquettaire de structure (un auto-anticorps). Ces anticorps antiplaquettaires entraînent une augmentation de la destruction des plaquettes, habituellement dans la rate, et une inhibition de la production et de la libération des plaquettes par les mégacaryocytes. Dans le purpura thrombopénique immunitaire de l'enfant, l'auto-anticorps peut être déclenché par un antigène viral. Le déclencheur chez l'adulte est inconnu, bien que dans certains pays (p. ex., le Japon, l'Italie), la thrombopénie immunitaire ait été associée à l'infection par *Helicobacter pylori* et le traitement de l'infection ait été suivie de la rémission de la thrombopénie immunitaire. L'infection par COVID-19 provoque rarement une thrombopénie immunitaire, mais la vaccination par COVID-19 peut aggraver la thrombopénie chez 2 à 12% des patients qui ont une thrombopénie immunitaire. La thrombopénie immunitaire a tendance à s'aggraver pendant la grossesse et augmente la morbidité maternelle.

Symptomatologie de la thrombopénie immunitaire :

Bien que souvent asymptomatiques et identifiés uniquement par une numération plaquettaire basse sur un test de routine, lorsqu'ils sont présents, les symptômes et les signes de thrombopénie immunitaire sont les suivants :

- Pétéchies.
- Purpura et/ou ecchymoses.
- Hémorragies muqueuses.
- Saignement menstruel augmenté.

Une hémorragie gastro-intestinale massive et une hématurie sont des complications moins fréquentes. La rate est de taille normale, elle augmente en cas de coexistence d'une infection virale ou d'anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans). Comme pour les autres troubles qui comportent une destruction accrue des plaquettes, la thrombopénie immunitaire est également associée à un risque accru de thrombose.

Diagnostic de la thrombopénie immunitaire :

- Numération formule sanguine avec plaquettes et frottis de sang périphérique.
- Rarement, myélogramme.
- Exclusion des autres causes de maladies granulomateuses.

La thrombopénie immunitaire est suspectée en cas de thrombopénie isolée (c'est-à-dire, de NFS et de frottis de sang périphérique normaux). Les manifestations de la thrombopénie immunitaire étant non spécifiques, d'autres causes de thrombopénie isolée réversibles (p. ex., médicaments, alcool, troubles lymphoprolifératifs, autres maladies auto-immunes, infections virales) doivent être exclues par le bilan clinique et des tests appropriés. Habituellement, on pratique une étude de coagulation, un bilan hépatique, et des examens diagnostiques de l'infection par le virus de l'hépatite C et le VIH. Le frottis sanguin périphérique doit être revu pour vérifier la taille des plaquettes et leur granularité afin d'exclure d'autres causes majeures de thrombopénie telles qu'un purpura thrombotique thrombopénique, une thrombopénie héréditaire, et une leucémie. La recherche d'anticorps antiplaquettaires peut faciliter le diagnostic dans certains cas, La fraction plaquettaire immature peut être élevée dans la thrombopénie immunitaire lorsque la numération plaquettaire est $< 50\,000/\text{mcL}$ ($< 50 \times 10^9/\text{L}$).

L'examen de la moelle osseuse n'est pas nécessaire au diagnostic mais est effectué si la numération sanguine ou le frottis sanguin révèle des anomalies en plus de la thrombopénie, ou si les caractéristiques cliniques ne sont pas typiques ou si le patient ne répond pas aux traitements standards (p. ex., corticostéroïdes). Dans la thrombopénie immunitaire, le myélogramme montre un nombre normal ou éventuellement augmenté de mégacaryocytes dans une moelle par ailleurs normale.

1.1.3.2. Immunoallergique 5-20% :

Destruction immunologique des plaquettes induite par les médicaments

Les médicaments couramment utilisés qui induisent parfois une thrombopénie comprennent les suivants

- La carbamazépine
- Le chlorpropamide
- Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (p. ex., abciximab, eptifibatide, tirofiban)
- L'héparine
- L'hydrochlorothiazide
- La Quinine
- La ranitidine
- La rifampicine
- Le Triméthoprime/sulfaméthoxazole
- La vancomycine

Avec l'exception de l'héparine, la thrombopénie induite par les médicaments se produit généralement lorsqu'un médicament lié à la plaquette ou une protéine porteuse crée un nouvel antigène "étranger" et provoque une réaction immunitaire. Ce trouble ne peut être distingué de la thrombopénie immunitaire que par la notion de prise médicamenteuse. Lorsque le médicament est arrêté, la numération plaquettaire commence généralement à augmenter dans les 1 à 2 jours et se normalise dans les 7 jours.

Thrombopénie induite par l'héparine :

La thrombopénie induite par l'héparine se produit chez jusqu'à 1% des patients recevant de l'héparine non fractionnée. La thrombopénie induite par l'héparine peut se produire même avec des doses très réduites d'héparine (p. ex., utilisées pour maintenir la perméabilité des cathéters veineux ou artériels). Le mécanisme est habituellement immunologique. L'hémorragie survient rarement, mais plus fréquemment les plaquettes s'agrègent excessivement, provoquant une occlusion des vaisseaux, ce qui entraîne une thrombose paradoxale artérielle ou veineuse pouvant menacer le pronostic vital (p. ex., occlusion thrombo-embolique des artères des membres, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde aigu).

L'héparine doit être arrêtée immédiatement chez tout patient devenant thrombopénique et qui développe une nouvelle thrombose ou dont le taux de plaquettes diminue de plus de 50% en attendant les résultats des tests effectués pour détecter les anticorps anti-héparine liés au facteur plaquettaire. L'anticoagulation par un anticoagulant non héparinique (p. ex., Argatroban, Bivalirudine, Fondaparinux) doit être substituée au moins jusqu'à la récupération des plaquettes.

L'héparine de bas poids moléculaire est moins immunogène que l'héparine non fractionnée, mais elle ne peut pas être utilisée pour anti coaguler un patient en cas de thrombopénie induite par l'héparine parce que la plupart des anticorps de la thrombopénie induite par l'héparine ont des réactions croisées avec l'héparine de bas poids moléculaire. Le fondaparinux est une alternative acceptable chez de nombreux patients, mais étant donné sa longue demi-vie de 17 heures, il n'est pas approprié chez les patients qui peuvent rapidement avoir besoin d'une procédure ou ont un risque hémorragique élevé. La warfarine ne doit pas être remplacée par l'héparine en cas de thrombopénie induite par l'héparine et, si une anticoagulation à long terme est nécessaire. La warfarine ne doit être débutée qu'après la numération plaquettaire.

1.2. Thrombopénie d'origine centrale

On définit les insuffisances médullaires par un défaut de production des cellules matures myéloïdes qui doivent circuler dans le sang. Cela implique une double conséquence, d'une part un déficit en cellules sanguines provenant de la moelle (globules rouges, polynucléaires et plaquettes), et d'autre part l'absence de signe de régénération, notamment l'absence de réticulocytes (cellules correspondant aux globules rouges jeunes) dans le sang.

On distingue trois types d'insuffisances médullaire : insuffisance médullaire secondaire à un envahissement tumoral de la moelle osseuse ; insuffisance médullaire par troubles de maturation des cellules ; et insuffisance médullaire par manque de cellules hématopoïétiques.

Les insuffisances médullaires secondaires à un envahissement peuvent se voir au cours des leucémies, des atteintes médullaires, des sarcomes ou de la maladie de Hodgkin et au cours des métastases osseuses des cancers. L'examen de la moelle (myélogramme et biopsie médullaire) décèle l'expansion tumorale au sein du tissu myéloïde.

Chapitre II : Purpura thrombopénique secondaire

Les insuffisances médullaires par trouble de maturation sont encore appelées insuffisances médullaires qualitatives. La moelle est riche en cellules, mais celles-ci avortent durant leur maturation, et il s'ensuit un déficit en cellules normales dans le sang. Ce trouble est parfois dû à un déficit en vitamine. Le déficit en vitamine B₁₂ ou anémie de Biermer et le déficit en acide folique provoquent une absence de maturation du noyau des cellules alors que le cytoplasme évolue normalement. Les cellules apparaissent très grandes, et cette dissociation de maturation nucléocytoplasmique est caractéristique. Ces insuffisances médullaires par trouble de maturation peuvent survenir sans cause apparente (anémie réfractaire avec myéloblaste partielle), et la présence de cellules jeunes immatures en trop grand nombre rappelle l'image d'une leucémie, d'où le terme aussi employé de leucémie Oligo blastique, et peuvent évoluer parfois en leucémie aiguë et certains parlent d'états pré leucémiques.

Les insuffisances médullaires par manque de cellules productrices s'appellent aussi insuffisances médullaires quantitatives ou encore aplasie médullaire (ou hypoplasie médullaire suivant le degré d'insuffisance). La moelle est alors pauvre en cellules : ces aplasies médullaires surviennent après la prise de médicaments toxiques pour la moelle, qui ont été prescrits dans le traitement des cancers ou pour déprimer l'immunité ; des médicaments ayant d'autres objectifs, comme le chloramphénicol qui est un antibiotique, peuvent avoir, assez exceptionnellement, le même effet. Ces aplasies sont rencontrées aussi après des intoxications par des produits chimiques industriels (le benzène notamment) ou après des irradiations (rayons X, produits radioactifs).

De rares infections virales se compliquent d'aplasies médullaires (hépatite virale). L'aplasie congénitale (maladie de Fanconi) est une maladie autosomale, et il s'y associe d'autres malformations (rein, peau). Très souvent, aucune cause n'est suspectée, et on parle d'aplasie médullaire idiopathique. L'association d'insuffisance médullaire qualitative et quantitative est souvent le reflet d'une atteinte maligne (début d'une leucémie ou d'un cancer).

Ces insuffisances médullaires n'atteignent dans certains cas qu'une seule lignée myéloïde. L'insuffisance médullaire érythroblastique définit le défaut en production de globules rouges. Ce défaut peut être aussi qualitatif (défaut de maturation) ou quantitatif (déficit vrai en cellules productrices). Le défaut qualitatif se voit lorsque la synthèse de l'hémoglobine est anormale. Cela est parfois secondaire à un manque de vitamine (vitamine B₆), à la prise de plomb (saturnisme),

1.2.1. L'envahissement médullaire :

1.2.1.1. Leucémies :

Les leucémies sont des cancers du sang, qui touchent les cellules de la moelle osseuse à l'origine des globules blancs (les cellules chargées de protéger l'organisme contre les agents infectieux). Toutes les cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) sont produites dans la moelle osseuse, située au centre des os. Elle contient des cellules souches dites « hématopoïétiques », cellules immatures qui ont la capacité de se multiplier et de se transformer en cellules sanguines adultes. Au cours de la maturation de ces cellules souches en globules blancs, des altérations génétiques peuvent apparaître et entraîner la formation de globules blancs « immatures », qui sont incapables d'assurer leurs fonctions et prolifèrent de façon incontrôlée. Ces cellules, devenues cancéreuses, s'accumulent alors au sein de la moelle ce qui perturbe la formation des cellules sanguines. Cela conduit à une baisse drastique du nombre de cellules sanguines dans l'organisme.

➤ Plusieurs leucémies selon l'évolution et le type de cellules en jeu

La rapidité d'évolution de la maladie et le type de cellules à l'origine des globules blancs altérés permettent de distinguer différentes formes de leucémies. Ainsi, les leucémies aiguës surviennent de manière brutale et progressent rapidement tandis que les formes chroniques sont d'évolution plus lente (plusieurs années). Selon le type de globules blancs atteints, on peut différencier les leucémies lymphoïdes (ou lymphoblastique), impliquant des cellules souches à l'origine des lymphocytes, des leucémies myéloïdes (ou myéloblastiques), qui touchent des cellules à l'origine des polynucléaires. Ainsi, quatre principaux types de leucémies se distinguent, chacune nécessitant une thérapie différente :

- La leucémie aiguë myéloïde.
- La leucémie aiguë lymphoïde.
- La leucémie myéloïde chronique myéloïde.
- La leucémie lymphoïde chronique lymphoïde.

D'autres formes existent en parallèle, plus minoritaires, comme les leucémies à tricholeucocytes par exemple. La rapidité d'évolution de la maladie et le type de cellules en cause permettent de distinguer différentes formes de leucémies

➤ Les principaux symptômes :

- Le plus souvent, la leucémie aiguë s'installe brutalement en quelques jours sans signes avant-coureurs. Elle peut parfois rester silencieuse, mais elle entraîne le plus souvent une altération rapide de l'état général et une association de symptômes qui traduit l'incapacité de la moelle osseuse à fabriquer les cellules normales du sang, en raison de la prolifération des cellules leucémiques.
- La diminution du nombre de globules rouges dans le sang (anémie) est responsable d'une pâleur, d'un essoufflement, de fatigue, d'accélération du rythme cardiaque... ;
- La diminution du taux de plaquettes (thrombopénie) peut engendrer des saignements, notamment au niveau des gencives ou du nez. Ceux-ci peuvent parfois être plus graves lorsqu'ils surviennent au niveau du cerveau ou du système digestif. Souvent, le patient présente aussi des hématomes (bleus) de façon spontanée, ou suite à de légers coups ;
- La réduction du nombre de globules blancs matures (leucopénie) augmente le risque d'infections.
- D'autres signes, moins fréquents, peuvent aussi apparaître : augmentation de la taille des ganglions, augmentation de la taille de la rate ou du foie (symptômes le plus souvent indolores), des gencives enflées et douloureuses, petites lésions de la peau (leucémides).

➤ Le diagnostic

Une leucémie peut être suspectée suite à une simple prise de sang, lorsque la numération formule sanguine (NFS) est anormale : l'analyse sanguine montre alors une baisse du nombre de globules rouges, de plaquettes et de polynucléaires. Elle peut aussi mettre en évidence la présence de cellules leucémiques au travers d'une quantité de globules blancs anormalement élevée.

Cependant, le diagnostic de leucémie aiguë ne peut se fonder uniquement sur cette analyse sanguine. Si les résultats de la numération formule sanguine laissent suspecter une leucémie aiguë, le patient doit être adressé à un centre d'hématologie spécialisé pour confirmer le diagnostic grâce à un myélogramme.

Le myélogramme est l'examen clé permettant de poser un diagnostic de leucémie aiguë. Il consiste à analyser les cellules de la moelle osseuse au microscope. Le prélèvement de moelle osseuse est effectué sous anesthésie locale, par ponction dans le sternum ou dans l'os du bassin (épine iliaque). Ce geste ne dure que quelques secondes mais peut être douloureux. Des antalgiques sont donc souvent prescrits en plus de l'anesthésie.

