



SEED N°31 HEMATOLOGIE : Importance de la thrombocytopénie et ses causes

Qu'est-ce que la thrombocytopénie?

La thrombocytopénie est un trouble dans lequel il y a une quantité anormalement faible de plaquettes (thrombocytes) dans le sang. Les intervalles de référence des adultes pour le nombre de plaquettes (PLT) sont $166 - 308 \times 10^9 / L$ pour les hommes et $173 - 390 \times 10^9 / L$ pour les femmes [1]. Les valeurs en dehors de cette plage n'indiquent pas nécessairement une maladie. Habituellement, un patient est considéré comme thrombocytopénique lorsque les $PLT < 150 \times 10^9 / L$. Les dernières directives recommandent de faire un frottis quand un adulte présente des $PLT < 100 \times 10^9 / L$ afin de vérifier les anomalies cellulaires. Avec

les enfants, un seuil de $150 \times 10^9 / L$ est préférable pour l'examen des frottis [2].

Cependant, nous recommandons fortement que les plages de référence soient toujours examinées pour l'adéquation dans une population donnée de patients selon la méthode recommandée par l'International Fédération de chimie clinique et de laboratoire Médecine [3].

La fonction des plaquettes est d'arrêter initialement les saignements par agglutination et coagulation des lésions des vaisseaux sanguins et le démarrage de la cascade de coagulation. C'est pourquoi il est si important que la thrombocytopénie soit diagnostiquée et traitée rapidement :

Quand les niveaux de PLT diminuent, même des blessures mineures peuvent devenir fatales pour le patient. Lorsque le niveau est extrêmement bas, une transfusion de plaquettes peut être nécessaire. Le seuil pour cela est généralement autour de $20 \times 10^9 / L$. Néanmoins, il est important de transfuser des concentrés de plaquettes seulement quand ils sont nécessaires, car les transfusions de plaquettes sont coûteuses et peuvent avoir des effets secondaires graves y compris les réactions fébriles, la transmission d'infections virales, les réactions transfusionnelles hémolytiques et les maladies du greffon contre l'hôte.

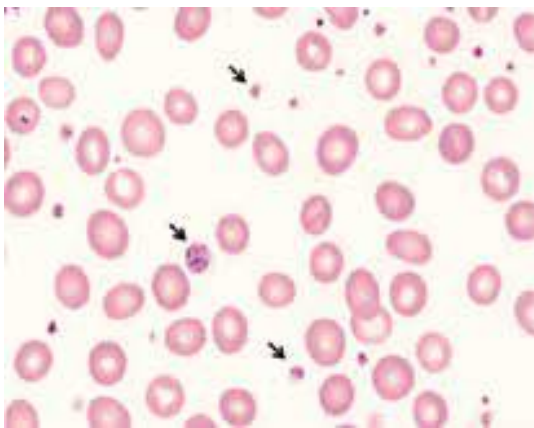


Fig.1 : Frottis sanguin avec GR et PLT (indiqués par des flèches)

Les manifestations cliniques de la thrombocytopénie

Normalement, en particulier avec une thrombocytopénie légère, les patients ne présentent aucun symptôme, donc ce trouble est généralement découvert au cours d'une numération globulaire complète (CBC). Les symptômes généralement sont des saignements dans la bouche et les gencives, des ecchymoses

faciles, des saignements de nez et des éruptions cutanées. En cas de thrombocytopénie sévère, ex. lorsque le nombre de PLT est inférieur à $50 \times 10^9 / L$, le saignement excessif peut se produire si la personne est blessée. Le saignement spontané peut également se produire lorsque le nombre de plaquettes est sévèrement diminué. Certaines femmes peuvent avoir des menstruations plus importantes ou plus longues.

Une personne atteinte de thrombocytopénie peut également se plaindre de malaise, de fatigue et de faiblesse générale.

Causes de la thrombocytopénie

Les causes de la thrombocytopénie peuvent généralement être classées comme héréditaires ou acquises [4], mais il est aussi intéressant de savoir si elle est causée par une diminution de la production des plaquettes ou par une destruction anormalement élevée de celles-ci.

