

## L'hémostase primaire.

### Introduction

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses)

On distingue 3 temps :

- a- Hémostase primaire : ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire)
- b- Coagulation : consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- c- Fibrinolyse : permet la destruction des caillots ou la limitation de leur extension.

### Physiologie de l'hémostase primaire :

C'est la première phase d'hémostase, définie par une succession d'événements aboutissant à la formation d'un clou plaquettaire

#### Acteurs de l'hémostase primaire :

- 1- Paroi vasculaire : Endothélium ( Intima) : surface thrombo-résistante  
Sous-endothélium : thrombogène (collagène)  
Média  
Adventice
- 2- Plaquettes : sont les plus petits éléments figurés du sang, anucléés de 2 à 4 microns. Leur durée de vie est courte 4 à 8 jours  
Membrane :  
Double couche de phospholipides (PL)  
Glycoprotéines (GP) : GP IIb-IIIa, GP Ib-IX-V, récepteur à la thrombine.  
Cytoplasme : granules denses, granules alpha, grains lysosomiaux
  - Facteur Von Willebrand : glycoprotéine s synthétisée dans les cellules endothéliales (70%) et les mégacaryocytes (30%). Intervient dans l'adhésion plaquettaire, il circule lié au facteur anti-hémophilique A (FVIII) qu'il protège contre la protéolyse.
  - Fibrinogène : un dimère synthétisé par le foie, il intervient dans l'agrégation plaquettaire, la coagulation

### Déroulement de l'hémostase primaire

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu.

- 1- Temps vasculaire : une vasoconstriction réflexe et immédiate
- 2- Temps plaquettaire :
  - a- Adhésion plaquettaire : les plaquettes adhèrent à la structure sous-endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la GP-Ib-IX-V plaquettaire qui se colle au sous-endothélium grâce au facteur Willebrand qui sert de ciment.

#### b- Activation et sécrétion plaquettaire :

Les plaquettes adhérentes s'activent et changent de forme

Les plaquettes activées vont libérer les substances contenues dans leur granules alpha et denses ayant une action agrégante : ADP, sérotonine, adrénaline, cette activation aboutit aussi à la transformation des phospholipides membranaires en

thromboxane A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>), puissant agrégant plaquettaire

La sécrétion d'ADP et la production de TxA<sub>2</sub> □ l'amplification du processus d'activation plaquettaire

#### c- Agrégation plaquettaire : c'est l'adhésion des plaquettes entre elles

Les complexes GP IIb IIIa des plaquettes vont établir des ponts grâce au fibrinogène, le thrombus blanc ou clou plaquettaire.

### **Exploration de l'hémostase primaire :**

- a- Numération des plaquettes : elle se fait à l'aide de compteurs globulaires automatiques. Le nombre normal est de 150.000 à 400.000 éléments/mm<sup>3</sup>
- b- Temps de saignements (rarement demandé dans la pratique médicale courante) : une exploration globale de l'hémostase primaire in vivo.  
Deux méthodes : méthode de Duke . méthode d'Ivy .
- c- Temps d'occlusion plaquettaire (Platelet Function Analyzer 100) : le test consiste à mesurer le temps d'adhésion et d'agrégation des plaquettes  
Allongement : déficit en facteur de Willebrand et les Thrombopathies.
- d- Tests d'agrégation : ce sont des tests qui sont fait en présence d'agents qui entraînent l'agrégation :  
ADP, collagène, épinephrine, ristrocétine
- e- Cytométrie en flux : est une technique qui permet la détection des protéines membranaires, utilisée pour confirmer le diagnostic des Thrombopathies par anomalies des glycoprotéines de la surface plaquettaire : La thrombasthénie de Glanzman, Maladie de Bernard Soulier.

## La thrombopénie immunologique idiopathique

### **I- Introduction :**

Thrombopénie est définie par un taux de plaquette inférieur à 150000/mm<sup>3</sup>.

Toute thrombopénie découverte à l'hémogramme devra être confirmée par l'étude des plaquettes sur frottis sanguin coloré au MGG confectionné avec du sang capillaire car il existe parfois un artéfact assez fréquent dû à un phénomène d'agglutination des plaquettes en partie lié à l'anti coagulant (EDTA) sur le quel est effectué le prélèvement sanguin , ce qui explique la thrombopénie retrouvée alors que le patient a en réalité un taux de plaquettes normal circulant.