Le diagnostic est confirmé si l'analyse montre que la moelle contient plus de 20 % de cellules immatures. L'analyse morphologique des cellules permet alors de définir la sous-catégorie de leucémie aiguë. D'autres examens biologiques permettent d'obtenir des données complémentaires afin de mieux caractériser la maladie. C'est le cas notamment de l'étude des chromosomes des cellules anormales qui permet d'affiner le diagnostic et le pronostic, afin de choisir le meilleur traitement pour le patient.

- **La leucémie lymphoïde chronique**

- **Les symptômes**

La leucémie lymphoïde chronique est généralement découverte de manière fortuite, à l'occasion d'un bilan sanguin. En effet, dans la grande majorité des cas, elle ne provoque pas de symptôme. Dans les autres cas, les signes les plus fréquents de la maladie sont la fatigue et les infections répétées.

- **Le diagnostic**

Une leucémie lymphoïde chronique est suspectée dès lors que la numération formule sanguine, réalisée à partir d'une simple prise de sang, montre une augmentation anormale du nombre de lymphocytes. Un examen nommé « immunophénotypage des cellules » est alors indispensable : il caractérise précisément le profil des lymphocytes grâce à des réactifs biologiques. Associées à l'examen clinique du patient, ces données biologiques permettent de déterminer le stade d'avancée de la maladie et donc le traitement le plus approprié

- **Au stade A**, l'augmentation des lymphocytes est la seule anomalie identifiée. Aucun symptôme n'y est associé. Ce stade de maladie ne justifie pas de traitement car la plupart des malades restent stables pendant de nombreuses années. Cependant, une numération formule sanguine de contrôle est effectuée tous les six à douze mois afin de repérer une éventuelle aggravation

- **Un patient est au stade B** lorsqu'il présente une augmentation du volume de la rate ou des ganglions dans trois régions différentes du corps (ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux...). Ces anomalies sont dues aux lymphocytes anormaux qui ont quitté le sang et la moelle osseuse pour aller s'accumuler dans ces « réservoirs »
- **On parle de stade C** lorsque l'augmentation des lymphocytes est associée à une baisse anormale du nombre de globules rouges (anémie) ou de plaquettes (thrombopénie).

- **La leucémie myéloïde chronique**

- **Les symptômes**

La leucémie myéloïde chronique est une maladie qui évolue en général lentement. Elle reste donc souvent asymptomatique durant les premiers mois ou même les premières années. Tout au plus, le patient peut présenter une augmentation du volume de la rate. La maladie est donc généralement découverte fortuitement, à l'occasion d'un bilan sanguin ou d'une échographie de la région abdominale.

- **Le diagnostic**

Une leucémie myéloïde chronique est suspectée dès lors que la numération formule sanguine met en évidence une myélémie, c'est-à-dire la présence de nombreuses cellules jeunes immatures de la moelle osseuse dans le sang. Pour confirmer ce diagnostic, un myélogramme doit être réalisé. La moelle osseuse ainsi prélevée est analysée au microscope. Le diagnostic de leucémie est confirmé si un envahissement de la moelle par des cellules immatures est observé. Parallèlement, le caryotype des cellules, c'est-à-dire leurs chromosomes, est étudié. La présence du chromosome de Philadelphie permet de préciser qu'il s'agit bien d'une leucémie myéloïde chronique.

On repère plusieurs phases de la maladie :

- **La phase chronique** qui peut rester stable durant plusieurs années et qui reste asymptomatique. Moins de 6 % des cellules du sang ou de la moelle osseuse sont alors anormales. Un traitement est proposé dès le stade chronique pour éviter l'évolution de la leucémie myéloïde chronique vers les phases suivantes ;
- **Durant la phase accélérée**, on compte 6 à 30 % de cellules anormales. Elles commencent à perturber la différenciation des autres cellules du sang.

- **La phase dite « blastique »** de la maladie est atteinte lorsqu'il y a plus de 30 % de cellules anormales dans le sang. Ce stade, qui évolue rapidement, met en jeu la vie du patient

1.2.1.2. Aplasie médullaire

L'aplasie médullaire est une maladie rare, dont l'origine est un dysfonctionnement de la moelle osseuse qui rend cette dernière incapable de produire des cellules sanguines (globules rouges, blancs et plaquettes) et donc de remplacer progressivement les cellules circulantes destinées à mourir naturellement.

Dans la moelle osseuse, des cellules dites « souches » présentes en petite quantité, sont responsables de la production des cellules sanguines (globules rouges, blancs et plaquettes). Elles assurent le renouvellement quotidien de ces cellules (environ 100 milliards par jour chez un adulte).

Or dans l'aplasie médullaire ces cellules souches disparaissent, ne pouvant donc plus assurer leur rôle de renouvellement des cellules sanguines, dont la quantité va donc progressivement diminuer et de façon considérable.

L'aplasie est responsable du déficit d'un ou plusieurs types de cellules sanguines. Les conséquences de l'aplasie sont différentes en fonction du type de cellules déficitaires.

En fonction du type de lignées cellulaires atteintes les conséquences peuvent être multiples.

- **Symptômes et étiologie**

Il s'agit d'une maladie acquise durant l'existence, elle n'est pas contagieuse. L'aplasie médullaire n'est donc pas une maladie héréditaire. Toutefois si certains gènes peuvent prédisposer à son développement, être porteur de ces gènes ne signifie pas forcément que l'on va développer la maladie. Ces gènes sont ainsi qualifiés de facteurs de susceptibilité, le gène HLADR2 a été identifié comme tel. Son origine est souvent inconnue, on parle alors d'anémie aplasique idiopathique.

Plusieurs hypothèses sont énoncées pour expliquer sa formation :

Origine auto-immune (maladie où le système immunitaire est dirigé contre soi) : chez certains patients, des facteurs immunitaires produits en grande quantité laissent supposer que les cellules de notre système immunitaire attaqueraient les cellules souches de la moelle osseuse et les détruiraient.

Déficit en cellules souches hématopoïétiques : les cellules souches à l'origine des cellules sanguines peuvent disparaître progressivement dans l'aplasie, on parle de mort de ces cellules souches.

Atteinte de l'environnement des cellules souches : dans une minorité des cas, l'environnement des cellules souches de la moelle osseuse est défectueux, empêchant leur développement.

L'origine de l'aplasie médullaire est donc très difficile à déterminer ce qui complique également le choix du traitement.

- **Quels sont les symptômes ?**

L'aplasie médullaire peut apparaître brutalement ou alors progressivement et s'installer sans que le patient en ait conscience. En fonction du type de cellules sanguines touchées, les signes sont différents.

- **Les globules rouges**

L'anémie désigne le manque de globules rouges dans le sang, qui entraîne un apport insuffisant en oxygène dans l'organisme. Les signes de cette anémie sont :

- Pâleur de la peau, des muqueuses, de la langue, des gencives et possible conjonctive (membrane qui recouvre le blanc de l'œil)
- Fatigue importante non réversible avec le repos
- Essoufflement, vertiges, palpitations cardiaques à l'effort
- Des douleurs musculaires possibles (sensations de muscles tétanisés)
- Peau terne et sèche, chute des cheveux et diminution de leur brillance et caractère soyeux
- Ongles cassants.
- Les globules blancs

Chapitre II : Purpura thrombopénique secondaire

- Fièvre inexplicée ou infections à répétition sont le signe d'une diminution des globules blancs, qui, par conséquent, ne peuvent plus assurer la défense de notre organisme. Les infections sont souvent des angines ou des furonculoses (infections de la peau caractérisées par la survenue de boutons purulents, ou furoncle).

- **Les plaquettes**

Lorsque le nombre de plaquettes diminue, des saignements anormaux peuvent apparaître principalement au niveau du nez ou des gencives, ainsi que des bleus fréquents et inexplicés (hématomes). Des hémorragies au niveau de la peau peuvent également apparaître, appelées purpura (petites taches d'un rouge violacé dont les dimensions varient d'une tête d'épingle à une lentille) après des années d'évolution.

- **Quel diagnostic ?**

Le diagnostic est prononcé lors de l'observation de signes cliniques particuliers :

- L'anémie : fatigue non compensée par le repos, pâleur de la peau, essoufflement, résistance à l'effort amoindrie, palpitations, vertiges, douleurs musculaires.
- Des infections à répétition et/ou fièvre.
- Des hémorragies : saignement du nez ou des gencives. (Gingivorragies), saignements de la peau (purpura) ou muqueux, hématomes divers.
- Le diagnostic est établi à partir d'une série d'exams, recherchant un nombre insuffisant de cellules dans le sang et dans la moelle osseuse.

Il s'agit de :

- La numération sanguine, effectuée par prise de sang : elle permet d'évaluer la quantité de globules blancs, rouges et plaquettes présentes dans le sang.
- Une ponction médullaire, réalisée sous anesthésie locale : cela consiste à introduire une aiguille de gros calibre au niveau de l'os iliaque (hanche) ou du sternum pour effectuer un prélèvement de moelle osseuse. Ce prélèvement a pour objectif d'estimer les capacités régénératrices de la moelle osseuse et d'évaluer le degré d'atteinte.
- Une biopsie ostéo-médullaire qui consiste à prélever par carottage un fragment osseux au sommet du bassin.

Celui-ci permet d'évaluer la richesse du tissu cellulaire pour confirmer le diagnostic.

Chapitre II : Purpura thrombopénique secondaire

La sévérité de la maladie est évaluée par les critères de Camitta :

- Polynucléaires < 500 / mm³, chiffre sous lequel le risque infectieux devient grave
- Plaquettes < 20000 / mm³, chiffre sous lequel le risque de saignement est important.
- Hémoglobine < 8g/dl, chiffre sous lequel l'anémie devient pénible pour les organes.

Ces examens sont indispensables car ils permettent d'écartier d'autres pathologies importantes comme myélodysplasies, leucémies ou lymphomes.

D'autres analyses peuvent être réalisées, comme la recherche d'agents bactériens ou viraux en raison du risque élevé d'infection.

Pour préparer la mise en place de traitements comme la transfusion sanguine ou la greffe de la moelle osseuse, des examens sanguins sont systématiquement effectués.

L'aplasie est responsable du déficit d'un ou plusieurs types de cellules sanguines. Les conséquences de l'aplasie sont différentes en fonction du type de cellules déficitaires.

Les globules rouges sont en charge du transport et de la distribution de l'oxygène dans l'organisme. Lors d'un déficit en globules rouges, l'anémie apparaît.

Les globules blancs constituent le système de défense de notre corps contre les organismes étrangers (virus, bactérie, champignon.). Lorsque leur nombre n'est pas suffisant, notre corps se défend moins bien et des infections peuvent apparaître

Les plaquettes permettent la coagulation du sang et jouent un rôle primordial pour arrêter une hémorragie. Le déficit entraîne des troubles de la coagulation et par conséquent des hémorragies.

En fonction du type de lignées cellulaires atteintes les conséquences peuvent être multiples.

- **Quels symptômes et origines ?**
- **Quelles sont les personnes touchées ?**

Maladie rare avec une centaine de nouveaux cas par an, l'aplasie médullaire touche autant les hommes que les femmes. L'âge moyen est de 30 ans, cependant elle semble plus présente aux âges extrêmes de la vie, les enfants ou jeunes adultes et les personnes âgées.

Chez les jeunes adultes, il semblerait que les hommes soient plus atteints, alors que la population malade de plus 50 ans présente plus de femmes. L'aplasie est plus fréquente en Asie, qu'en Europe ou Amérique.

- **Quelle est son origine ?**

Il s'agit d'une maladie acquise durant l'existence, elle n'est pas contagieuse. L'aplasie médullaire n'est donc pas une maladie héréditaire. Toutefois si certains gènes peuvent prédisposer à son développement, être porteur de ces gènes ne signifie pas forcément que l'on va développer la maladie. Ces gènes sont ainsi qualifiés de facteurs de susceptibilité, le gène HLADR2 a été identifié comme tel.

Son origine est souvent inconnue, on parle alors d'anémie aplasique idiopathique.

Plusieurs hypothèses sont énoncées pour expliquer sa formation :

- Origine auto-immune (maladie où le système immunitaire est dirigé contre soi) : chez certains patients, des facteurs immunitaires produits en grande quantité laissent supposer que les cellules de notre système immunitaire attaqueraient les cellules souches de la moelle osseuse et les détruiraient
- Déficit en cellules souches hématopoïétiques : les cellules souches à l'origine des cellules sanguines peuvent disparaître progressivement dans l'aplasie, on parle de mort de ces cellules souches.
- Atteinte de l'environnement des cellules souches : dans une minorité des cas, l'environnement des cellules souches de la moelle osseuse est défectueux, empêchant leur développement.
- L'origine de l'aplasie médullaire est donc très difficile à déterminer ce qui complique également le choix du traitement.

- **Quels sont les symptômes ?**

L'aplasie médullaire peut apparaître brutalement ou alors progressivement et s'installer sans que le patient en ait conscience. En fonction du type de cellules sanguines touchées, les signes sont différents.

- **Les globules rouges**

L'anémie désigne le manque de globules rouges dans le sang, qui entraîne un apport insuffisant en oxygène dans l'organisme. Les signes de cette anémie sont :

- Pâleur de la peau, des muqueuses, de la langue, des gencives et possible conjonctive (membrane qui recouvre le blanc de l'œil)
- Fatigue importante non réversible avec le repos
- Essoufflement, vertiges, palpitations cardiaques à l'effort
- Des douleurs musculaires possibles (sensations de muscles tétanisés)
- Peau terne et sèche, chute des cheveux et diminution de leur brillance et caractère soyeux
- Ongles cassants.
- Les globules blancs
- Fièvre inexplicée ou infections à répétition sont le signe d'une diminution des globules blancs, qui, par conséquent, ne peuvent plus assurer la défense de notre organisme. Les infections sont souvent des angines ou des furonculoses (infections de la peau caractérisées par la survenue de boutons purulents, ou furoncle).

- **Les plaquettes**

Lorsque le nombre de plaquettes diminue, des saignements anormaux peuvent apparaître principalement au niveau du nez ou des gencives, ainsi que des bleus fréquents et inexplicés (hématomes). Des hémorragies au niveau de la peau peuvent également apparaître, appelées purpura (petites taches d'un rouge violacé dont les dimensions varient d'une tête d'épingle à une lentille). Sans traitement, l'aplasie médullaire est imprévisible, mais les symptômes et la sévérité diffèrent d'un malade à l'autre.

Il arrive que les symptômes soient modérés et qu'une simple surveillance suffise. Le plus souvent, l'évolution se fait vers un état chronique où infections récidivantes et hémorragies de gravité variable se succèdent.

Ainsi, l'aplasie médullaire est responsable d'infections ou d'hémorragies pouvant mettre en péril le pronostic vital. Cependant, les récents progrès dans les traitements permettent d'améliorer nettement la longévité des patients.

D'autres maladies concomitantes à l'aplasie peuvent également se déclarer.