Diminution de la production

Dans ce cas, un nombre insuffisant de plaquettes est produit dans la moelle osseuse. Il y a différentes conditions dans ce groupe, comme l'anémie aplasique, l'infiltration du cancer dans la moelle osseuse, la cirrhose, la carence en folates, les syndromes myélodysplasiques, ou une carence en vitamine B12. Aussi l'utilisation de certains médicaments peut conduire à une faible production de plaquettes dans la moelle osseuse. L'exemple le plus commun est le traitement de chimiothérapie.

Destruction accrue

Ce type de thrombocytopénie est dû à une destruction accrue des plaquettes dans la

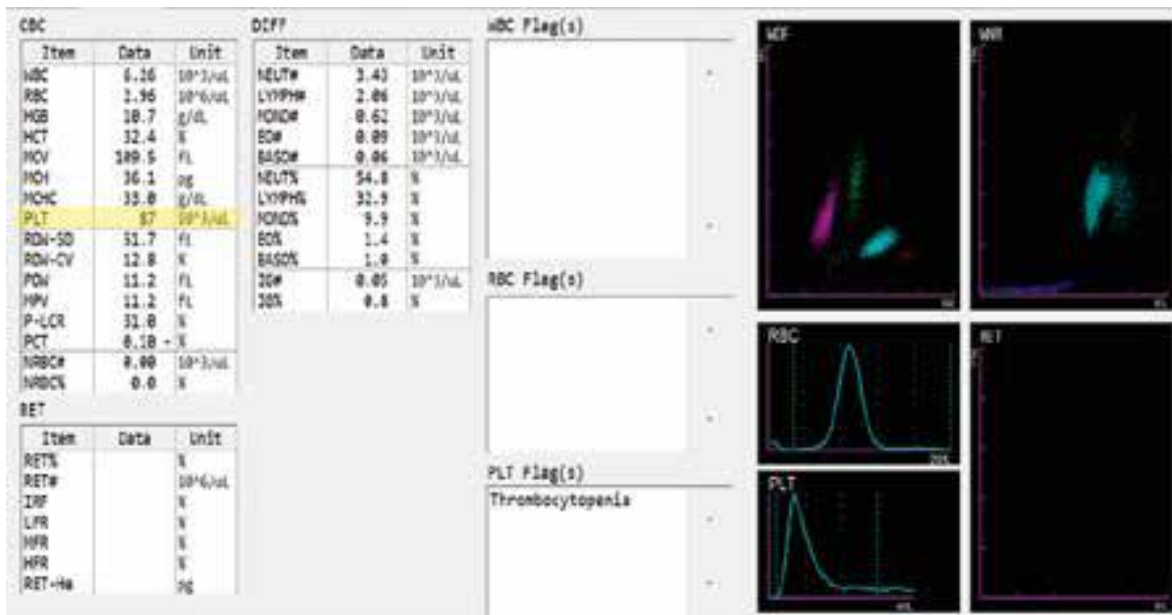


Fig.2 : Résultat d'un patient avec thrombopénie sur automate série XN

circulation sanguine, la rate ou le foie. Les exemples sont la coagulation intravasculaire disséminée (CID), hypersplénisme induite par les médicaments, purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) ou purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT).

Les types les plus courants de thrombocytopénie

L'anémie aplasique

L'anémie aplasique est causée par une diminution du nombre de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes entraînant une réduction de l'hématopoïèse. Le résultat de ceci est la pancytopenie, qui est la réduction de tous les types de cellules sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes.

Purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI)

Le PTI est un trouble hématologique auto-immun dans lequel la destruction accélérée des plaquettes entraîne une réduction des plaquettes sanguines périphériques. Il provoque des éruptions cutanées caractéristiques et une tendance hémorragique. Le diagnostic du PTI est un processus d'exclusion. L'activité mégacaryopoïétique de la moelle osseuse peut être améliorée, ce qui entraîne une IPF élevée.

Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

Le PTT est généralement causé par un manque ou une carence de l'enzyme ADAMTS13, qui clive les multimères du facteur de von Willebrand dans le système vasculaire périphérique. L'accumulation de multimères non clivés conduit à l'agrégation spontanée des plaquettes, l'activation de la coagulation et la formation de caillots.

Thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH)

Les patients sous traitement par héparine (anticoagulant) peuvent développer une thrombocytopénie en raison d'anomalies de formation de caillots sanguins dans leurs vaisseaux sanguins. Comme dans les PTT, les patients deviennent thrombocytopéniques parce que les plaquettes sont consommées dans la formation de caillots et leur nombre diminue.

Thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale

Un trouble héréditaire rare entraînant l'absence de mégacaryocytes dans la moelle osseuse, et par conséquent, pas de production de plaquettes.

Diagnostic de la thrombocytopénie

Il y a différents tests qui peuvent être faits en laboratoire, comme la NFS, l'analyse des enzymes hépatiques, les niveaux d'acide folique et les niveaux de vitamine B12, ou un frottis sanguin. Si la cause de la thrombocytopénie reste non claire, une biopsie de la moelle osseuse est généralement recommandée pour différencier si le compte bas plaquettaire est dû à une diminution de la production ou une destruction [5], puisque l'analyse de la moelle osseuse peut déterminer le nombre, la taille et la maturité des mégacaryocytes.

De nos jours, cette information peut aussi être obtenue en regardant la fraction plaquettaire immature (IPF), qui informe sur l'activité de la moelle osseuse sans avoir besoin de réaliser une biopsie de la moelle osseuse. Cette information aidera

au diagnostic et au traitement ultérieur rapide de la maladie.

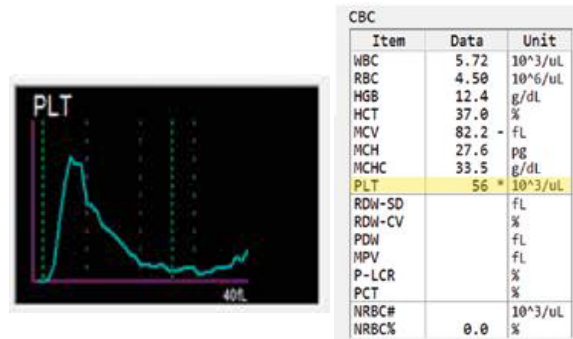


Fig.3 : Histogramme des PLT avec une distribution anormale et un faible nombre de PLT à la NFS

Importance de l'IPF

L'IPF se réfère à la fraction plaquettaire immature dans le sang périphérique. Les plaquettes immatures ont d'abord été décrites comme plaquettes réticulées en 1969 [6], lorsque les condensations d'ARN dans les plaquettes ont été observées par microscopie.

Dans la moelle osseuse, les plaquettes réticulées immatures se détachent des mégacaryocytes et se transforment en plaquettes matures dans un délai d'un ou deux jours. La quantité de plaquettes immatures trouvées dans le sang périphérique reflète le taux de thrombopoïèse dans la moelle osseuse. Une moelle osseuse active résultera dans une valeur d'IPF accrue.

Cette information permet de définir la cause de la thrombocytopénie observée soit résultant de la défaillance de la moelle osseuse ou de l'augmentation de la

destruction ou de la perte de plaquettes dans le sang périphérique.

L'analyse de l'IPF rend l'information clinique disponible ce qui peut réduire la nécessité d'examen de la moelle osseuse. La biopsie de la moelle osseuse présente plusieurs inconvénients : c'est une procédure invasive et les patients éprouvent de la douleur lorsque l'aiguille est insérée pour prendre l'échantillon. L'anesthésie générale n'est généralement pas pratiquée et certains patients éprouvent des effets secondaires tels que la fièvre, les frissons et l'inflammation dans la zone de biopsie.

En utilisant le paramètre IPF, une différenciation claire entre les causes de la thrombocytopénie- s'il y a destruction de plaquettes ou une moelle osseuse aplasique- peut être facilement atteinte. Les niveaux élevés d'IPF indiquent une moelle osseuse réactive et les états thrombocytopéniques doivent donc être liés à une consommation excessive de plaquettes.

A l'inverse, des valeurs d'IPF normales ou faibles avec thrombocytopénie chez les patients indiquent une moelle osseuse non-réactive, indiquant à son tour que la thrombocytopénie observée peut être un résultat d'une thrombopoïèse altérée ou défaillante.

Etant donné que le nombre d'IPF augmente avant même l'augmentation du nombre total des PLT, l'IPF pourrait ainsi être utilisé pour prédire la régénération de la moelle osseuse après la chimiothérapie ou voir l'effet du traitement sur la

thrombocytopénie des patients [7 - 8]. L'IPF représente la fraction jeune des plaquettes, et la possibilité de la détecter sans avoir à attendre que les plaquettes matures apparaissent dans le sang périphérique permet un suivi plus rapide et meilleur de la réponse à la thérapie, ce qui permettrait enfin un meilleur traitement pour le patient.

