



# *PLAN*

PLAN.....	1
LISTES DES ABREVIATIONS .....	4
LISTES DES FIGURES .....	6
LISTES DES TABLEAUX .....	7
LISTES DES GRAPHIQUES .....	8
INTRODUCTION.....	9
MATERIEL ET METHODES .....	12
I. MATERIEL .....	13
1. Présentation de l'étude.....	13
2. Critères d'inclusion.....	13
3. Critères d'exclusion .....	13
4. Analyse des données.....	13
II. METHODES .....	14
RESULTATS .....	16
I. INCIDENCE.....	17
II. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE .....	17
1. Age .....	17
2. Sexe.....	18
3. Motif d'admission.....	19
4. Antécédents.....	20
III. CARACTERISTIQUES DE LA THROMBOPÉNIE.....	22
1. Date d'apparition :.....	22
2. Causes .....	22
3. Syndrome hémorragique.....	24
IV. TRAITEMENT DE LA THROMBOPÉNIE : .....	25
V. EVOLUTION.....	25
VI. DUREE DE SEJOUR ET MORTALITE .....	26
DISCUSSION .....	27
I. INCIDENCE ET CARTACTERSTIQUES DE LA THROMBOPÉNIE.....	28
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	31
1. Répartition selon l'âge .....	31
2. Répartition selon le sexe.....	32
III. FACEURS ASSOCIES .....	33
IV. THROMBOPENIE COMME MARQUEUR DU PRONOSTIC .....	35
V. PRISE EN CHARGE .....	41

1.Confirmation la réalité de la thrombopénie .....	42
2.Approche diagnostic selon le contexte clinique .....	44
3.Appréciation du risque hémorragique.....	51
4.Diagnostic étiologique .....	54
5.Traitement.....	86
CONCLUSION.....	99
RESUME.....	101
BIBLIOGRAPHIE .....	105

## LISTES DES ABREVIATIONS

- ADN:** Acide désoxyribonucléique
- ADP:** Adénosine diphosphate
- ATCD:** Antécédent
- AVK:** Anti vitamine K
- CEC:** Circulation extra corporelle
- CG:** Culot globulaire
- CI :** Complexes immuns circulant
- CIVD:** Coagulation intra vasculaire disséminée
- CMV:** Cytomégalovirus
- CO:** Monoxyde de carbone
- CPA:** Concentrés plaquettaires d'aphérèse
- EBV:** Epstein-Barr virus
- EDTA:** acide éthylène diamine tétra acétique
- ELISA :** Enzyme-linked immunosorbent assay
- F4P :** Facteur 4 Plaquettaire
- GP:** Glycoprotéine
- HBPM :** Héparines de bas poids moléculaire
- HELLP Syndrome:** Syndrome Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelet count.
- HIV:** Virus de l'immunodéficience humaine
- HNF :** Héparine non fractionnée
- IFN :** Interféron.
- IG:** Immunoglobuline
- IGSII:** Indice de gravité simplifié
- IL :** Interleukine.
- ISTH:** International Society of Thrombosis and Hemostasis
- JAAM:** Score de la Japanese Association for Acute Médecine
- KDa:** Kilodalton
- KT:** Cathéter
- KTC:** Cathéter central
- MAT:** Microangiopathie thrombotique
- MGG :** May Grunwald Giemsa

**NFS:** Numération formule sanguine  
**ORL :** oto-rhino-laryngée  
**PAM :** pression artérielle moyenne  
**PAR4:** Protease Activated Receptor  
**PFC:** Plasma frais congelé  
**PTAI:** Purpura thrombopénique auto immune  
**PTT:** Purpura thrombotique thrombocytopénique  
**RTP:** Rendement transfusionnel plaquettaire  
**SACS:** Syndrome d'activation systémique de coagulation  
**SAM:** Syndrome d'activation macrophagique  
**SAPS:** Simplified acute physiology score  
**SDRA:** Syndrome de détresse respiratoire aigue  
**SFAR:** Société française d'anesthésie et réanimation  
**SHU:** Syndrome hémolytique et urémique  
**SOFA:** Sequential organ failure assessment  
**TIH:** Thrombopénie induite par l'héparine  
**TP:** Récepteur de thromboxane A2  
**TRL4:** Toll Like Receptor  
**vWF :** Von Willebrand Factor  
**VZV:** Varicelle zona virus

## LISTES DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Fiche d'exploitation .....	15
<b>Figure 2</b> : CAT devant une suspicion d'une fausse thrombopénie .....	43
<b>Figure 3</b> : Purpura thrombopénique.....	48
<b>Figure 4</b> : Purpura ecchymotique .....	49
<b>Figure 5</b> : Purpura muqueux.....	50
<b>Figure 6</b> : Stratégie diagnostique devant thrombopénie .....	53
<b>Figure 7</b> : Mécanisme de la production d'une TIH .....	65
<b>Figure 8</b> : CAT pratique devant une suspicion d'une TIH .....	67
<b>Figure 9</b> : MAT et ses pathologies.....	74
<b>Figure 10</b> : Mécanismes physiopathologiques des MAT.....	75