Chapitre II : Purpura thrombopénique secondaire

C'est le cas de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) qui apparaît chez 30 à 40 % des patients traités par immunosuppresseurs mais qui reste la plupart du temps asymptomatique. L'aplasie peut également se transformer en myélodysplasie ou leucémie aiguë, mais celles-ci sont peu fréquentes.

Dans quelques cas cependant, une guérison (rémission) spontanée peut survenir, au bout de quelques années d'évolution. Le diagnostic est prononcé lors de l'observation de signes cliniques particuliers :

- L'anémie : fatigue non compensée par le repos, pâleur de la peau, essoufflement, résistance à l'effort amoindrie, palpitations, vertiges, douleurs musculaires.
- Des infections à répétition et/ou fièvre.
- Des hémorragies : saignement du nez ou des gencives. (Gingivorragies), saignements de la peau (purpura) ou muqueux, hématomes divers.
- Le diagnostic est établi à partir d'une série d'examen, recherchant un nombre insuffisant de cellules dans le sang et dans la moelle osseuse.

Il s'agit de :

- La numération sanguine, effectuée par prise de sang : elle permet d'évaluer la quantité de globules blancs, rouges et plaquettes présentes dans le sang.
- Une ponction médullaire, réalisée sous anesthésie locale : cela consiste à introduire une aiguille de gros calibre au niveau de l'os iliaque (hanche) ou du sternum pour effectuer un prélèvement de moelle osseuse. Ce prélèvement a pour objectif d'estimer les capacités régénératrices de la moelle osseuse et d'évaluer le degré d'atteinte.
- Une biopsie ostéo-médullaire qui consiste à prélever par carottage un fragment osseux au sommet du bassin.

Celui-ci permet d'évaluer la richesse du tissu cellulaire pour confirmer le diagnostic.

La sévérité de la maladie est évaluée par les critères de Camitta :

- Polynucléaires < 500 / mm³, chiffre sous lequel le risque infectieux devient grave
- Plaquettes < 20000 / mm³, chiffre sous lequel le risque de saignement est important.
- Hémoglobine < 8g/dl, chiffre sous lequel l'anémie devient pénible pour les organes.

Ces examens sont indispensables car ils permettent d'écartier d'autres pathologies importantes comme myélodysplasies, leucémies ou lymphomes.

D'autres analyses peuvent être réalisées, comme la recherche d'agents bactériens ou viraux en raison du risque élevé d'infection.

Pour préparer la mise en place de traitements comme la transfusion sanguine ou la greffe de la moelle osseuse, des examens sanguins sont systématiquement effectués.

1.2.1.3. Les lymphomes

Un lymphome, aussi plus rigoureusement appelé lymphome malin ou lymphosarcome, est un cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens des lymphocytes. Il est caractérisé par des proliférations cellulaires malignes (ou cancers) ayant pris naissance dans un organe lymphoïde secondaire : nœuds lymphatiques, rate ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (digestives et respiratoires notamment). Les lymphomes, comme les leucémies, font partie des hémopathies malignes.

Les lymphomes sont souvent révélés par la découverte d'une adénopathie. Il peut s'étendre à n'importe quelle partie du système lymphatique, qui comprend la moelle osseuse, la rate, le thymus, les nœuds lymphatiques et les vaisseaux lymphatiques, et qui assure normalement la défense immunitaire de l'organisme contre les bactéries, parasites, toxines, corps étrangers.

Le lymphome peut présenter certains symptômes non spécifiques :

la lymphadénopathie^{4,5} ou gonflement des ganglions lymphatiques, est la principale manifestation du lymphome. Il est généralement asymétrique indolore ;

Symptômes systémiques peuvent être associés à la fois au lymphome hodgkinien et au lymphome non hodgkinien. Ils consistent en :

- Fièvre
- Sueurs nocturnes
- Perte de poids
- Anémie, saignement, augmentation de la sensibilité aux infections.
- Autres symptômes :
- Perte d'appétit ou anorexie
- Fatigue
- Détresse respiratoire ou dyspnée,
- Démangeaisons

- Au niveau de la bouche un gonflement doux asymptomatique pouvant ou non être ulcéré, principalement observé sur les amygdales, la muqueuse buccale, le palais, les gencives, les glandes salivaires, la langue, le plancher de la bouche et la région rétro molaire .

- **CLASSIFICATION DES LYMPHOMES**

Les lymphomes font partie du cadre général des « hémopathies lymphoïdes », c'est à dire des maladies malignes du système immunitaire. L'Organisation Mondiale de la Santé en distingue une centaine de sous-types, ce qui rend le diagnostic difficile et nécessite des prises en charge différentes.

Cette classification repose sur l'aspect de la tumeur (histologie), le type B ou T des cellules malades (phénotype immunologique du lymphome) et sur les anomalies génétiques des cellules de la tumeur (déterminées par l'étude des chromosomes ou des gènes).

- **CAS DU LYMPHOME HODGKINIEN**

Le lymphome hodgkinien, ou maladie de Hodgkin, représente 20 % des lymphomes. Il touche essentiellement les jeunes adultes (25-30 ans) puis les personnes âgées de plus de 60 ans. La cause exacte de cette maladie demeure inconnue.

La maladie se traduit par la survenue d'une ou plusieurs tuméfactions ganglionnaires, souvent localisées au cou, plus rarement des troubles liés à la présence de tuméfactions ganglionnaires thoraciques ou la survenue d'une fièvre inexplicée, de sueurs abondantes, d'un amaigrissement.

- **LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS**

Les lymphomes non hodgkiniens regroupent l'ensemble des autres lymphomes. On en distingue différentes formes notamment selon le type de lymphocytes touchés : les lymphocytes B ou les lymphocytes T.

La myélofibrose

La myélofibrose est un cancer rare mais grave de la moelle osseuse qui perturbe la production normale de cellules sanguines par l'organisme.

La myélofibrose est un néoplasme myéloprolifératif (NMP), un groupe de cancers du sang dérivé des cellules souches hématopoïétiques.

Deux autres cancers du sang sont également regroupés sous le terme de NMP. Il s'agit de la thrombocytémie essentielle et la polyglobulie de Vaquez.

- **Les 2 principaux types de myélofibrose sont :**

- La myélofibrose primitive :Le patient n'a pas d'antécédents d'un autre NMP.
- La myélofibrose secondaire :Le patient développe la maladie en tant que complication d'une thrombocytémie essentielle ou d'une polyglobulie vraie.

- **Symptômes de la myélofibrose**

Au début de la maladie, il n'y a généralement aucun symptôme. Mais avec le temps peuvent apparaître une faiblesse ou fatigue, des ecchymoses ou saignements faciles, des douleurs osseuses ou articulaires, des sueurs nocturnes, des démangeaisons, une légère fièvre ou une splénomégalie (augmentation du volume de la rate).

1.2.1.4. Le syndrome myélodysplasique

Le syndrome myélodysplasique est une maladie du sang. Cette pathologie entraîne une chute du nombre de cellules sanguines circulantes. Ce syndrome est également appelé : myélodysplasie.

Dans le cas des patients atteints du syndrome myélodysplasique, la moelle osseuse n'est plus capable de produire ces globules rouges, ces globules blancs et ces plaquettes normalement. Les cellules sanguines sont produites anormalement entraînant leur développement incomplet. Dans ces conditions de développement, la moelle osseuse contient un ensemble de cellules sanguines anormales qui sont ensuite distribuées à l'ensemble de la circulation sanguine.

1.2.2. Métastases osseuses

Les métastases osseuses sont des foyers cancéreux secondaires à un foyer primaire ou primitif. Elles peuvent notamment être consécutives au développement d'un cancer du sein, de la prostate, du poumon, du rein ou de la thyroïde.

- **Diagnostic de la métastase osseuse**

Face à des douleurs osseuses et l'existence d'un cancer primitif, un médecin peut suspecter le développement de métastases osseuses. Le diagnostic peut être approfondi et confirmé par :

- Des analyses sanguines.
- Des examens d'imagerie médicale.
- Une biopsie (prélèvement de tissus à des fins d'analyse).

1.2.3. Thrombopénie post chimiothérapie

La thrombopénie post-chimiothérapie est un effet secondaire de la chimiothérapie. Les anticancéreux ne tuent pas que les cellules cancéreuses, ils peuvent également endommager les cellules à l'origine de la production des plaquettes dans la moelle osseuse. La gravité de ce trouble dépend du type de chimiothérapie utilisé et de la durée du traitement. Heureusement, la thrombopénie post-chimiothérapie peut être prise en charge par la pratique de transfusions de plaquettes, de traitements supplémentaires, comme les facteurs de croissance de cellules hématopoïétiques ou la greffe de cellules souches.

1.2.4. Carence vitaminique

- Carence en folate vit b9
- Mécanisme de déficit aigue en vitamine b9, défaut d'utilisation des folates et défaut de maturation
- Étiologies ; carence latente soudainement décompensé par des besoins accru ; sepsis, chirurgie lourde, nutrition parentérale excessive
- Manifestation biologique
- Hémogramme ; thrombopénie
- Survenue brutale souvent sévère (<50G.I)
- Leucopénie mais sans anémie
- Myélogramme présence des mégalo blastes,
- Déficits en vitamine B12

Les carences en vitamine B12 provoquent chez les sujets âgés des anémies macrocytaires normochromes arégénératives. Une neutropénie et une thrombopénie sont habituelles. Classiquement, la moelle osseuse est riche et « bleue » en raison de la présence d'érythroblastes de grande taille (mégalo blastes) au cytoplasme basophile (le myélogramme est aujourd'hui jugé inutile). La cause la plus fréquente des déficits en vitamine B12 est le syndrome de « non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP) » ou de « mal digestion des cobalamines alimentaires » (food-cobalamin malabsorption). C'est une incapacité à libérer la vitamine B12 de ses protéines alimentaires ou de transport intestinal (alors que l'absorption de vitamine B12 non liée est normale). Ce syndrome s'observe dans des situations qui ont en commun une hypochlorhydrie gastrique : gastrite atrophique, infection à *Helicobacter pylori*, prise régulière d'inhibiteur de la pompe à protons. Il complique les traitements par la metformine.

Chapitre II : Purpura thrombopénique secondaire

La maladie de Biermer (anémie pernicieuse), deuxième grande cause, survient après 50 ans, surtout chez la femme. C'est une gastrite atrophique auto-immune qui détruit à la fois les cellules pariétales gastriques et celles sécrétant le facteur intrinsèque. Les anticorps sont détectables dans le sérum (voir fiche « Anticorps anti facteur intrinsèque »). La vitamine B12 est effondrée.

Les gastrectomies totales (surtout après 10 ans) ou subtotaux (lorsque le moignon s'atrophie secondairement), les malabsorptions (maladie cœliaque, entéropathies inflammatoires, grêles courtes, etc.) sont également la cause de carences en vitamine B12.

Carence martiale

La carence martiale est classiquement responsable d'une anémie microcytaire, parfois accompagnée d'une thrombocytose. L'association à une thrombopénie est en revanche beaucoup plus rare.

Nous avons retrouvé dans la littérature 39 autres observations de thrombopénie par carence martiale dont 24 suffisamment détaillées pour être analysées. La carence martiale et l'anémie sont, dans ces cas, toujours très profondes. Il convient donc de toujours commencer par une supplémentation en fer devant une « thrombopénie carencielle », afin d'éviter des examens invasifs inutiles et traitement inadapté. L'effet thérapeutique est alors spectaculaire en quelques jours sur la numération des plaquettes.

1.2.5. Insuffisance médullaire constitutionnelle

Les thrombopénies constitutionnelles sont des entités rares et hétérogènes mais certainement sous-diagnostiquées car souvent étiquetées thrombopénies auto-immunes. Une vingtaine de gènes ont été décrits comme responsables de ces thrombopénies. Leur diagnostic précis est nécessaire car elles n'ont pas toutes le même pronostic, certaines pouvant notamment se compliquer d'hémopathies. Dans un premier temps, il est important de réunir un faisceau d'arguments orientant vers l'origine constitutionnelle : l'existence dès l'enfance de la thrombopénie et d'autres cas dans la famille constitue un argument fort. La deuxième difficulté est d'orienter l'étude génétique permettant de poser un diagnostic précis. Les variants à l'origine de ces thrombopénies agissent à des phases distinctes de la mégacaryocytopoïèse et entraînent des thrombopénies aux caractéristiques différentes. L'existence de signes extra-hématologiques, l'évaluation précise de la taille plaquettaire ainsi qu'une étude cytologique des mégacaryocytes médullaires quand elle est possible peuvent permettre une première orientation.

Une thrombopénie constitutionnelle doit être envisagée devant un ou plusieurs éléments parmi les suivants :

- La présence de la thrombopénie depuis l'enfance surtout s'il existe une histoire familiale de thrombopénie ou de syndrome hémorragique
- L'absence de réponse aux traitements classiques des thrombopénies auto-immunes (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses)
- La présence d'anomalies morphologiques des plaquettes : taille anormale, absence de granule

1.3. Cause thrombotique

- Thrombopathies = anomalies fonctionnelles des plaquettes.
- Elles sont constitutionnelles ou acquises.
- Elles peuvent concerner chaque étape de la physiologie plaquettaire.
- Le diagnostic doit être évoqué devant un temps de saignement allongé sans thrombopénie

1.3.1. Acquise :

1.3.1.1. Médicamenteuse :

Sévoflurane :

- Plusieurs études ont montré que le sévoflurane inhibe la fonction plaquettaire. Il prolonge aussi le TS

Antagonistes de l'angiotensine II :

Physiologiquement l'angiotensine conduit à l'activation et à l'agrégation plaquettaire. Les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) utilisés dans les cas d'hypertension artérielle, ont par leur mécanisme d'action une activité antiplaquettaire

- **Exemple :**

Losartan : L'étude (Nunez A, 2000) a analysé la capacité de trois ARA II à inhiber l'activation plaquettaire dépendante du TXA₂. Cette étude in vitro révèle que le losartan (à des concentrations comprises entre 5x10⁻⁷ M-5x10⁻⁵ M) et le valsartan (5x10⁻⁶ M) diminue l'activation plaquettaire induit par l'U46619. Le candésartan ne modifie pas l'activation plaquettaire à ces concentrations. (Levy PJ, 2000) ont montré une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine chez 9 patients présentant une hypertension, et sous losartan 50 mg par jour pendant 4 semaines

Antihypertenseurs centraux :

L'étude in vitro (Pinthong D, 2003) montre que les agonistes aux récepteurs imidazolines excepté la monoxidine inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la noradrénaline. L'agrégation plaquettaire induite par l'ADP était potentialisée par la clonidine, la monoxidine et, dans une mesure moindre par la rilménidine.