La figure 4 montre comment les plaquettes immatures (IPF) peuvent être clairement séparées des matures en utilisant les analyseurs d'hématologie Sysmex série XN avec canal PLT-F. Dans ce canal spécial l'échantillon est traité avec un réactif spécifique qui marque exclusivement l'ARN à l'intérieur des plaquettes. Les plaquettes jeunes ont une plus grande taille et une plus grande quantité d'ARN que les matures et cela est représenté dans le scattergramme, où la fraction IPF (vert) a un signal de fluorescence plus élevé (axe SFL) ainsi qu'une plus grande taille (axe FSC) que les plaquettes matures.

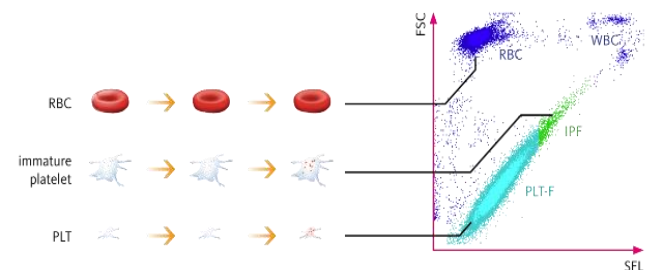


Fig.4 : Scattergramme PLT-F obtenu à partir d'analyseur série-XN

Conclusion

La fraction plaquettaire immature (IPF) est un paramètre lié au PLT qui mesure les plaquettes jeunes, réticulées dans le sang périphérique. Les niveaux d'IPF augmentent avec l'augmentation de la production de plaquettes par la moelle osseuse. Cela signifie que sa mesure fournit une évaluation de la production de plaquettes par la moelle osseuse à partir d'un échantillon de sang périphérique. Comme cela a été expliqué dans ce document, il y a une utilité clinique importante du % IPF en tant que test de laboratoire pour le diagnostic et le traitement de la thrombocytopenie en raison de la possibilité d'établir un lien entre les niveaux élevés de % IPF et l'augmentation de la destruction périphérique des plaquettes. Il est particulièrement utile pour conforter le diagnostic du purpura thrombopénique immunologique et purpura thrombotique thrombocytopénique, et pour les différencier de la suppression ou de la défaillance de la moelle osseuse. L'IPF peut également être une mesure sensible pour évaluer la régénération centrale thrombopoïétique au cours de la chimiothérapie aplasique. Les transfusions ne peuvent être considérées si les valeurs de % IPF ne sont pas augmentées car cela indiquerait une activité de thrombopoïèse intrinsèque médiocre.

Références bibliographiques

- [1] Pekelharing JM et al. (2010): *Sysmex Journal International*. Vol.20 No.1.
- [2] Geneviève F et al. (2014): *Revue microscopique du frottis sanguin : propositions du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC)*. Feuillet de Biologie. Vol LVI N° 317. Mars 2014.
www.e-medicinimage.eu/Ressources/Divers/fr/pdf/rfs.pdf
English version: Geneviève F et al. (2014): *Smear microscopy revision: propositions by the GFHC*, Feuillet de Biologie. Vol LVI N° 317. March 2014.
www.sysmex.fr/fileadmin/media/f107/Documents/Haematology_Smear_microscopy_revision.pdf
- [3] Solberg HE (2004): *The IFCC recommendation on the estimation of reference intervals. The RefVal program*. *Clin Chem Lab Med*. 42 : 710 – 714.
- [4] *What Causes Thrombocytopenia?* (2016): National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Institutes of Health (NIH). www.nhlbi.nih.gov. Retrieved January 2016.
- [5] *How Is Thrombocytopenia Diagnosed?* (2016): National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Institutes of Health (NIH). www.nhlbi.nih.gov. Retrieved March 2016.
- [6] Ingram M, Coopersmith A. (1969): *Reticulated platelets following acute blood loss*. *British Journal of Haematology*. 17 : 225 – 229.
- [7] Briggs C et al. (2004): *Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia*. *Br J Haematol*. 126 : 93 – 99.
- [8] Schoorl M et al. (2016): *Flagging performance of the Sysmex XN2000 haematology analyser*. *Int J Lab Hematol*. 2016 Apr. 38(2) : 160 – 6.