## LISTES DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Incidence de la thrombopénie.....	17
<b>Tableau 2:</b> Statistiques descriptives .....	17
<b>Tableau 3:</b> Représentation de la prédominance du sexe chez les malades thrombopéniques..	18
<b>Tableau 4:</b> Représentation des motifs d'admission en réanimation selon la pathologie.	19
<b>Tableau 5:</b> ATCD médicaux des malades thrombopéniques .....	21
<b>Tableau 6:</b> Représentation des principales causes de la thrombopénie en réanimation..	23
<b>Tableau 7:</b> Représentation d'évolution des malades thrombopéniques .....	26
<b>Tableau 8:</b> Incidence de la thrombopénie dans les différentes séries nationales et internationales. .....	30
<b>Tableau 9 :</b> Répartition des patients thrombopénique en fonction de l'âge dans les différentes séries .....	31
<b>Tableau 10 :</b> Répartition des patients thrombopéniques en fonction de sexe dans les différentes séries .....	32
<b>Tableau 11 :</b> Principaux facteurs associés à la thrombopénie selon les différentes séries	34
<b>Tableau 12 :</b> Taux de mortalité chez les patients thrombopéniques et non thrombopéniques dans les différentes séries.....	36
<b>Tableau 13 :</b> Durée de séjour en réanimation chez les patients thrombopéniques dans les différentes séries .....	40
<b>Tableau 14 :</b> Répartitions des patients selon la sévérité de la maladie.....	41
<b>Tableau 15:</b> Mécanismes impliqués dans la thrombopénie en fonction du contexte clinique. .....	47
<b>Tableau 16 :</b> Score de SOFA... ..	57
<b>Tableau 17 :</b> Critères de consommation dans la CIVD... ..	57
<b>Tableau 18 :</b> Score de JAAM.....	58
<b>Tableau 19 :</b> Score ISTH .....	59
<b>Tableau 20 :</b> Singes cliniques et biologiques de SAM .....	61
<b>Tableau 21 :</b> Critères diagnostiques de SAM .....	62
<b>Tableau 22 :</b> Score de probabilité du TIH.....	66
<b>Tableau 23 :</b> Répartitions des médicaments selon le mécanisme de la thrombopénie. ...	72
<b>Tableau 24 :</b> Données cliniques et biologiques des différents syndromes de la micro angiopathie thrombotique.....	76
<b>Tableau 25 :</b> Contre-indication à la transfusion prophylactique .....	94
<b>Tableau 26 :</b> Seuil de transfusion prophylactique en réanimation.....	94
<b>Tableau 27 :</b> Principales risques associés à une transfusion des plaquettes .....	96

## LISTES DES GRAPHIQUES

- GRAPHIQUE 1 :** Représentation de la prédominance du sexe chez les malades thrombopéniques
- GRAPHIQUE 2 :** Représentation des motifs d'admission en réanimation selon la pathologie
- GRAPHIQUE 3 :** ATCD médicaux des malades thrombopéniques
- GRAPHIQUE 4 :** Représentation des principales causes de la thrombopénie en réanimation
- GRAPHIQUE 5 :** Représentations des patients thrombopéniques ayant présenté un syndrome hémorragique
- GRAPHIQUE 6 :** Représentation du traitement reçu pour les malades thrombopéniques
- GRAPHIQUE 7 :** Représentation du traitement reçu pour les malades thrombopéniques
- GRAPHIQUE 8 :** Incidence de la thrombopénie dans les différentes séries nationales et internationales
- GRAPHIQUE 9 :** Répartition des patients thrombopéniques en fonction de l'âge dans les différentes séries
- GRAPHIQUE 10 :** Répartition des patients thrombopéniques en fonction du sexe dans les différentes séries
- GRAPHIQUE 11 :** Taux de mortalité chez les patients thrombopéniques et non thrombopéniques dans les différentes séries
- GRAPHIQUE 12:** Durée de séjour en réanimation chez les patients thrombopéniques dans les différentes séries

# *INTRODUCTION*

La découverte d'une thrombopénie est une situation extrêmement fréquente en réanimation, la majorité des études ont suggéré le fait qu'elle allonge la durée de séjour et qu'elle augmente le taux de mortalité[1].

Selon les normes des différents laboratoires, le nombre de plaquettes est comprise entre 150,000 et 500,000 plaquettes/mm<sup>3</sup> (150–500 G/L), ainsi, classiquement la thrombopénie est définie par un chiffre des plaquettes inférieur à 150 G/L ou baisse de taux des plaquettes plus de 30%[2].

Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de ces thrombopénies. Un grand nombre de facteurs de risque a alors été identifié chez les malades de réanimation[3].

Il a également été montré qu'il était nécessaire de faire le diagnostic étiologique afin que ces malades puissent bénéficier d'un traitement adapté, cependant, il ne s'agit pas d'une tâche facile car il existe de nombreuses étiologies intriquées responsables, ainsi que des présentations cliniques parfois trompeuses.

De façon générale, après avoir éliminé les fausses thrombopénies par agglutination in vitro des plaquettes (lorsque le prélèvement est réalisé sur EDTA), en effectuant un examen du frottis sanguin et si nécessaire un prélèvement citraté, les thrombopénies sont dues soit à une baisse de production, soit à une destruction et/ou une séquestration augmentée des plaquettes [1].

Le risque chez les patients de réanimation déjà fragilisés est de voir apparaître des manifestations hémorragiques potentiellement mortelles lors d'une chute importante de la numération plaquettaire[3].

La thrombopénie est corrélée avec le risque de saignement parfois engageant le pronostic vital, mais aussi avec une durée prolongée d'hospitalisation en réanimation et un taux de mortalité plus élevé.

Le risque hémorragique pouvant interférer avec la prise en charge d'un patient en grave défaillance, impose au réanimateur, de procéder rapidement au bilan diagnostique et de débiter une stratégie thérapeutique(1). Cette stratégie associe une éventuelle modification des traitements administrés lors de la survenue de la thrombopénie, un traitement spécifique selon l'étiologie et un traitement transfusionnel en tenant compte de ses potentiels effets secondaires[4].

L'objectif de cette étude était de préciser l'incidence de la thrombopénie, les facteurs associés au développement de la thrombopénie et l'impact de la thrombopénie sur le pronostic des patients hospitalisés dans le service de réanimation de L'Hôpital CHU HASSAN II de Fès.