Bêta-bloquants :

Les Bêta-bloquants (BB) vont interagir avec les récepteurs adrénériques de la plaquette et ainsi influencer la fonction plaquettaire. Ils vont également agir sur le métabolisme calcique, inhiber le signal de transduction via les voies de la phospholipase C/pkC selon (Blann AD, 2003)

Furosémide :

Le furosémide (à une posologie de 60 mg/jour), d'après une étude (Kribben A, 1988) in vivo, est capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP par un effet direct du furosémide sur la plaquette. Ces mêmes auteurs ont constaté à long terme, que le furosémide

réduisait la densité des récepteurs adrénérgiques α_2 de hautes affinités. Ils ont supposé un effet direct du furosémide où la stimulation du système nerveux sympathique.

Inhibiteurs calciques :

Le blocage des canaux calciques empêche l'activation plaquettaire. En effet les inhibiteurs calciques vont inhiber les mobilisations du Ca^{2+} des réserves intracellulaires, le complexe GP IIb/IIIa, ou interagir avec les récepteurs adrénérgiques α et purinérgiques (P2X1) (Blann AD, 2003 ; Dai H, 2003).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en bloquant l'action de l'angiotensine II ont une action antiplaquettaire comme les ARA II (Blann AD, 2003). Les IEC diminuent l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP ou au collagène

CORTICOÏDE :

Les plaquettes possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes, qui une fois activés par la prednisolone modulent l'agrégation plaquettaire. (Liverani E, 2012) montrent que la prednisolone comparée à l'action de la fludrocortisone et de la triamcinolone inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. La prednisolone est capable de diminuer l'adhésion plaquettaire au collagène

Bêtalactamines :

Les bêtalactamines, en particulier les pénicillines et les céphalosporines vont induire un dysfonctionnement plaquettaire, à de fortes concentrations. Elles sont capables d'inhiber l'adhésion, la sécrétion et l'agrégation plaquettaire. Ces effets vont se manifester au bout de 2 à 3 jours, et disparaissent 3 à 10 jours après la dernière prise. Plusieurs molécules sont incriminées, la pénicilline G, la ticarcilline, la mezlocilline, la pipéracilline, l'ampicilline, l'oxacilline, la ceftriaxone

Amphotéricine B :

L'amphotéricine a fait l'objet d'études dans le cadre des transfusions plaquettaires. (Pastakia KB, 1996) se sont intéressés aux effets de l'amphotéricine B sur les plaquettes transfusées, et ont montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine, de la recapture de la sérotonine, de la libération de la sérotonine induite par la thrombine. Ils ont également remarqué une augmentation du volume moyen plaquettaire et une surexpression de la P-sélectine sur des plaquettes inactivées.

Chloroquine :

La chloroquine possède plusieurs actions : anti-inflammatoire, immunosuppressive, photo protectrice, antipaludéenne, et anti-agrégant. L'étude (Nosa R, 2000) s'est intéressée aux mécanismes d'action de sa propriété anti-agrégant. Dans leur étude in vitro, ils ont confirmé que la chloroquine inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine, leurs résultats suggèrent même que la chloroquine inhibe les plaquettes activées. Les mécanismes d'actions proposés par les auteurs : action directe de la chloroquine, action sur le Ca^{2+} intra plaquettaire, et action sur le site d'activation de la phospholipase A2

ASPIRINE ET AINS :

L'aspirine et les AINS bloquent la production de thromboxane par la cyclo-oxygénase A2. Cet effet peut durer 5 à 7 jours. L'aspirine augmente modérément le saignement chez l'individu en bonne santé, mais peut l'augmenter de façon nette chez les patients âgés ou en cas de dysfonctionnement plaquettaire sous-jacent ou de trouble grave de la coagulation (p. ex., patient traité par l'héparine ou souffrant d'une hémophilie sévère). Le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélol peuvent nettement inhiber la fonction plaquettaire et augmenter les saignements

HEPARINE : La thrombopénie induite par l'héparine ou TIH (en anglais, heparin-induced thrombocytopenie ou HIT) est une complication grave d'un traitement par héparine, qu'elle soit intraveineuse, calcique, ou de bas poids moléculaire. Elle est de mécanisme allergique avec formation d'anticorps contre un complexe formé par l'héparine et le facteur plaquettaire. Ces anticorps sont détectables avant même toute thrombopénie. Cette allergie n'est cependant pas classique dans le sens qu'il n'y a pas toujours une exposition préalable au médicament, avec une augmentation simultanée des anticorps de type immunoglobuline G et M. Il est possible que la première présentation de l'antigène soit faite sous forme bactérienne, par exemple, au niveau de la sphère buccale. Il existe également une activation de la thrombine. La chute du nombre de plaquettes est secondaire à leur agrégation sous forme de caillots pouvant occlure différents vaisseaux. Cette thrombopénie entraîne par ailleurs un risque de saignement.

1.3.1.2. Insuffisance rénale chronique

Les anomalies de l'hémostase développées au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique (IRC) sont complexes et portent tant sur l'hémostase primaire que sur la coagulation et la fibrinolyse.

La tendance au saignement a été reconnue dès le 18^e siècle par Morgagni puis, sept décennies plus tard par Bright, qui souligne la grande prévalence de purpura au cours de l'urémie.

Les manifestations hémorragiques représentaient jusqu'à ces dernières années la première cause de mortalité chez ces patients. Elles sont variables dans leur intensité, mais leurs localisations peuvent en faire toute la gravité. Les progrès thérapeutiques et en particulier l'utilisation et la large diffusion de la dialyse ont considérablement amélioré le pronostic des patients, et les complications hémorragiques ont laissé place aux complications thrombotiques aussi bien artérielles que veineuses.

Le syndrome hémorragique survenant au cours de l'IRC semble être lié à la durée d'évolution et à l'intensité de la maladie même s'il apparaît à des degrés variables d'évolution d'un patient à l'autre.

Il est caractérisé par la normalité des tests de la coagulation, l'absence de thrombopénie et serait corrélé à l'importance de l'allongement du temps de saignement.

Bien que la physiopathologie des anomalies de l'hémostase primaire, largement débattue depuis plus de trente ans, reste de nos jours toujours controversée, la biologie moléculaire a permis de révéler chez l'insuffisant rénal des anomalies complexes touchant tant la plaquette que la cellule endothéliale. Les phénomènes rhéologiques, qui jouent un rôle important dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, sont aussi modifiés en raison de l'anémie induite par le défaut de sécrétion d'érythropoïétine.

Tendance hémorragique accrue

Les altérations de l'hémostase primaire au cours de l'IRC sont complexes. De nombreuses anomalies métaboliques ont été observées dans les plaquettes, les cellules endothéliales ainsi que dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. En dehors de ces aspects

biochimiques, il existe des modifications rhéologiques qui entraînent une diminution de la vitesse de formation du clou plaquettaire.

L'ensemble des anomalies décrites conduit à la modification des interactions plaquettes-cellules endothéliales et des plaquettes entre elles et aboutit finalement à l'allongement du temps de saignement (TS).

1.3.1.3. Le myélome multiple :

La fréquence des hémorragies au cours du MM varie selon les études (de 7 à 33 %) et selon le type d'immunoglobuline (Ig) monoclonale : IgG (15 % des patients ont une tendance hémorragique), IgA (40 %), IgM (60 %), IgD (myélome très rare mais risque hémorragique +++). Le décès survient dans 3 % des cas par hémorragie massive. Les hémorragies sont surtout cutanéomuqueuses ou bien cérébrales / rétinienne.

Mécanismes hémorragiques

Ils sont multifactoriels et se potentialisent :

FR dus au patient :

Acquis (anti-agrégant plaquettaire, Insuffisancerénale, Pathologie hépatique) ou constitutionnels (Coagulopathies héréditaires, Tendance hémorragique antérieure inexplicée)

FR dus au terrain tumoral :

Thrombopénie par invasion médullaire. Les thrombopénies sont observées dans 6 à 15 % des cas de MM au diagnostic ; elles sont généralement modérées (50-100 G/l) et répondent bien aux corticoïdes.

FR dus au MM :

- **Syndrome d'hyperviscosité** : dû à l'Ig monoclonale, pouvant faire saigner. Ce sont surtout des hémorragies des micro- vaisseaux (buccales, génitales, gastro-intestinales, rétinienne, épistaxis) dont la symptomatologie dépend du taux de l'Ig monoclonale. Le traitement est la plasmaphérèse en urgence.
- **Dysfonction plaquettaire** : par thrombopathie (la liaison de l'Ig monoclonale aux plaquettes diminue leur adhésion) traitée par corticoïdes ou plasmaphérèse ; ou thrombocytose : rare dans le MM, mais fréquente 50 % dans le POEMS syndrome.
- **Activité auto-AC de l'Ig monoclonale** : ce sont surtout des ACC de type anti polymérase (pouvant induire un risque thrombotique mais aussi hémorragique en interférant avec la fibrinofomation), plus rarement des ACC de type anti-facteur (anti-II et anti-VIII), ou ayant une activité héparine-like.

- **Syndrome de Willebrand acquis (AVWS)**, révélé par des tests biologiques de Willebrand perturbés, en l'absence d'antécédents familiaux ou personnels. Ces anomalies sont corrigées après traitement antitumoral.

Les AVWS sont secondaires à un syndrome lymphoprolifératif chronique dans 50 % des cas (plus souvent un MGUS qu'un MM). Le mécanisme peut résulter d'une activité auto-Ac anti-facteur Willebrand de l'Ig monoclonale, d'une absorption du VWF sur les cellules myéломatoses, d'une augmentation de la dégradation du VWF ou d'une diminution de la synthèse du VWF. Le plus souvent, il s'agit d'une maladie de Willebrand de type 2 (qualitative : diminution de l'activité VWF plus importante que l'antigène avec ratio $\leq 0,7$).

FR dus au traitement antitumoral

Le risque de thrombopénie majeure (grade 3 : plaquettes entre 10 et 50 G/l ou grade 4 : < 10 G/l) est élevé sous traitement par bortezomib (Velcade®).

Une thrombopénie survient dans 30 % des cas (tous grades : 43 %) ; elle est cyclique : les plaquettes diminuent de J1 à J11 (nadir), puis réaugmentent et se normalisent de J12 à J21 (période de repos). Les tests d'agrégation montrent une diminution de la réponse à l'ADP. Sous traitement, une surveillance de la numération plaquettaire est requise avant et pendant les cures : la cure n'est pas débutée si les plaquettes sont < 70 G/l et le traitement est arrêté si les plaquettes sont < 30 G/l. Une transfusion de plaquettes peut être nécessaire. Le bortezomib a en outre un effet antithrombotique par le biais d'une augmentation de la TM endothéliale et de l'efficacité de la réponse à la protéine C (inhibition augmentée de la coagulation).

Marqueurs biologiques hémorragiques :

Les tests d'hémostase sont souvent perturbés, de manière spécifique à chaque anomalie :

- Temps de saignement, temps d'occlusion allongés : thrombopénie, AVWS
- Temps de thrombine (TT) allongé, temps de reptilase (TR) allongé : ACC de type anti-polymérase
- TT allongé, TR normal : ACC héparine-like

1.3.1.4. Alcoolisme :

De nombreuses études tendent à montrer que l'alcool altère la fonction plaquettaire. D'après (Mukamal KJ, 2005), la consommation d'alcool (bière, vin, alcool fort) chez l'homme est inversement proportionnelle à l'activation plaquettaire (induite par l'ADP) notamment pour une consommation hebdomadaire de 3 à 6 verres ou plus. La consommation d'alcool est associée à une baisse de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP chez l'homme et la femme, et par l'épinéphrine chez l'homme.

D'après (El-Sayed MS, 2002), l'exercice physique augmente la sensibilité de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP liée au métabolisme anaérobie. La consommation d'alcool après l'exercice physique retarde le retour à la normal du profil de l'agrégation plaquettaire. Les polyphénols présents dans certains alcools altèrent également la fonction plaquettaire. (Umar A, 2004) ont montré in vitro que l'extrait d'armagnac sans alcool inhibe la fonction plaquettaire. Ils ont ensuite comparé l'armagnac et un alcool de même degré sans polyphénol, la vodka chez des sujets sains qui ont pris des doses de 30 ml pendant 14 jours. L'agrégation plaquettaire induit par l'ADP était plus fortement diminuée avec l'armagnac que la vodka. Deux semaines plus tard, les auteurs ont remarqué une augmentation 'rebond' de l'agrégation plaquettaire seulement avec la vodka.

(Pignatelli P, 2002) ont montré que le vin rouge et le vin blanc affectaient différemment l'agrégation plaquettaire induit par le collagène, cette différence est due à la concentration de polyphénol présent dans le vin

1.3.2. Constitutionnelle :

Les thrombopathies d'origine constitutionnelle sont un groupe hétérogène de pathologies rares.

- Elles peuvent concerner chaque étape de la physiologie plaquettaire.
- Elles sont isolées, associées à une thrombopénie ou à des atteintes hématologiques ou extra-hématologiques, on parle alors de thrombopathies syndromiques.
- 26 gènes impliqués

Tableau 2 : Un tableau montrant les anomalies moléculaire et fonctionnelle

Thrombopathie	Anomalie moléculaire	Anomalie fonctionnelle
Trouble de l'adhésion		
Syndrome de Bernard Soulier et variants	GPIb, GPV et GPIX ou complexe GPIb-IX-V anormal	Adhésion plaquettaire aux microfibrilles du sous endothélium ↓ et ↓ de la liaison au VWF
Syndrome pseudo-von Willebrand plaquettaire (pseudo IIb)	↓ GPIb	Déplétion plasmatique en VWF par captation plaquettaire accrue: adhésion au sous endothélium
Anomalie de réactivité au collagène	↓ GPIa	Adhésion au collagène du sous endothélium ↓
Trouble de l'activation		
Anomalies des flux calciques	?	Défaut des réactions enzymatiques de l'activation plaquettaire: libération granulaire et agrégation ↓
Défaut de synthèse des prostaglandines	Déficit en cyclo-oxygénase ou en thromboxane synthétase	Idem
Défaut de réactivité à l'ADP	Diminution des récepteurs à l'ADP	Activation et agrégation post ADP ↓
Défaut de réactivité à l'épinéphrine	Diminution des récepteurs β2 adrénergiques	Pas de réponse à l'épinéphrine
Syndrome de Montréal	Déficit en calcium protéase	Anomalie fonctionnelle du cytosquelette (?)
Déficit de sécrétion des granules alpha		
Syndrome des plaquettes grises	↓ granules α et de leurs constituants	Défaut de libération in situ des constituants des granules alpha. Adhésion et agrégation ↓
Déficit en multimérine	↓ multimérine et facteur V plaquettaire	Défaut de libération du facteur V in situ
Défaut de libération des granules denses		
Syndrome du pool vide	↓ granules denses ou non fonctionnels	Défaut de libération de l'ADP. Agrégation ↓
Défaut de l'agrégation		
Thrombasthénie de Glanzmann	GPIIb et GPIIb	Défaut de fixation du fibrinogène plasmatique. Agrégation ↓
Variants de thrombasthénie	Complexe GPIIb-IIIa absent ou anormal	Idem
Autres		
Déficit en facteur 3 plaquettaire	Anomalie des sites de liaison du Va et Xa par anomalie du flip-flop phospholipidique	Défaut d'activation in situ des facteurs de la coagulation plasmatique

1.3.2.1. Syndrome de Bernard-Soulier

L'absence d'adhésion des plaquettes au sous-endothélium est caractéristique du syndrome de Bernard-Soulier, également connu sous le nom de dystrophie thrombocytmie hémorragipare. Cette condition extrêmement rare résulte d'un déficit (ou occasionnellement d'une anomalie qualitative) du récepteur majeur du facteur Willebrand, le GPIb-IX, ce qui entraîne un défaut d'adhérence des plaquettes au sous-endothélium. La transmission de cette maladie se fait selon un mode autosomique récessif.