### **II- Retentissement de la thrombopénie sur l'hémostase :**

- Toute thrombopénie n'est pas synonyme d'un syndrome hémorragique.
- Pas de risque hémorragique au-dessus de 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Des manifestations hémorragiques peuvent survenir lorsque les plaquettes sont entre 50 000 et 100 000/mm<sup>3</sup> s'il y a un autre mécanisme lésionnel associé (anomalie de l'endothélium vasculaire ou anomalie de la coagulation)

- Au-dessus de 50 000/mm<sup>3</sup> peuvent survenir du seul fait de la thrombopénie le tableau clinique réalisée est celui d'un purpura pétéchial et /ou ecchymotique avec hémorragie muqueuse épistaxis, gingivorragie et /ou ménorragies) et au-dessous de 20 000/mm<sup>3</sup> des hémorragies graves sont possibles (hémorragie rétinienne et /ou cérébro méningée)

### **Physiopathologie de la thrombopénie :**

Deux mécanismes peuvent être à l'origine d'une thrombopénie dont le diagnostic repose essentiellement sur l'étude de l'hémoграмme et du médullogramme.

1- **Mécanisme central** : liée à une diminution de la production médullaire des plaquettes par un nombre diminué ou l'absence des mégacaryocytes médullaires du fait

a- Une insuffisance médullaire globale dans ce cas la thrombopénie s'accompagne d'une anémie arégénérative et/ou leucopénie.

b- Atteinte isolée de la lignée mégacaryocytaire : qui peut être d'origine toxique (chlorthiazide, œstrogène, tolbutamide, éthanol) congénitale ou acquise idiopathique dans ce cas la thrombopénie est isolée.

2- **Mécanisme périphérique** : les plaquettes normalement produite par les mégacaryocytes médullaires qui apparaissent nombreux au médullogramme mais sont diminués au niveau de la circulation

a- **Anomalie de distribution** : par séquestration des plaquettes en cas de splénomégalie (quelle qu'en soit la cause) réalisant l'hypersplénisme dans cas il existe le plus souvent une pan cytopénie, les plaquettes sont aux alentours de 100 000/mm<sup>3</sup>

b- **Une perte excessive** : qui peut être réalisée en cas d'hémorragie de grande abondance compensée par des transfusions massives par des concentrés globulaires conservés ou lors de la circulation extra corporelle (CEC)

la thrombopénie est prévenue par la transfusion d'unité de sang frais ou deux unités de plaquettes toutes les 5 à 8 unités de concentrés érythrocytaires.

c- **Destruction prématurée des plaquettes dans la circulation** avec diminution de leur durée e vie, cette hyper destruction des plaquettes peut révéler d'étiologie multiples

c1- **consommation excessive des plaquettes** : dans un processus de coagulation intra vasculaire disséminée ( CIVD) dont les causes de déclenchement sont multiples , plus rarement un syndrome de Kasabach Merrit ( Angiome géant qui consomme localement les facteurs de l'hémostase) le purpura thrombotique thrombocytopénique) qui associe fièvre , anémie hémolytique avec schizocytes, signes d'insuffisance rénale et manifestation neurologiques).

c2- **une destruction immunologique des plaquettes** :

Thrombopénie des affections dys immunitaires : due à des autos anticorps anti plaquettaires hémopathie lymphoïdes (LLC, HDK) collagénose (lupus érythémateux disséminé, anémie hémolytique auto immune réalisant le syndrome d'Evans

c3-**purpura thrombopénique post infectieux** : il s'agit d'une affection virale qui déclenche la formation de façon le plus souvent transitoire d'anti corps anti plaquettes, les viroses en causes sont la rougeole, la rubeole, la varicelle, la mononucléose infectieuse,, l'infection à cytomégalovirus (CMV) l'hépatite virale l'infection à VIH

**Thrombopénie médicamenteuse** :

Certains médicaments peuvent entrainer la production d'anticorps et agir selon un processus immuno allergique ( le médicament our un rôle d'haptène il se fixe à une protéine porteuse du plasma ou de membrane plaquettaire ce qui entraine la formation d'un anticorps qui n'est actif qu'en présence du médicament ) la thrombopénie de mécanisme allergique réalise une thrombopénie brutale et très

profonde avec manifestation hémorragique apparaissant après quelques jours de traitement ou lors d'une deuxième prise, les médicaments les plus impliqués sont les suivants : quinines, aspirine, amidopirine, thiazidique, aldomet, digoxine, héparine, rifampicine.

## **Le purpura thrombopénique immunologique**

### **I- Définition :**

C'est une maladie auto-immune définie par un taux de plaquettes inférieur à  $100\ 000/\text{mm}^3$  sans cause décelable, due à une destruction périphérique des plaquettes.

Le PTAI est plus fréquente chez l'enfant et les adultes jeunes (70% avant l'âge de 21 ans) on note une prédominance féminine.