# *MATERIEL ET METHODES*

# **I. MATERIEL**

## **1. Présentation de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a eu lieu dans le service de réanimation de l'Hôpital CHU HASSAN II sur une période d'un an, allant de 1<sup>ère</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2016.

Les malades « thrombopènique » étaient ceux présentant une thrombopénie (chiffre de plaquettes < 150 G /L), ou baisse du taux des plaquettes  $\geq$  de 30% de chiffre initial des plaquettes, une ou plusieurs fois durant leurs séjours en réanimation.

## **2. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Durée de séjour en réanimation était supérieur à 24 heures.
- Patients ayant présenté au moins une fois au cours de leur séjour, un taux de plaquettes <150G/L ou baisse du taux des plaquettes  $\geq$  de 30%.

## **3. Critères d'exclusion**

Etaient exclus tous les patients dont les dossiers médicaux n'étaient pas exploitables.

## **4. Analyse des données**

Pour chaque malade recruté, une fiche d'exploitation a été établie, remplie à partir des dossiers médicaux et précisant les données épidémio-cliniques, les ATCD, les scores de gravité, la morbidité et la mortalité.

L'analyse des données ainsi que les représentations graphiques ont été réalisés par le logiciel Microsoft Office Excel 2016.

## II. METHODES

Pour chaque malade recruté, une fiche d'exploitation précise les données suivantes :

<b><u>Les Thrombopénies en Réanimation</u></b> <b><u>(Fiche d'exploitation)</u></b>	
1.0 Nom et Prénom :	.....
1.1 Age :	.....
1.2 Sexe :	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
1.3 Motif d'hospitalisation :	..... .....
1.4 Date d'hospitalisation :	...../...../.....
1.5 Présence d'une thrombopénie avant hospitalisation :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (date du début : ...../...../.....)
1.6 Antécédents :	
- Maladies hépatiques	<input type="checkbox"/>
- Maladies rénales	<input type="checkbox"/>
- Maladies cardiaques	<input type="checkbox"/>
-Diabète	<input type="checkbox"/>
- Hémopathies malignes	<input type="checkbox"/>
- Syndrome des anti phospholipides	<input type="checkbox"/>
- Tumeurs solides	<input type="checkbox"/>
- Chimiothérapie :	<input type="checkbox"/> Oui (type de médicament :.....) <input type="checkbox"/> Non
- Autres	<input type="checkbox"/>

**1.7 Cause de la thrombopénie :**

- Sepsis
- CIVD
- Syndrome d'activation macrophagique
- Agrégation plaquettaire
- Médicaments :
  - Héparine  Anticoagulants oraux  Antibiotiques
  - Diurétiques  Corticoïdes  Catécholamines
  - Psychotropes  Analgésiques  Autres
- Saignement / Transfusion
- Acte chirurgical
- Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
- Brulures étendues
- Polytraumatisme
- Carences en folates / B<sub>12</sub>
- Cathéter artériel pulmonaire
- Dialyse
- Ethylisme aigu
- Autres

**1.8 Syndrome hémorragique :**  Oui  Non

**1.9 Traitement de la thrombopénie :**

Rien  Transfusion des plaquettes  Autres : .....

**2.0 Evolution :**

Décès  Guérison  Perdu de vue

Figure 1:

*Fiche d'exploitation*

# *RESULTATS*

## I. INCIDENCE

Au cours de cette période de 12 mois de l'année 2016, 650 malades étaient admis au service de réanimation, sur les 650 malades, on a détecté 90 malades qui ont répondu aux critères d'inclusion avec une incidence globale de 13.8 %.

Tableau 1: Incidence de la thrombopénie

Nombre total	Nombre des malades thrombopéniques	Incidence
650	90	13.8%

## II. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

### 1. Age

L'âge moyen des patients dans cette série était de 47,38 ans avec des extrêmes allant de 6 à 93 ans.

Tableau 2 : Statistiques descriptives

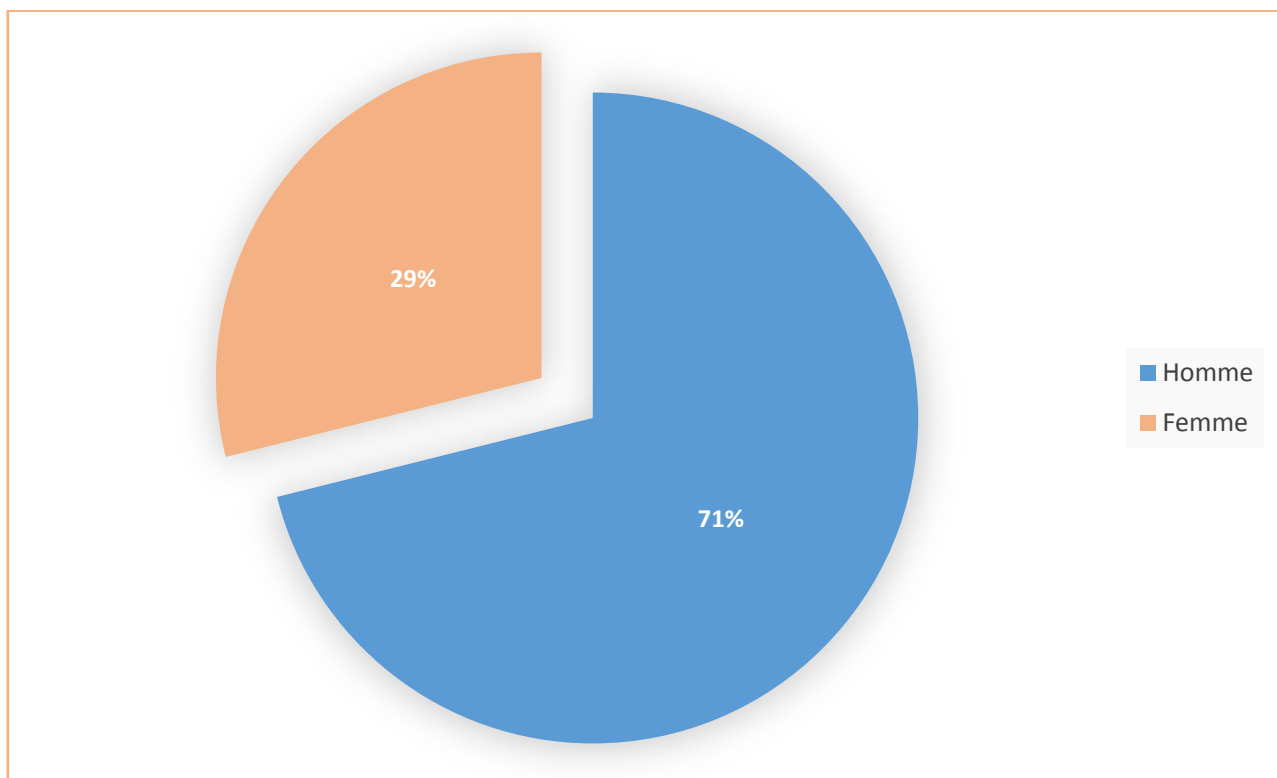
	Nombre de cas	Minimum par ans	Maximum par ans	Moyenne par ans
AGE	90	6	93	47,38