Sur le plan clinique, cette maladie peut varier en gravité. Les symptômes hémorragiques se manifestent dès la naissance dans sa forme typique, avec des chutes au niveau du cordon ombilical et des pétéchies. Chez les adultes ou les enfants, le diagnostic est souvent évoqué en présence d'épistaxis, de blessures muqueux ou d'hémorragies après des interventions chirurgicales.

Le diagnostic biologique de la maladie repose sur plusieurs critères, notamment :

Chapitre II : Purpura thrombopénique secondaire

- Un temps de dépression prolongé associé à une thrombopénie variable et à des plaquettes de très grande taille, atteignant parfois jusqu'à 30µm de diamètre.
- Une agrégation plaquettaire normale en réponse à l'ADP, au collagène et à l'acide arachidonique, mais une absence d'agrégation en réponse à la ristocétine et un retard dans la réponse à la thrombine.
- Une rétraction normale du caillot.
- Une diminution de la consommation de prothrombine.
- Au niveau médullaire, une augmentation du nombre de mégacaryocytes, qui sont polylobés, présente de grandes vacuoles et un système membranaire très développé.
- L'analyse en cytométrie de flux des plaquettes révèle une diminution de l'expression de GPIb-IX et confirme leur grande taille.

Il est possible de diagnostiquer la maladie de manière prénatale.

À noter que la thrombopénie enregistrée dans cette condition est due à une réduction de la teneur en acide sialique et à une dysmégacaryocytopoïèses

1.3.2.2. Défaut d'activation plaquettaire = Anomalies du métabolisme des prostaglandines

Fréquence et transmission : Rares

Défaut de production de thromboxane A2. Il peut être dû à un défaut de cyclo-oxygénase ou à un défaut de thromboxane synthétase.

Les manifestations cliniques :

Le syndrome hémorragique est modéré

Le diagnostic biologique :

Le temps de saignement est peu allongé.

1.3.2.3. Anomalies des granules denses = Syndrome du pool vide delta

Fréquence et transmission :

- Exceptionnel.
- Diminution du nombre des granules denses et de leur contenu.

Le diagnostic biologique

Repose sur la mise en évidence d'un défaut d'agrégation au collagène, à l'acide arachidonique et à un degré moindre à l'ADP.

1.3.2.4. Anomalies des granules alpha = Syndrome des plaquettes grises

Fréquence et transmission :

Transmission autosomique dominante.

Les manifestations cliniques :

Manifestations hémorragiques modérées

Le diagnostic biologique :

Repose sur la mise en évidence :

- De l'absence de granules alpha sur les frottis après coloration au MGG => aspect gris des plaquettes. Défaut d'empaquetage au niveau des granules alpha.
- La thrombopénie est variable
- D'un défaut d'agrégation après stimulation par le collagène, la thrombine, l'épinéphrine et moins avec ADP.
- D'une captation accrue du Ca intracellulaire vers les vésicules de stockage.
- D'une myélofibrose

1.3.3. Défaut d'agrégation plaquettaire = Thrombasthénie de Glanzmann

Fréquence et transmission :

Thrombopathie rare due à un déficit plaquettaire sévère (type I, le plus fréquent) ou partiel (type II) en GPIIb-IIIa, récepteur majeur du fibrinogène. Plus rarement, la maladie est due à une anomalie qualitative du complexe GPIIbIIIa (variants). Transmise sur un mode autosomal récessif. La thrombasthénie de Glanzmann est plus fréquente dans les ethnies où une forte consanguinité est présente (Gitans).

Les manifestations cliniques

Sont hémorragiques. Il n'existe pas de corrélation entre l'intensité des anomalies biologiques et le degré hémorragique. Dans la forme typique, le saignement est présent la naissance : purpura, gingivorragies, épistaxis. Les saignements sont souvent abondants, nécessitant des transfusions sanguines répétées. Les périodes menstruelles et les accouchements sont responsables aussi d'hémorragies et favorisent le développement d'une carence martiale (déficit en fer) et d'une anémie chronique. Les extractions dentaires pratiquées en l'absence de traitement sont généralement hémorragiques.

Le diagnostic biologique

Repose sur la mise en évidence :

- D'un allongement du temps de saignement avec une numération plaquettaire normale.
- D'une absence d'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP au collagène, à l'acide arachidonique. Par contre, la réponse plaquettaire à la ristocétine est normale.
- L'étude en cytométrie de flux montre la diminution ou l'absence d'expression de GPIIb/IIIa
 - **Dans le type I** : La rétraction du caillot est nulle et le fibrinogène intra plaquettaire indétectable.
 - **Dans le type II** : La rétraction du caillot est diminuée, ainsi que le fibrinogène intra plaquettaire et la fixation à la membrane. Le diagnostic anténatal est possible.

2. Cause vasculaire :

Selon leur mécanisme, ils peuvent être classés de la façon suivante : Purpuras vasculaires sans altération pariétale, purpuras par occlusion vasculaire (purpuras nécrotiques), vascularites, capillarites purpuriques et pigmentogènes.

2.1. Purpuras vasculaires sans altération de la paroi vasculaire

Ils sont liés à une fragilisation du soutien conjonctif dermique, avec développement du purpura au moindre traumatisme ou à des phénomènes mécaniques d'hyperpression vasculaire.

Fragilisation du soutien conjonctif dermique

Le purpura simplex traduit une fragilité vasculaire constitutionnelle non pathologique. Le purpura de Bateman s'observe sur des peaux de sujets très âgés ou après une corticothérapie prolongée.



Figure 11 : purpura de Bateman

2.2. Le purpura de Bateman

La localisation préférentielle s'observe au sein des zones exposées aux microtraumatismes (dos des mains, avant-bras). Le purpura est ecchymotique, aux contours irréguliers, et évolue vers une pigmentation brun violacé. Il s'associe aux autres signes du vieillissement cutané (pseudo cicatrices stellaires blanchâtres, atrophie cutanée). Un aspect comparable peut s'observer au décours d'une corticothérapie prolongée, locale ou par voie générale, ainsi qu'au cours du syndrome de Cushing. La carence en vitamine C (scorbut) s'exprime par un purpura volontiers folliculaire et par des ecchymoses. Une fragilité cutané vasculaire se rencontre dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, au cours de l'amylose systémique (topographie périorbitaire caractéristique au décours d'un effort ayant entraîné une élévation de la pression vasculaire) et au cours de la maladie de Rendu-Osler.

Augmentation de la pression vasculaire

Un purpura peut se développer, en dehors de tout contexte pathologique, et de manière transitoire, après des efforts de toux ou de vomissements importants, après succion, ou au cours d'accidents de décompression.

2.3. Purpuras pigmentés chroniques

Le mécanisme de ces purpuras chroniques et d'évolution bénigne, touchant principalement les membres inférieurs, est encore mal connu, faisant intervenir un infiltrat inflammatoire dermique modéré, à prédominance lymphocytaire T. L'aspect clinique de base est celui d'un purpura maculeux pétéchial, associé à une pigmentation persistante, brune, ocre, due aux dépôts dermiques d'hémosidérine. Les lésions sont peu ou pas prurigineuses et évoluent par poussées entrecoupées de rémissions. Il n'y a aucune expression systémique. Au purpura peuvent s'associer, selon les formes anatomocliniques, des télangiectasies ou des papules lichénoïdes. Les lésions sont situées, dans la grande majorité des cas, au niveau des membres inférieurs, de manière symétrique. Cependant, des formes unilatérales, linéaires, ont été rapportées, de même que des formes diffuses.



Figure 12 : Capillarite purpurique.

L'examen anatomopathologique montre des anomalies peu spécifiques prédominant au niveau du derme superficiel : capillaires ectasiques, avec hyperplasie endothéliale sans nécrose fibrinoïde, entourés d'un infiltrat inflammatoire modéré lymphohistiocytaire. L'examen note également une extravasation d'hématies ainsi que des dépôts hémossidériniques. Les cellules endothéliales présentent des anomalies de protéines d'adhésion : ICAM1, LFA1, ELAM1. Des études en immunomarquage ont montré que les cellules de l'infiltrat inflammatoire étaient des lymphocytes T CD4+, des cellules dendritiques CD1a+ et des cellules monocytaires. Plusieurs tableaux ont été identifiés.

2.4.Purpuras nécrotiques ou thrombotiques

Ils s'intègrent dans des tableaux riches par ailleurs au plan sémiologique : livedo inflammatoire, nécroses cutanées extensives. Ils traduisent volontiers une occlusion partielle du réseau vasculaire cutané ou sous-cutané le plus souvent par un phénomène de thrombose. L'aspect est celui de plaques purpuriques très irrégulières en « pièces de puzzle », de plus de 1 cm de diamètre, plus ou moins étendues, suivant souvent les trajets vasculaires (aspect serpentin). Le purpura est rapidement remplacé par une nécrose cutanée (avec aspect violacé persistant en périphérie des placards nécrotiques). Le diagnostic différentiel est parfois difficile avec une vascularite. Les causes de l'occlusion vasculaire sont variées : caillots plaquettaires, Cryo précipités, prolifération infectieuse endovasculaire, états de thrombophilie, embolies, dépôts de cristaux, pathologies érythrocytaires.

2.5. Vascularites

Le purpura est un signe cardinal des vascularites cutanées. Il est le plus souvent pétéchial (bien que des lésions centimétriques puissent s'observer dans les formes les plus sévères). Sa caractéristique principale est d'être « infiltré », « palpable » au passage du doigt sur la peau.



Figure 13 : Vascularite leucocytoclasique.

En effet, il traduit une altération de la paroi vasculaire par un infiltrat inflammatoire leucocytaire. Le purpura prédomine aux régions déclives, les poussées étant nettement aggravées par l'orthostatisme. D'autres éléments sémiologiques peuvent s'associer en fonction du type anatomoclinique de vascularite, de l'intensité et du moment évolutif : bulles, nécroses, ulcérations, nodules, aspect en « cocarde », plaques urticariennes fixes.

Le purpura est la manifestation cutanée la plus fréquente des vascularites cutanées des petits vaisseaux (76 à 100 % des cas selon les séries). L'encadré ci-après indique les signes cliniques associés au purpura en fonction de la forme anatomoclinique.

L'anatomopathologie montre un infiltrat inflammatoire périvasculaire, principalement autour des capillaires et veinules postcapillaires du derme. L'infiltrat est initialement lymphocytaire puis nettement composé de polynucléaires neutrophiles. La densité de l'infiltrat est variable. Cet infiltrat envahit la paroi vasculaire. Les débris nucléaires s'observent, témoins de l'éclatement des noyaux des polynucléaires neutrophiles (leucocytoclasie). Une nécrose fibrinoïde pariétale est parfois observée.

Chapitre II : Purpura thrombopénique secondaire

1. Médicaments

2. Infections (liste non exhaustive)

Infections streptococciques (purpura rhumatoïde)

Endocardites (lésions pétéchiales parfois vésiculeuses des extrémités)

Gonococcémies

Purpura fulminans (méningocoque, *Haemophilus*, pneumocoque)

Infection à *Mycobacterium leprae* (phénomène de Lucio)

Hépatites virales (B ou C)

Parvovirus B19, cytomégalovirus, MNI, VIH, virus influenzae

Infections à *Candida albicans*

Infections à *Plasmodium malariae*

3. Pathologies auto-immunes

Dermatomyosite

Entérocolites inflammatoires

Lupus érythémateux systémique

Polyarthrite rhumatoïde

Polychondrite chronique atrophiante

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Cirrhose biliaire primitive

4. Hémopathies et néoplasies

Cancers solides

Leucémies

Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

Myélodysplasies

Myélome, maladie de Waldenström

5. Divers

Cryoglobulinémies

Déficits en α -1-antitrypsine

Déficits génétiques en fraction du complément : C2-C3-C4

Hypergammaglobulinémie

Vasculites de contact (produits chimiques, végétaux, animaux, topiques médicamenteux)

Bowell bypass syndrome

Maladie de Behçet

MNI : mononucléose infectieuse ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Figure 14: Les principales étiologies des vascularites leucocytoclasiques cutanées.

Partie Pratique

1. Introduction :

Le purpura thrombopénique est lié à une diminution du nombre de plaquettes dans le sang, car les plaquettes permettent de limiter les saignements et les hémorragies en participant au processus de cicatrisation en cas de lésions.

Le purpura thrombopénique se présente généralement par des petites taches (lésions pétechiales) mais aussi de lésions hémorragiques linéaires aux contours mal délimités (lésions ecchymotiques). Aussi les patients présentent généralement des saignements au niveau des muqueuses (bouche, gencives, fosses nasales...).

Le mécanisme de cette baisse du nombre de plaquettes est lié soit à une diminution de leur production dans la moelle osseuse (thrombopénie centrale) soit une destruction plaquettaire dans la circulation alors qu'elles sont déjà formées (thrombopénie périphérique).

- **L'objectif principal de notre étude est de :**

- Déterminer les étiologies possibles d'un purpura thrombopénique d'origine périphérique.
- Trouver le seuil d'apparition du syndrome hémorragique

2. Matériel et méthode :

- Il s'agit d'une étude prospective bi- centrique portant sur les patients atteints d'un purpura thrombopénique secondaire diagnostiqué de 15/07/2023 jusqu'au 15/11/2019.
- Durant cette période nous avons colligé 30 patients atteints de purpura thrombopénique secondaire nouvellement diagnostiqué.
- Ces dossiers ont été collectés à partir du service d'hématologie qui fait partie du CHU Tlemcen, du service de gynécologie qui fait partie de l'EHS mère et enfant Tlemcen

2.1. Population d'étude :

2.1.1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus les patients :

- Diagnostiqués d'un purpura thrombopénique secondaire
- Âgés plus de 16 ans

2.1.2. Critères de non inclusion :

- Les patients qui ont des dossiers incomplets ou en cours d'ouverture.