### **Tableau clinique :**

L'examen clinique met en évidence un syndrome hémorragique de gravité variable. Parfois hémorragies muqueuses isolées à répétition épistaxis et ou gingivorragies et ou métrorragie, Dans la forme typique : le syndrome hémorragique est superficielle et spontané (contrairement au hémorragie au cours des coagulopathies qui donnent le syndrome hémorragique est profond et provoqué) Un purpura pétéchial et ecchymotique est associé aux hémorragies muqueuses avec parfois vésicules ou bulles hémorragiques endo buccales. Plus rarement tableau gravissime d'hémorragie méningée ou cérébro-méningée associé à des hémorragies rétinienne. Le reste de l'examen clinique est sans anomalies.

### **Le score hémorragique de Khellaf :**

Permet d'apprécier la gravité du syndrome hémorragique

Âge		Saignement gastro-intestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétychial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétychial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétychial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

	AIGUE	CHRONIQUE
Pic de fréquence	Enfant 2 à 6 ans	Adultes 20 à 40 ans
sexe	aucune	3 femmes/1homme
Antécédents infectieux	Habituel 1 à 3 semaine avant le début.	Absent le plus souvent
Début du syndrome hémorragique	brutal	insidieux
Signes de gravité	Présents dans les Formes graves	Habituellement absents
Taux de plq	< 20 000/mm3	30 à 80 000/mm3
Durée d'évolution	2 à 6 semaines	plusieurs mois voir chronique
Rémission	80% es cas	Rares, évolution habituelle variable

### **Bilan biologique :**

#### **Hémogramme :**

NFS : la thrombopénie en règle inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup> confirmée par le frottis sanguin avec présence de rares le plus souvent de grandes taille.

Une anémie peut être associée soit régénérative en cas d'hémorragie abondante récente, soit par carence en fer en cas d'hémorragies répétées et chronique

**Le médullogramme :** moelle riche avec présence de mégacaryocytes en nombre normal ou souvent augmentée, ou prédominant des mégacaryocytes jeunes non plaquetto-gène , les autres lignées sont normales.

Le diagnostic de PTAI est un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé les autres étiologies possibles de la thrombopénie :

1- **Thrombopénie d'origine centrale** par l'hémogramme et surtout le médullogramme qui montre l'absence de cellules anormales permettant d'éliminer une leucémie aigüe ou une métastase d'un cancer primitif et la richesse permettant l'élimination du diagnostic d'aplasie médullaire.

- **Les autres thrombopénies périphériques :**

. **Thrombopénie non immunologique** : notamment au cours de la CIVD qui survient toujours dans un contexte clinique évocateur (septicémie à germes gramme + et surtout Gram – pathologie obstétricale, pancréatite aigüe, état de choc.

les autres thrombopénies immunologiques : au cours des affections dys immunitaires, post infectieuses, médicamenteuses.

### **Aspects évolutifs du PTAI :**

La thrombopénie périphérique immunologique peut évoluer en trois phases :

- PTAI nouvellement diagnostiqué : diagnostic à 3 mois.
- PTAI persistant : de 3 mois à 12 mois.
- PTAI chronique : au-delà de 12 mois d'évolution.

### **Traitement :**

La transfusion de plaquette n'a pas d'intérêt dans les PTAI+++, sauf dans les cas d'urgence ou la thrombopénie est sévère avec syndrome hémorragique grave qui met en jeu le pronostic vital du patient.

### **Traitement spécifique :**

- 1- Les corticoïdes : à faible dose, ils ont un effet hémostatique par action directe sur la paroi vasculaire, à forte doses, ils diminuent la production des auto anti corps et leurs capacité à se fixer sur les plaquettes, ils déprimes la phagocytoses des plaquettes par les macrophages
- 2- Les immunoglobulines polyvalents : bloquent la phagocytose et diminue la synthèse des anti corps, elles sont utilisés par vois IV, réservé dans la situation d'urgence ou en préparation à une splénectomie pour les cortico dépendants.
- 3- La splénectomie : supprime le site principale de destruction des plaquettes et de production des auto anti corps anti plaquettes, en risque du risque infectieux elle est contre indiqué avant l'âge de 6 ans.
- 4- Autre moyens thérapeutiques :  
Les immuno supresseurs : Vincristine, Endoxan, Anti CD 20.  
Les androgènes : danazol.  
Les agonistes des récepteurs de la thrombopoétine (injectable : Nplate, ou orale Cp Revolate).

### **Indication :**

Les corticoïdes est le traitement de première intention.

Si cortico résistance ou cortico dépendance avec durée d'évolution supérieure à 12 mois le traitement sera la splénectomie.

Si contre-indication à la splénectomie : un autre immuno supresseur ou androgène.