## 2. Sexe

Dans notre étude, nous avons retrouvé 64 hommes (71,1%) et 26 femmes (28,9%), soit une sex-ratio de 2,46.

Tableau 3: Représentation de la prédominance du sexe chez les malades thrombopéniques.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide
Homme	64	71,1%	71,1%
Femme	26	28,9%	28,9%
Total	90	100%	100%



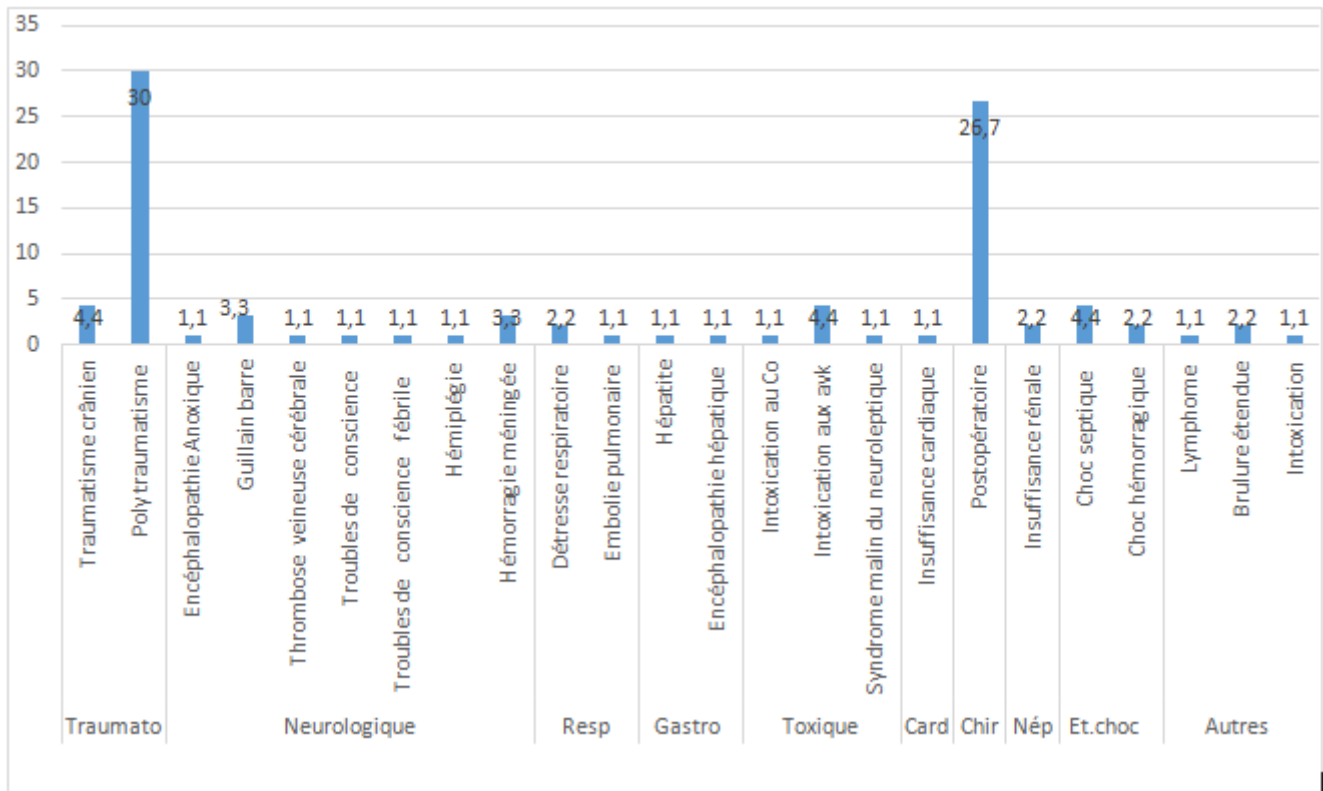
Graphique 1 : Représentation de la prédominance du sexe chez les malades thrombopénique

### 3. Motif d'admission

Les motifs d'admission ont été classés en fonction de la pathologie, dont le plus fréquent est le polytraumatisme avec pourcentage de 30 %.