2.2. BILANS DIAGNOSTIQUES :

Une analyse descriptive des caractéristiques biologiques et cliniques des patients a été effectuée. Nous avons calculé les moyennes pour les variables quantitatives, et les pourcentages pour les variables qualitatives.

2.2.1. Examen clinique :

- Identification du patient, son âge (date de naissance), sa profession et la notion d'exposition aux substances toxiques (exemple : agriculteurs/pesticides).
- Antécédents médicaux et chirurgicaux : comorbidité, néoplasie associée.
- Antécédents familiaux notamment de néoplasie.
- Circonstances de découverte : syndrome hémorragique (gingivorragie, épistaxis, hémorragies digestive.....).
- Examen physique complet à la recherche de pathologies associées.
- Des courbes de température chez les patients avec septicémie
- Rechercher les complications des thrombopénies secondaires massives notamment la coagulation intra vasculaire disséminé

2.3. Bilan biologique :

Un bilan biologique standard à la recherche d'atteintes des organes cibles comprenant :

- Une numération formule sanguine
- Un frottis sanguin périphérique
- Un myélogramme ' cas d'envahissement médullaire'
- Un dosage de la protéine c réactif et calcul de la vs dans le cadre infectieux

3. Résultats

3.1. Étude descriptive

- 1- Répartition selon le sexe
- 2- Répartition selon les tranches d'âges
- 3- Répartition selon les comorbidités
- 4- Répartition selon services
- 5- Répartition selon le traitement utilisée

3.1.1. Répartition selon le sexe :

Le sexe ratio est de : 0.6

Tableau 3 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Cas	Pourcentage
Homme	12	40
Femme	18	60

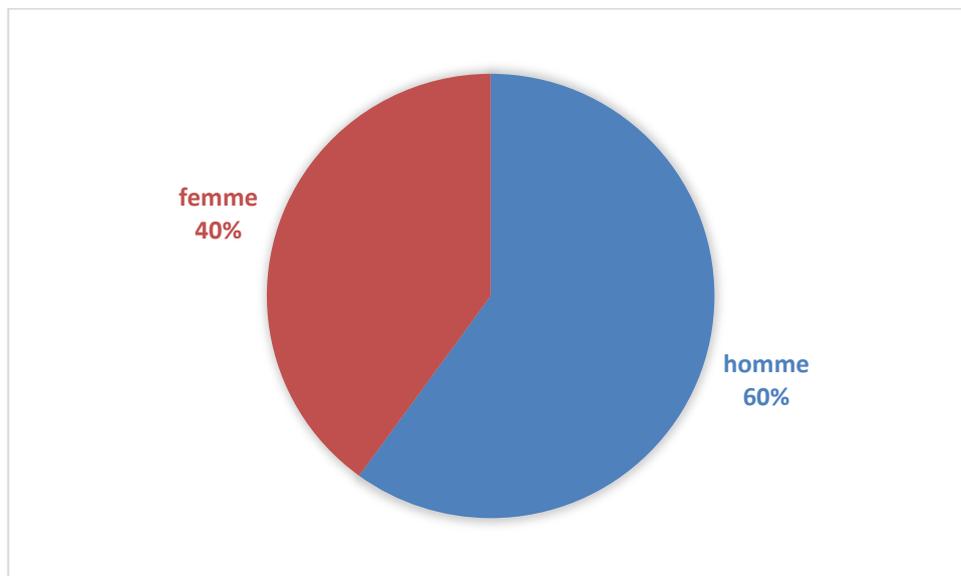


Figure 15: secteur représentant répartition des patients selon le Sexe

3.1.2. Répartition selon les tranches d'âges

Tableau 4: Répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âge(an)	Nombre des cas
10-20	01
21-30	04
31-40	02
41-50	05
51-60	04
61-70	03
71-80	07
81-90	04

Nombre des cas par rapport à Tranche d'age(an)

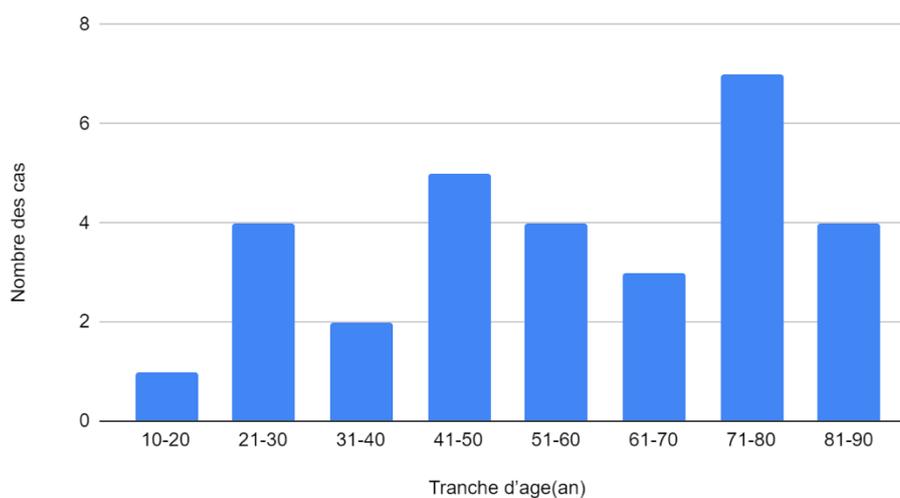


Figure 16: Répartition des patients selon l'âge

L'âge Médian au diagnostic est entre 51-60 avec des extrêmes de 10 ans et 89 ans.

La majorité de nos patients 23.33% ont un âge compris entre 71 et 80 ans

3.1.3. Répartition selon les comorbidités

On prend dans cette répartition les comorbidités les plus fréquentes :

- HTA
- DIABETE
- CARDIAQUE
- RENALE
- INFECTIEUSE
- AUTO-IMMUNES
- RAS

Tableau 5: Répartition des cas selon leurs comorbidités

Comorbidités	Cas
HTA	07
DIABETE	06
CARDIAQUE	02
RÉNALE	01
Infectieuse	04
Maladie auto-immune	04

Cas par rapport à Comorbidités

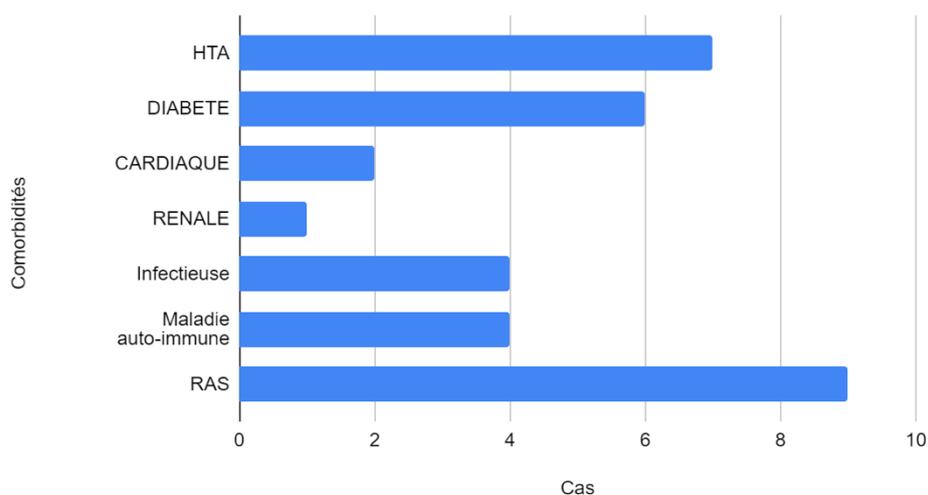


Figure 17 : Répartition des patients selon leurs comorbidités

Commentaire :

- La plupart des patients rencontrés n'ont aucuns antécédents
- Les ATCDs les plus rencontrés sont : HTA ; DIABETE

3.1.4. Répartition selon services

Tableau 6 : Répartition des patients selon la spécialité médicale (service)

Service	Nombre des cas
REANIMATION	05
HEMATOLOGIE	13
GYNECOLOGIE OBSTETRICALE	07
MEDECINE INTERNE	03
MALADIE INFECTIEUSE	02

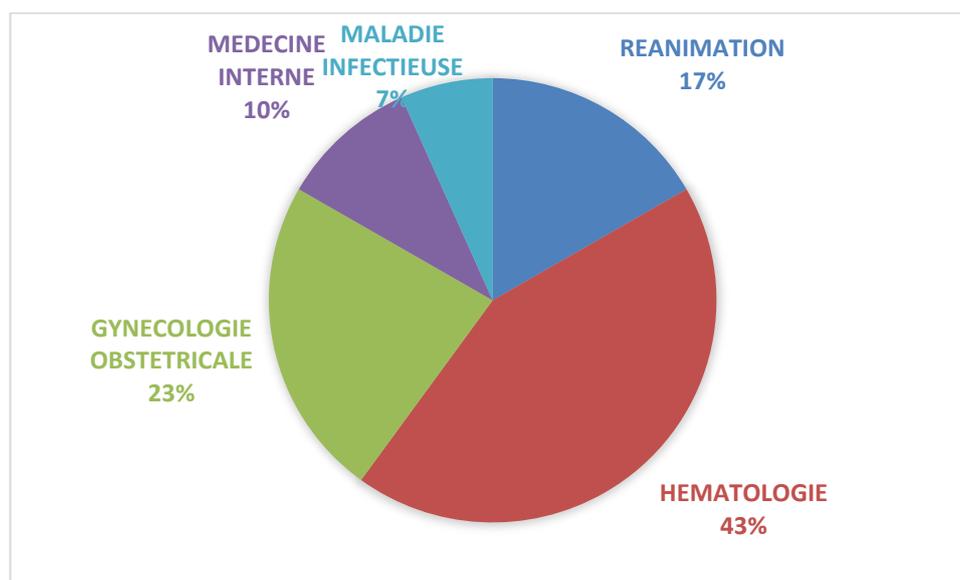


Figure 18: secteur montrant la répartition des patients selon les services du CHU

Commentaire :

La plupart de nos patients ont été collecté du service d'hématologie

3.1.5. Répartition selon le traitement utilisée :

On prend comme traitement : les corticoïdes ; les HBPN ; Aspégic

- Corticoïdes : 04
- HBPN : 02
- ASPEGIC : 03

Le reste du groupe étudié : pas de prise médicamenteuse

3.2. Étude analytique :

D'après la description précédente et les services chez qui on a fait l'étude

- Établissement : CHUT, service de réanimation anesthésie.
- Établissement : CHUT, service hématologie clinique
- Établissement : EHS, service de gynécologie obstétricale
- Établissement : CHUT. Médecine interne
- Établissement : CHUT maladie infectieuse

On remarque :

3.2.1. Caractéristiques cliniques :

3.2.1.1. La présence ou non d'un syndrome hémorragique :

Selon notre base de données : on a 18 patients qui présente un syndrome hémorragique cutanée ou muqueux et 12 qui non pas présentés un syndrome hémorragiques clinique

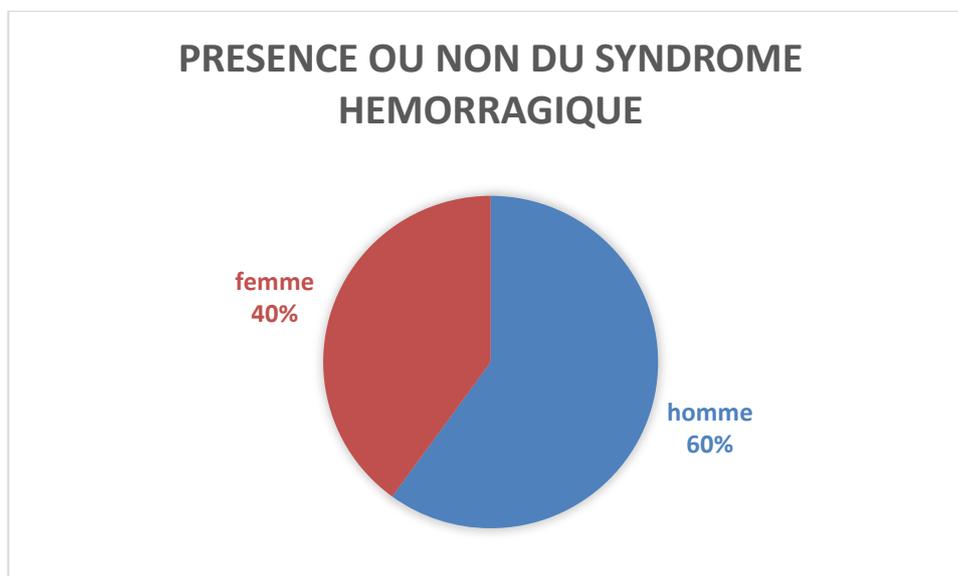


Figure 19: secteur montrant le pourcentage des patients qui ont présentés un syndrome hémorragique ou non

Selon nos études on note que plus de la moitié des patients ont présentés un syndrome hémorragique.

3.2.1.2. Lésions élémentaires :

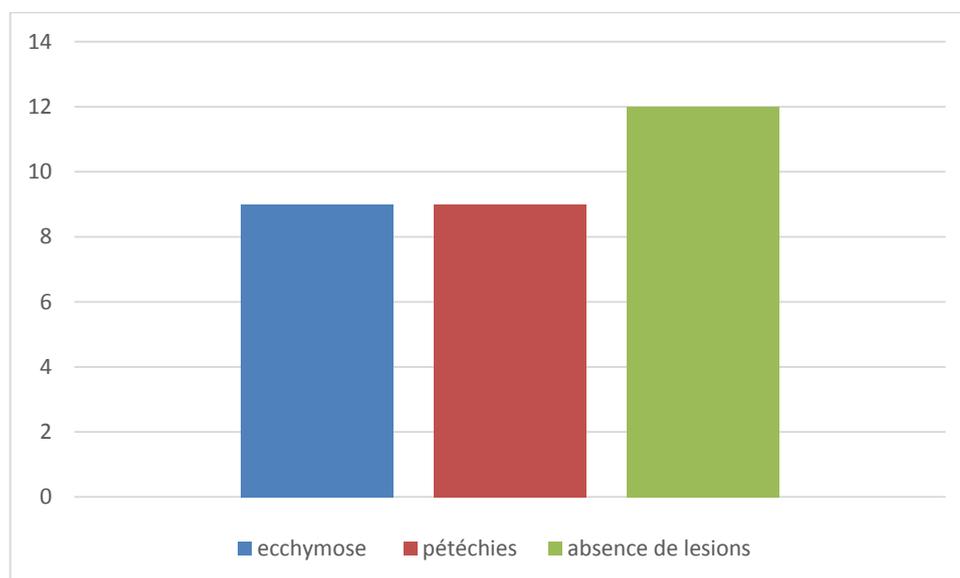


Figure 20: répartition des patients selon les lésions dermatologiques présentées

Parmi le groupe de patients étudiés :

Il y a un total de 30 patients dans ce groupe.

Parmi eux

- 9 présentent des ecchymoses
- 9 ont des pétéchie

De plus, il est à noter que

- 12 patients n'ont pas de lésions dermatologiques.

Ces données révèlent que la majorité des patients de cet échantillon (18 patients) ont présentée des lésions dermatologiques.

4. Les causes suspectées :

Tableau 7 : Répartitions des patients selon la cause probable

Causes	Nombre de cas
Hémopathies	11
Causes infectieuse	8
Iatrogène	3
Auto-immune	4
Autres	4

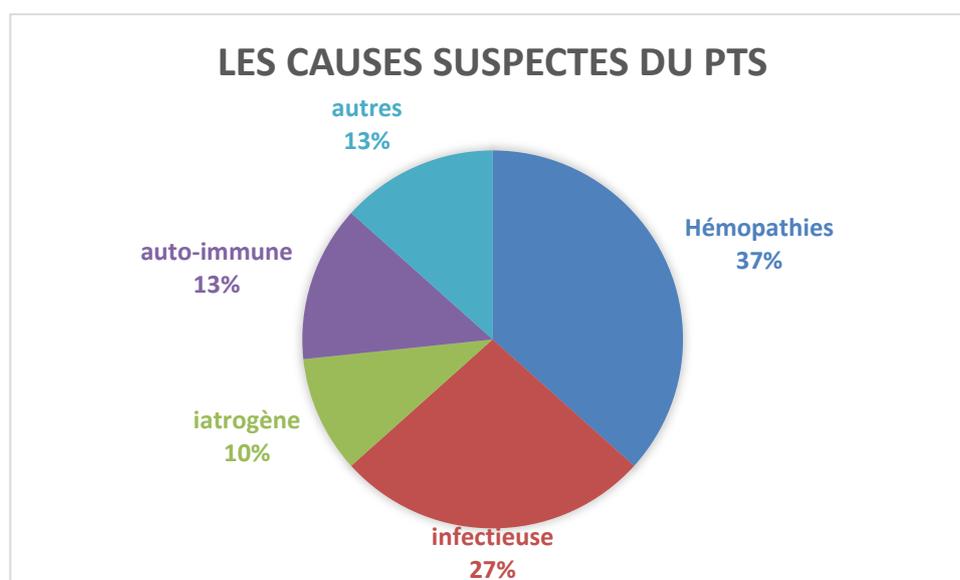


Figure 21: secteurs montrant les causes suspectes du purpura thrombopénique.

Il y a plusieurs causes suspectées qui sont réparties dans différentes catégories :

- **Causes Centrales** : Il y a 11 cas où une cause centrale (hémopathies malignes) est suspectée. Cela suggère que ces symptômes pourraient être liés à des problèmes ou des conditions directement associées au lieu de production des plaquettes
- **Causes Infectieuses** : Il y a 8 cas de causes infectieuses suspectées. Ces cas d'infections pourraient avoir des effets dans différentes parties du corps, à la fois centrales et périphériques.

- **Causes Iatrogènes :** Il y a 3 cas de causes iatrogènes suspectées. Deux de ces cas sont induite par l'héparine, tandis qu'un cas est lié à l'aspirine. Les causes iatrogènes se réfèrent généralement aux effets indésirables ou aux symptômes résultant de traitements médicaux.
- **Causes Auto-immunes :** Il y a 4 cas de causes auto-immunes suspectées.
- **Autres Causes :** Il y a 4 cas de causes diverses. Parmi elles, un est lié à la cholestase, une à l'embolie amniotique, et deux sont en cours d'investigation. Ces causes varient considérablement, de la cholestase (un trouble lié au foie) à l'embolie amniotique (une complication de la grossesse) et d'autres causes en cours d'analyse.

4.1. Les causes médullaires (centrale):

Tableau 8 : répartition des patients avec une cause centrale selon l'âge le sexe et les comorbidités

Cas	Âge	Sexe	Comorbidités	Causes
01	86	Homme	IDMHTA	Leucémie aigue
02	78	Homme	RAS	Leucémie aigue
03	85	Femme	HTA diabète fracture genou	Leucémie aigue
04	54	Homme	Psychiatrie	Leucémie aigue
05	47	Homme	RAS	Myélofibrose
06	46	Femme	HTA cancer du sein	Leucémie aigue
07	51	Femme	IIRC	Leucémie aigue
08	65	Homme	RAS	Leucémie aigue
09	34	Homme	RAS	Leucémie aigue
10	29	Femme	RAS	Leucémie aigue
11	76	Homme	HTA diabète RAO	Leucémie aigue

4.1.1. L'âge :

Tableau 9: répartition des cas selon l'âge

Âge	Cas
Entre 0-20	0
Entre 21-40	2
Entre 41-60	4
Plus de 61 ans	5

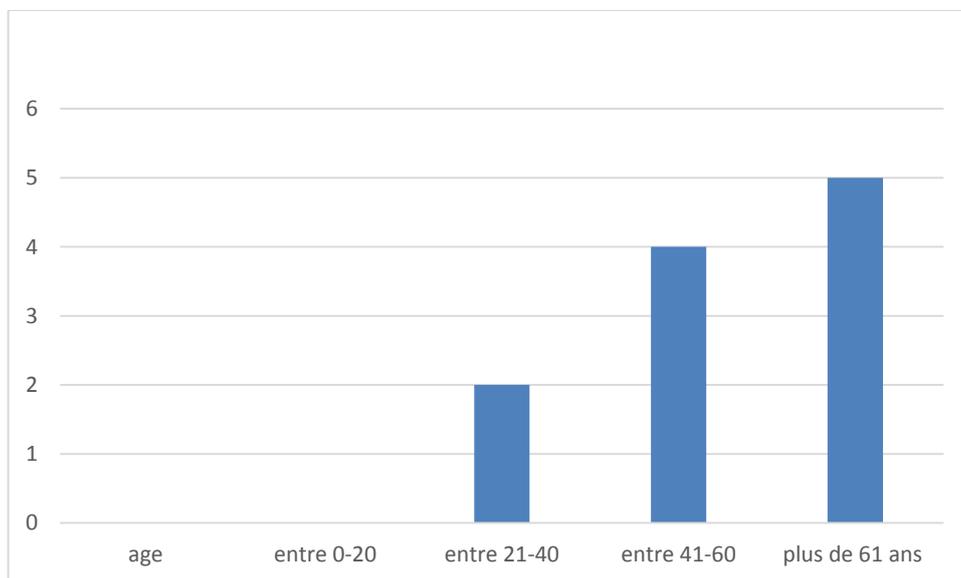


Figure 22 : Répartition des patients ayant une cause centrale selon les tranches d'âge

Commentaire :

- En regardant les intervalles d'âge, la médiane est "plus de 61 ans", car le 6e cas se trouve dans la catégorie "plus de 61 ans".
- Donc, dans ce cas, la médiane est "plus de 61 ans".

4.1.2. Le sexe :

On remarque :

Plus de la moitié des patients sont de sexe masculin avec un sexe ratio de 1.75

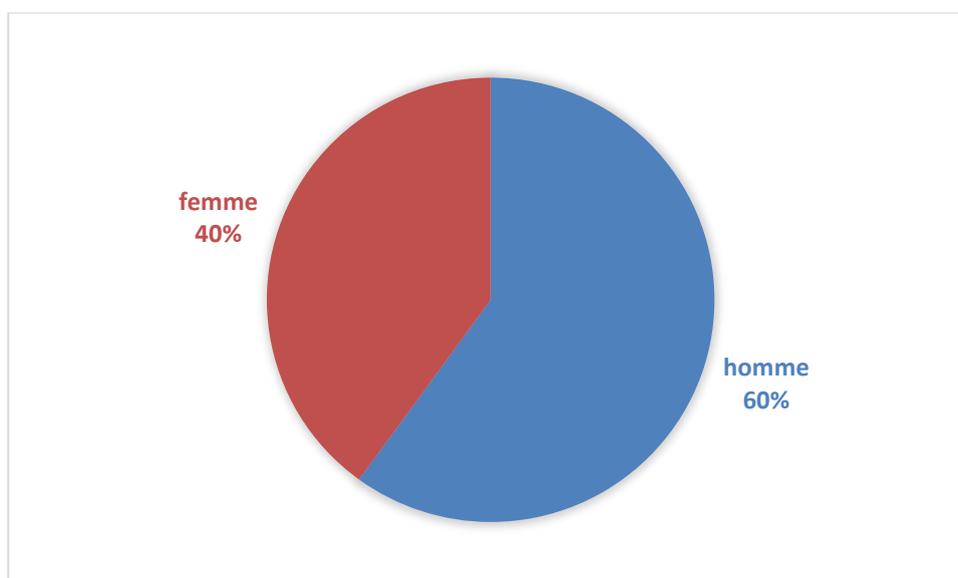


Figure 23 : Secteur montrant la répartition des cas selon le sexe

4.1.3. Comorbidités :

Tableau 10: Répartition des cas de cause centrale selon leurs comorbidités

Comorbidités	Cas
HTA	4
Diabète	2
Cardiaque	2
Rénale	1
Rien à signaler	4
Autres	3

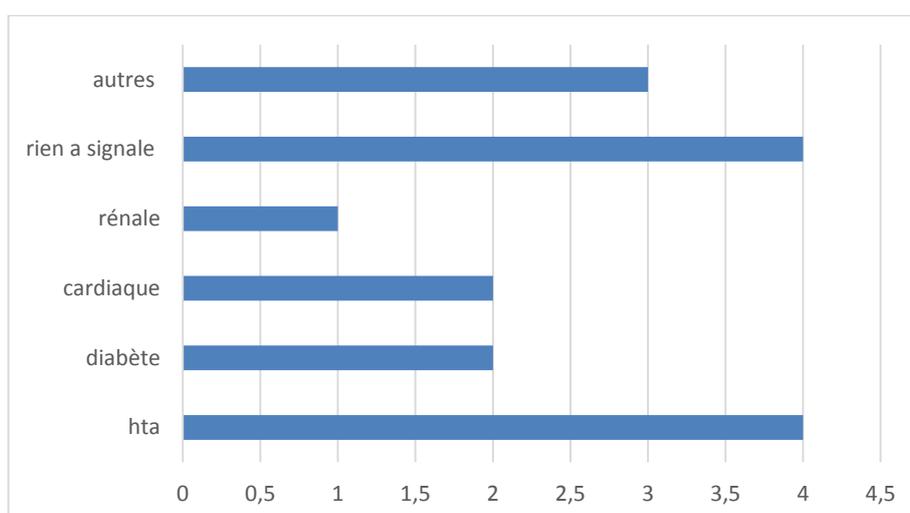


Figure 24 : Répartition des cas selon leurs comorbidités

4.2. Causes infectieuses

Tableau 11 : Répartition des cas de cause infectieuse selon l'Age le sexe et les

Cas	Âge	Sexe	Cause infectieuse
1	21	Homme	Choc septique
2	87	Femme	Choc septique
3	85	Homme	Choc septique
4	26	Femme	Hépatite
5	47	Femme	VIH
6	81	Homme	Leishmaniose
7	71	Homme	TBC

4.2.1. L'âge :

Tableau 12 : Répartition des cas selon la tranche d'âge

Comorbidités	Cas
Entre20-40	2
Entre40-60	1
Plus de 60	4

Commentaire :

- La plupart des patients ayant présentées une cause infectieuse ont un âge de plus de 60 ans

4.2.2. Comorbidité :

Selon le tableau 10 on remarque qu'il existe de multiples comorbidités dont les plus marquée sont

- Hépatite
- VIH.
- Leishmaniose
- Tuberculose

4.2.3. Le sexe

On remarque que plus de la moitié des cas sont de sexe masculin avec un sexe ratio de 1.33

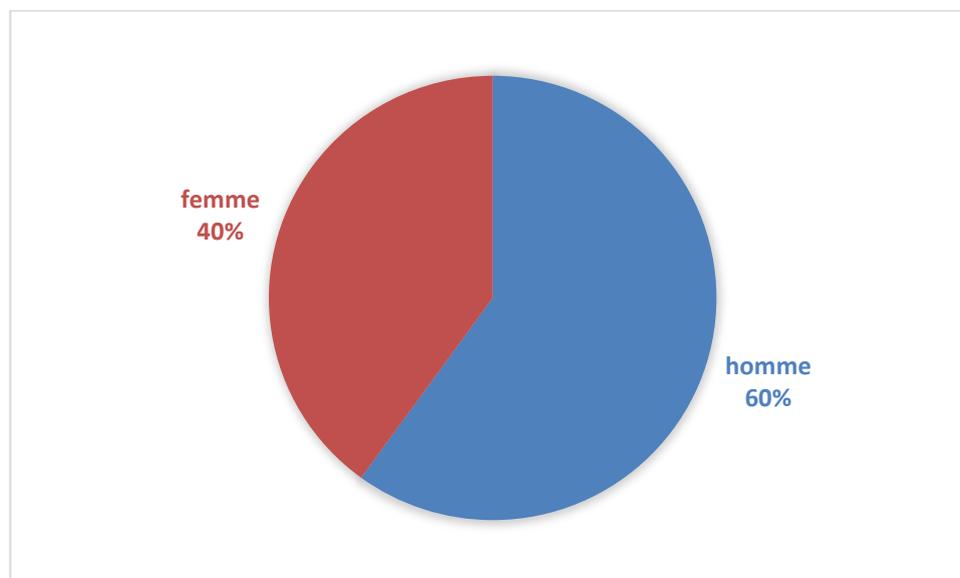


Figure 25: Secteur montrant la répartition des cas ayant une cause infectieuse selon le sexe

4.3. Cause immunologique :

Tableau 13 : Répartition des cas ayant une cause immunologique selon le sexe, l'âge et les causes immunologiques

Cas	Âge	Sexe	Cause immunologique
1	66	Femme	PR
2	47	Femme	Maladie de Behçet
3	54	Femme	Lupus
4	64	Femme	PR

Commentaire :

- Dans les causes immunologiques on remarque que l'âge est plus de 40 ans
- Tous les cas sont de sexe féminin
- Et pour les comorbidités on remarque la présence d'un fond immunologique avec une atteinte de système immunologique par une maladie auto-immune.