Tableau 4: Représentation des motifs d'admission en réanimation selon la pathologie

	Motif	Nombre	Pourcentage
<b>Traumatologique</b>	Traumatisme crânien	4	4,4%
	Poly traumatisme	27	30%
<b>Neurologique</b>	Encéphalopathie Anoxique	1	1,1%
	Guillain barre	3	3,3%
	Thrombose veineuse cérébrale	1	1,1%
	Troubles de conscience	1	1,1%
	Troubles de-conscience fébrile.	1	1,1%
	Hémiplégie	1	1,1%
	Hémorragie méningée	3	3,3%
<b>Respiratoires</b>	Détresse respiratoire	2	2,2%
	Embolie pulmonaire	1	1,1%
<b>Castro entérologie</b>	Hépatite	1	1,1%
	Encéphalopathie hépatique	1	1,1%
<b>Toxique</b>	Intoxication au CO	1	1,1%
	Intoxication aux AVK	4	4,4%
	Syndrome malin des neuroleptiques	1	1,1%
<b>Cardiaques</b>	Insuffisance cardiaque	1	1,1%
<b>Chirurgie</b>	Post opératoire	24	26,7%
<b>Néphrologique</b>	Insuffisance rénale	2	2,2%
<b>Etat de choc</b>	Choc septique	4	4,4%
	Choc hémorragique	2	2,2%
<b>Autres</b>	Lymphome	1	1,1%
	Brulure étendue	2	2,2%
	Intoxication	1	1,1%



Traumato : Traumatologies  
 Neuro : Neurologique  
 Resp : Respiratoires

Gastro : Gastro entérologie  
 Card : Cardiaques  
 Chir : Chirurgie

Nép : Néphrologique  
 Et. Choc : état de choc

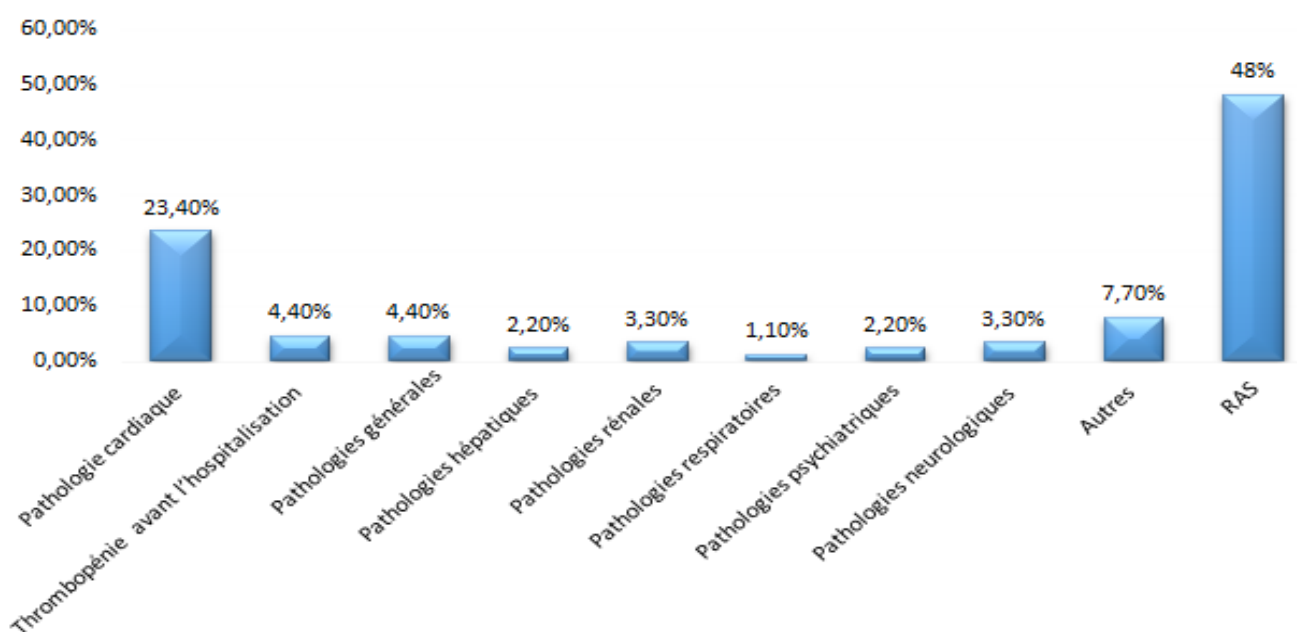
Graphique 2 : Représentation des motifs d'admission en réanimation selon la pathologie

#### 4. Antécédents

Les antécédents des malades ont été relevés et classés selon leur nature médicale. On a noté que 48% des patients thrombopéniques n'avaient pas des antécédents médicaux particuliers. Tandis qu'on a noté une prédominance des ATCD cardiaques avec un pourcentage de 23,4% vue que notre service accueille les patients post chirurgie cardiaque pendant au moins 24 heures en post opératoire, puis les pathologies générales, les pathologies hépatiques, les pathologies rénales, et les pathologies psychiatriques.

Tableau 5: ATCD médicaux des malades thrombopéniques

Antécédents	Effectif	Pourcentage
Pathologie cardiaque	21	23,4%
Thrombopénie avant l'hospitalisation	4	4,4%
Pathologies générales	4	4,4%
Pathologies hépatiques	2	2,2%
Pathologies rénales	3	3,3%
Pathologies respiratoires	1	1,1%
Pathologies psychiatriques	2	2,2%
Pathologies neurologiques	3	3,3%
Autres	7	7,7%
RAS	43	48%
Totale	90	100%



Graphique 3 : ATCD médicaux des malades thrombopénique

On n'a pas trouvé des ATCD chirurgicaux détaillés chez les patients thrombopéniques, aussi on n'a pas trouvé des ATCD particuliers en relation directe avec la thrombopénie comme une maladie systémique ou atteinte médullaire ou tumeurs solides.