4.4. Cause iatrogène :

Tableau 14 : Répartition des patients ayant une cause iatrogène selon le sexe L'âge et les comorbidités

Cas	Âge	Sexe	Comorbidités	Traitement
01	72	Femme	TVP, brulure cutanée	Héparine
02	89	Femme	HTA, diabète	Aspirine
03	19	Femme	RAS	Héparine

Commentaire :

- Selon le tableau on remarque les cas trouvés de causes iatrogène sont tous des femmes
- Ou on remarque que la thrombopénie est induite par l'héparine

4.5. Autres :

Tableau 15: répartition des patients ayant une cause iatrogène selon L'âge et le sexe

Cas	Age	Sexe	Cause
01	32	FEMME	Embolie amniotique (CIVD)
02	59	FEMME	En cours
03	75	HOMME	Cholestase
04	30	FEMME	En cours

Commentaire :

Pour les autres cas on remarque :

- La cholestase dans un tableau inflammatoire
- Les deux cas autres étaient en cours d'investigation mais aussi dans un tableau inflammatoire
- Le dernier cas était dans un cadre de consommation des facteurs de coagulation (CIVD)

Pour le sexe dans le cadre et la limite de notre étude la plupart sont des femmes.

5. Discussion

L'analyse des données collectées a démontré les résultats suivants :

- ✓ La tranche d'âge de diagnostic du purpura thrombopénique secondaire est entre 71-80ans avec un sexe ration homme \femme de 0.6%.
- ✓ La majorité des patients qui ont fait l'objet de cette étude ont présenté des comorbidités dont principalement HTA et diabète relatif à la tranche d'âge et du vieillissement.
- ✓ Parmi les 5 services où les données ont été collectées, le service d'hématologie était en tête avec 13 cas soit un pourcentage de 43,3 %. En deuxième positions du service de maternité avec 7 cas soit un pourcentage de 23,3%, service de réanimation avec 5 cas soit un pourcentage de 16,7 %, la médecine interne avec 3 cas soit un pourcentage de 10 et en dernier lieu, le service des maladies infectieuses a enregistré seulement 2 cas soit un pourcentage de 6.7. %
- ✓ Dans notre étude, nous avons observé que parmi les 30 patients, 18 d'entre eux ont présenté un syndrome hémorragique. Ce syndrome se manifestait par des lésions cutanées, tels que des pétéchies et des ecchymoses, ainsi que des saignements au niveau des muqueuses, comme des épistaxis. En revanche, les autres patients ne présentaient pas de symptômes hémorragiques cliniquement visibles lors de l'examen.
- ✓ Dans notre étude on a constaté différentes causes possibles des thrombopénies dont la majorité de causes centrales liées à des pathologies hématologiques, ce qui suggère des problèmes de production plaquettaire, suivis de causes infectieuses puis médicamenteuse (les effets secondaires des médicaments, notamment ceux de l'héparine et de l'aspirine) et les maladies auto-immunes. Alors que dans la littérature la première cause des thrombopénies secondaires sont les maladies auto-immunes. On peut expliquer cette différence par les choix initial des services pour la collecte des données.

Notre étude est limitée par quelque facteur :

- ✓ L'étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une étude prospective, à effectif très réduit, effectué dans un intervalle de temps très réduit du 01/07/2023 au 01/10/2023.
- ✓ Collecte faite seulement que dans deux centres "biocentrique" (Chu Tlemcen, EHS mère et enfant Tlemcen), l'attention était beaucoup plus portée sur le service d'hématologie que les autres services.
- ✓ Le décès du cas par un choc septique en service de réanimation a interrompu l'investigation de la cause de la thrombopénie existante.

Références bibliographiques

Références bibliographique

1. https://i1.wp.com/www.medical-actu.com/wp-content/uploads/2017/10/purpura_rhumatoide.jpg?resize=768%2c575
2. <https://www.realites-dermatologiques.com/wp-content/uploads/sites/7/2018/10/purpuras-f%c3%a9briles-d%e2%80%99origine-bact%c3%a9rienne-702x336.jpg>
3. <https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn:and9gcrnyfdemwssaxa5ds7ipw8ol6uq9d3fx3jzna&usqp=cau>
4. https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn:and9gcqzdqwfhragaf_emurspwsyr3mbasvqtbukrw&usqp=cau
5. https://www.pourquoidocteur.fr/media/image_maladie/ggl1200_istock-873743992-1582044695.jpg
6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0992594517302052>
7. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-plaquettes/pr%c3%a9sentation-de-la-thrombocytopenie>
8. Dr a Huynh (service d'hématologie) <https://www.urml-normandie.org/wp-content/uploads/2018/04/335-les-trombopenies.pdf>
9. <https://confkhalifa.com/trainingkhalifa/wp-content/uploads/2015/08/polycopi%c3%a9-dhematologie-thrombopenie.pdf>
10. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%c3%a9matologie-et-oncologie/thrombop%c3%a9nie-et-dysfonctionnement-des-plaquettes/thrombop%c3%a9nie-autres-causes>
11. <https://marih.fr/pathologies/microangiopathies-thrombotiques/#:~:text=le%20terme%20de%20microangiopathie%20thrombotique,atteint%20%20c3%a0%20terme%20diff%c3%a9rents%20organes.>
12. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%c3%a9matologie-et-oncologie/thrombop%c3%a9nie-et-dysfonctionnement-des-plaquettes/thrombop%c3%a9nie-autres-causes>
13. Peck-radosavljevic m, wichlas m, zacherl j, et al: thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *blood* 95:795–801, 2009.
14. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%c3%a9matologie-et-oncologie/thrombop%c3%a9nie-et-dysfonctionnement-des-plaquettes/thrombop%c3%a9nie-autres-causes>
15. kuter dj: the treatment of immune thrombocytopenia (itp)—focus on thrombopoietin receptor agonists. *annals of blood volume* 6 march 2021

Références bibliographique

16. 1. al-samkari h, rosovsky rp, karp leaf rs: a modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *blood adv* 4(1):9–18, 2020. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000868
17. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866315010395#preview-section-introduction>
18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866310005606#preview-section-introduction>
19. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine-generale/vitamine-b12#:~:text=d%20c3%a9ficits%20en%20vitamine,en%20vitamine%20b12>.
20. <https://image.slideserve.com/850425/carence-en-folates-et-thrombop-nie-1.jpg>
21. <https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/patients-et-familles/specialites-medicales/atlas-medical-thematique/maladies-generales/thrombopenie/#:~:text=la%20thrombop%20c3%a9nie%20post,de%20cellules%20souches>.
22. <https://www.passeportsante.net/fr/maux/problemes/fiche.aspx?doc=metastase-osseuse#:~:text=causes%20des%20m%20c3%a9tastases,des%20fins%20d%e2%80%99analyse>).
23. <https://www.passeportsante.net/fr/maux/problemes/fiche.aspx?doc=syndrome-myelodysplasique#:~:text=dans%20le%20cas,la%20circulation%20sanguine>.
24. <https://experts-recherche-lymphome.org/sinformer-sur-le-lymphome/types-de-lymphomes/#:~:text=classification%20des%20lymphomes>
25. <https://fr.wikipedia.org/wiki/lymphome#sympt%20c3%b4mes>
26. <https://hpnfrance.com/laplasie-medullaire/#z3>
27. <https://www.fondation-arc.org/cancer/leucemie-adulte/symptomes-diagnostic-cancer#:~:text=les%20leuc%20c3%a9mies%20aigu%20c3%abs,les%20principaux%20sympt%20c3%b4mes,stade%20c%20qui%20c3%a9volue%20rapide%20ment%20c%20met%20en%20jeu%20la%20vie%20du%20patient,->
28. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%20c3%a9matologie-et-oncologie/thrombop%20c3%a9nie-et-dysfonctionnement-des-plaquettes/thrombop%20c3%a9nie-autres-causes>
29. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/insuffisance-medullaire/#:~:text=recherche,insuffisance%20m%20c3%89dullaire,-1>
30. <https://www.frm.org/recherches-cancers/leucemies/focus-leucemies#:~:text=les%20leuc%20c3%a9mies%20en,pistes%20de%20recherche%20%3f>

Références bibliographique

31. [https://www.bms.com/fr/expertises/hematologie/myelofibrose.html#:~:text=la%20my%20c3%a9lofibrose%20est,la%20rate\).%201%2c3%2c4](https://www.bms.com/fr/expertises/hematologie/myelofibrose.html#:~:text=la%20my%20c3%a9lofibrose%20est,la%20rate).%201%2c3%2c4)
32. <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/09/36-focus-myelome-hemostase.pdf>
33. 12emes journees regionales des referents en hemophilie jeudi 4 avril 2019<https://maladies-plaquettes.org/wp-content/uploads/2019/09/thrombopathies-leur-diagnostic.pdf>
34. <https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/purpura-876428#:~:text=il%20est%20li%20c3%a9%20%20c3%a0%20une%20diminution,patient%20pr%20c3%a9sente%20g%20c3%a9n%20c3%a9ralement%20des%20saignements%20au>
35. <https://www.topsante.com/medecine/circulation-sanguine/phlebite/le-purpura-une-maladie-du-sang-a-ne-pas-ignorer->
36. <http://localhost/dermato/Cycle2/Poly/>
37. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-de-la-coagulation/coagulation-intravasculaire-diss%C3%A9min%C3%A9e-civd>
38. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/thrombop%C3%A9nie-et-dysfonctionnement-des-plaquettes/thrombop%C3%A9nie-autres-causes>
39. https://fr.wikipedia.org/wiki/Thrombop%C3%A9nie_induite_par_1%27h%C3%A9parine
40. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733814/document>
41. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/thrombop%C3%A9nie-et-dysfonctionnement-des-plaquettes/dysfonctionnement-plaquettaire-acquis>
42. Praga C, Castellano M, Pogliani E. Standardized bleeding time in the study of drugs interfering with platelet function. *Adv Exp Med Biol* 1972 ; 34 : 149-58.
43. Ishikawa S, Manabe S, Yanagisawa H, et al. Inhibitory effects of tryptophan pyrolysis products on human platelet aggregation through inhibition of prostaglandin endoperoxide synthetase. *Food Chem Toxicol* 1987 ; 25 : 829-35.
44. Soslau G, Brodsky I, Putatunda B, et al. Selective reduction of serotonin storage and ATP release in chronic renal failure patients platelets. *Am J Hematol* 1990 ; 35 : 171-8.
45. Leung FW, Guze PA. Adult scurvy. *Ann Emerg Med* 1981;10:652-5.

Références bibliographique

46. Grundmann JU, Bonnekoh B, Gollnick H. Extensive haemorrhagic-bullous skin manifestation of systemicAA-amyloidosis associated withIgG-lambda-myeloma Eur J Dermatol 2000;10:139-42.
47. Smoller BR, Kamel OW. Pigmented purpuric eruptions: immuno-pathologic studies supportive of a common immunophenotype. J CutanPathol 1991;18:423-7.
48. Simon Jr. M, Heese A, Gotz A. Immunopathological investigations in purpura pigmentosa chronica. Acta Derm Venereol 1989 ;69:101-4.
49. Aiba S, Tagami H. Immunohistologic studies in Schamberg's disease. Evidence for cellular immune reaction in lesional skin. Arch Dermatol1988;124:1058-62.
50. TorreloA, Requena C, Mediero IG, ZambranoA. Schamberg's purpura in children: a review of 13 cases. J Am Acad Dermatol 2003;48:31-3.
51. Kim HJ, Skidmore RA, Woosley JT. Pigmented purpura over the lower extremities. Purpura annularis telangiectodes of Majocchi. Arch Dermatol 1998;134:1477-80.
52. <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#inbox?projector=1>
53. <https://ashpublications.org/hematology/article/2010/1/377/278337/Immune-Thrombocytopenia>

Résumé

Le purpura thrombopénique est lié à une diminution du nombre de plaquettes dans le sang, car les plaquettes permettent de limiter les saignements et les hémorragies en participant au processus de cicatrisation en cas des lésions. Le diagnostic étiologique est l'étape cruciale puisque le purpura correspond à un grand nombre de causes ; de physiopathologie différente et le mécanisme de cette baisse du nombre des plaquettes est liée soit à une diminution de leur production dans la moelle osseuse : thrombopénie centrale soit une destruction plaquettaire dans la circulation alors qu'elles sont déjà formées : thrombopénie périphérique.

Notre objectif était d'énumérer les différentes causes du purpura thrombopénique secondaire à travers une études prospective bi- centrique (CHUT et EHS Tlemcen) portant un échantillon de 30 patients récemment diagnostiquées du 15/07/2023 jusqu'au 15/11/2019 dans les services hospitaliers sus cités.L'étiologie principale était l'hémopathie et cela au nombre de cas collectes au niveau du service d'hématologie.

Abstract

Thrombocytopenic purpura is linked to a drop in the number of platelets in the blood, since platelets help to limit bleeding and hemorrhage, and participate in the healing process in the event of injury. Etiological diagnosis is the crucial step, since purpura corresponds to a large number of causes with different pathophysiology, and the mechanism of this drop in platelet numbers is linked either to a reduction in their production in the bone marrow: central thrombocytopenia, or to platelet destruction in the circulation when they have already formed: peripheral thrombocytopenia.

Our aim was to enumerate the different causes of secondary thrombocytopenic purpura through a prospective bi-centric study (CHUT and EHS Tlemcen) involving a sample of 30 newly diagnosed patients from 15/07/2023 to 15/11/2019 in the above-mentioned hospital departments. The main etiology was homeopathy, based on the number of cases collected in the hematology department

ملخص

ترتبط فرغرية نقص الصفيحات بانخفاض عدد الصفيحات الدموية في الدم، لأن الصفيحات الدموية تساعد على الحد من يعد التشخيص المسبب للمرض خطوة .النزيف والنزف من خلال المشاركة في عملية الشفاء في حالة حدوث ضرر حاسمة لأن البرغرية تتوافق مع عدد كبير من الأسباب الفيزيولوجية المرضية المختلفة وآلية هذا الانخفاض في عدد نقص الصفيحات المركزي أو تدمير الصفيحات الدموية في :الصفيحات الدموية ترتبط إما بانخفاض إنتاجها في نخاع العظم ،نقص الصفيحات المحيطة :الدورة الدموية عندما تكون قد تشكلت بالفعل .النخاع العظمي كان هدفنا هو سرد الأسباب المختلفة لفرغرية نقص الصفيحات الثانوية من خلال دراسة مستقبلية ذات مركزين حتى 15/07/2023 مريضا تم تشخيصهم مؤخرا في الفترة من 30تشمل عينة من (تلمسان EHS و CHUT) كان المسبب الرئيسي هو اعتلال الدم، وقد استند هذا إلى .في المناطق المذكورة أعلاه خدمات المستشفى 15/11/2019 .عدد الحالات التي تم جمعها في قسم أمراض الدم