### **III. CARACTERISTIQUES DE LA THROMBOPENIE**

#### **1. Date d'apparition :**

La thrombopénie est survenue en moyenne 4 jours après l'admission en réanimation (extrême entre 2 et 10jrs).

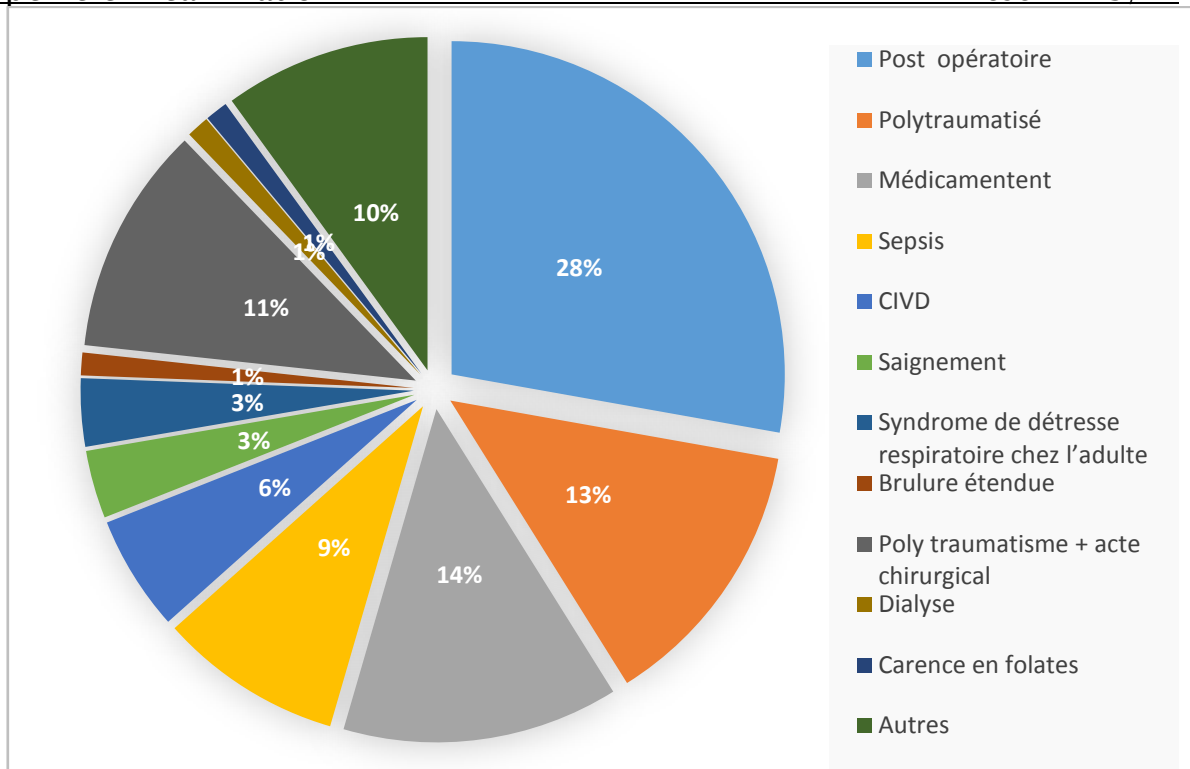
#### **2. Causes**

La thrombopénie en réanimation est multifactorielle dont la détermination de l'étiologie exacte est difficile mais dans notre étude on a essayé de choisir l'étiologie la plus évidente et la plus incriminée.

Dans notre étude, le post opératoire apparait comme cause majeure de survenue de la thrombopénie puis le polytraumatisme par des mécanismes indirects, puis le sepsis , CIVD ou ce qui est de thérapeutiques administrées comme les catécholamines, les corticoïdes, l'anti épileptiques, les analgésiques, les AVK, les digitaliques, autres médicaments, et d'autres causes citées dans le tableau au-dessous.

Tableau 6: Représentation des principales causes de la thrombopénie en réanimation

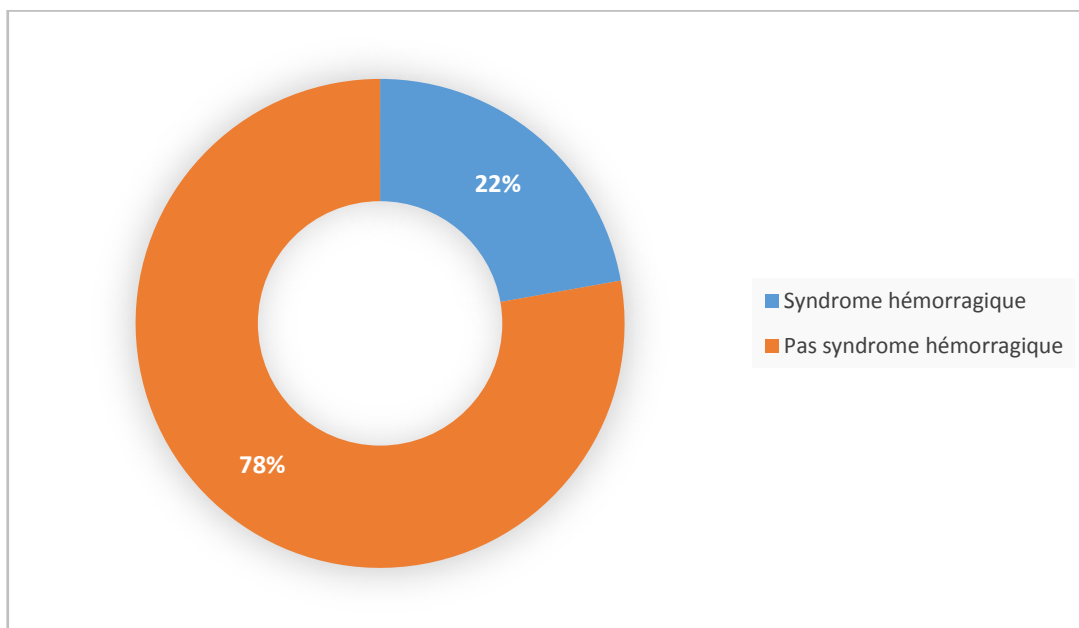
Causes	Effectif	Pourcentage
Post opératoire	25	27,8%
Polytraumatisme	12	13,3%
Médicament	12	13,4%
Sepsis	8	8,9%
CIVD	5	5,6%
Saignement	3	3,3%
Syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte	3	3,3%
Brulure étendue	1	1,1%
Poly traumatisme + acte chirurgical	10	11,1%
Dialyse	1	1,1%
Carence en folates	1	1,1%
Autres	9	10%
<b>Totale</b>	<b>90</b>	<b>100%</b>



Graphique 4 : Représentation des principales causes de la thrombopénie en réanimation

### 3. Syndrome hémorragique

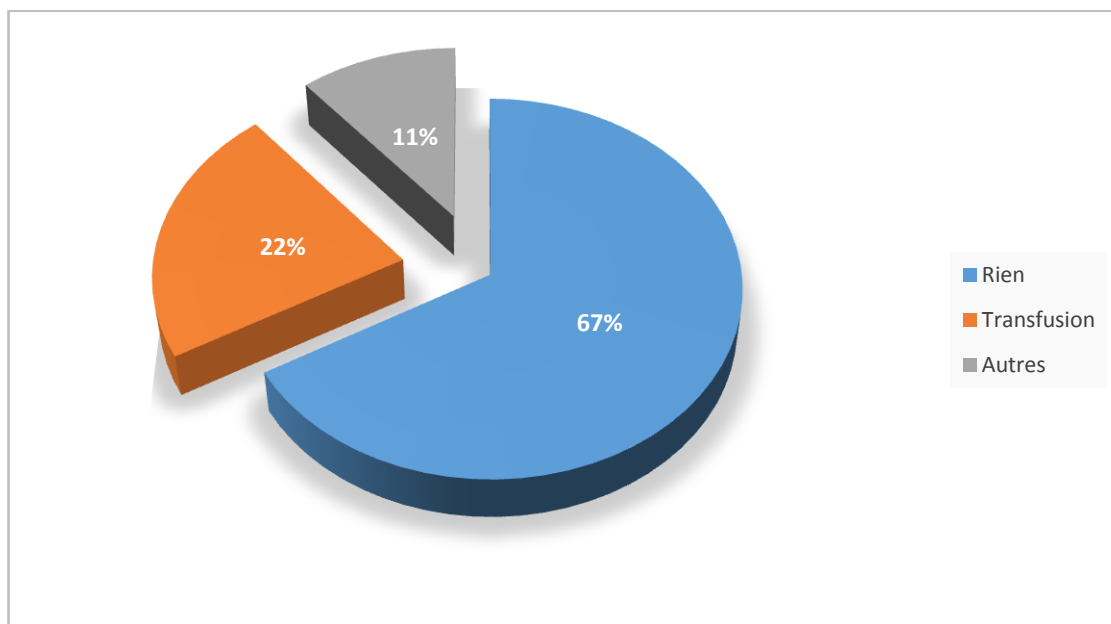
Le syndrome hémorragique est survenu chez 20 patients soit 22,2%, de localisation différentes soit (intra crânien, intra abdominale, ou au site d'injection).



Graphique 5 : Représentations des patients thrombopéniques ayant présenté un syndrome hémorragique

## IV. TRAITEMENT DE LA THROMBOPÉNIE :

Sur 90 patients, 20 patients ont bénéficié d'une transfusion des culots plaquettaires (soit 22.2%) et 10 patients ont bénéficiés d'autre traitement comme la plasmaphérèse, ou les immunoglobulines, (soit 11,1%), pour le reste des patients, ils n'ont rien reçu (soit 66,7%).



Graphique 6 : Représentation du traitement reçu pour les malades thrombopéniques

## V. EVOLUTION

Les résultats d'évolution des malades thrombopéniques sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Pour les malades transférés aux autres services avec une thrombopénie, les chiffres des plaquettes sont généralement supérieurs à 100,000 élément /mm<sup>3</sup> et elle n'engage pas le pronostic vital.

**Tableau 7: Représentation d'évolution des malades thrombopéniques**

Evolution	Nombre	Pourcentage
Décès	40	44,4%
Guérison	14	15,6%
Transfert aux autres services	30	33,4%
Perdu de vue	6	6,6%

**Graphique 7 : Représentation d'évolution des malades thrombopéniques**

## **VI. DUREE DE SEJOUR ET MORTALITE**

La durée moyenne de séjour était de 15 jours avec des extrêmes allant de (2 à 75 jrs), on a observé que la mortalité était inversement proportionnelle au taux de plaquettes avec une durée de séjour plus élevée par rapport aux patients non thrombopéniques.

# **DISCUSSION**

## **I. INCIDENCE ET CARACTÉRISTIQUES DE LA THROMBOPÉNIE**

L'incidence de la thrombopénie lors d'une hospitalisation en réanimation, varie entre 12 et 43% (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

Cette disparité de l'incidence selon les études s'explique par le type de la population étudiée (chirurgicale, médicale, médico-chirurgicale, obstétricale ou pédiatrique) et la variabilité des critères d'inclusion (valeur seuil définie de la thrombopénie et durée minimale de séjour)(14).

En effet dans l'étude prospective réalisée en 2012 portée sur 130 patients hospitalisés au service de réanimation à Rabat, HEMIM et AL a montré que l'incidence de la thrombopénie était de 38%[1], alors que dans une autre étude a été réalisé à Marrakech en 2015, la thrombopénie a été identifiée chez 106/762 patients avec une incidence de 14%[14], alors que dans l'étude prospective d'Y. Aissaoui et AL réalisée à l'Algérie en 2007, la thrombopénie a été identifiée chez 41/112 patients, soit une incidence de 37 % [15]. Dans une étude rétrospective

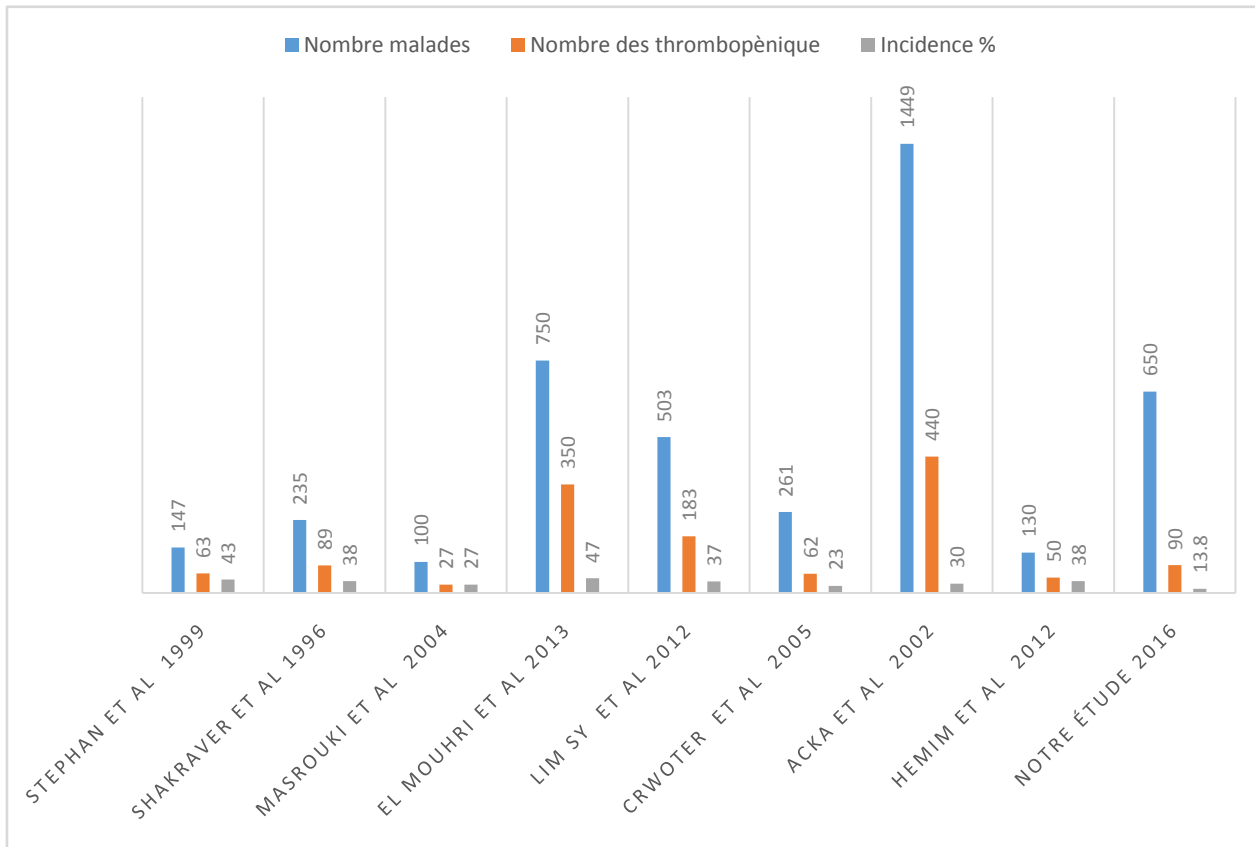
qui a été réalisée à Fès en 2013 sur une population de 1300 patients ,750 patients ont présenté une thrombopénie avec une fréquence globale de 47%[16].

Dans notre étude rétrospective réalisée à Fès dans le service de réanimation sur les malades hospitalisés en 2016, 90/650 patients ont été identifiés comme malades thrombopéniques avec une incidence de 13,8% ce qui concorde avec la littérature.

**Tableau 8: Incidence de la thrombopénie dans les différentes séries nationales et internationales.**

	Nature d'étude	Seuil de thrombopénie	N° des malades	N° des thrombopéniques	Incidence %	Type de réanimation
Stephan et Al France 1999	Rétrospective	<100,000	147	63	43	Chirurgicale
Shakraver et Al UA 1996	Rétrospective	<100,000	235	89	38	Médico-chirurgicale
Masrouki et Al Tunisie 2004	Rétrospective	<150,000	100	27	27	Médico-chirurgical
El mouhri et Al Fès Maroc 2013	Rétrospective	<150.000	750	350	47	Médico chirurgicale
Lim sy et Al Korea 2012	Rétrospective	<150,000	503	183	37	Médicale

<b>Crwoter et Al Inde 2005</b>	Rétrospective	<150,000	261	62	23	Médico-chirurgicale
<b>Acka et Al Belgique 2002</b>	Rétrospective	<150,000	1449	440	30	Médico-chirurgicale
<b>HEMIM et al Rabat Maroc 2012</b>	Prospective	<150,000	130	50	38	Médico - chirurgicale
<b>Notre étude 2016</b>	Rétrospective	<150,000 ou baisse des PLQ $\geq 30\%$	650	90	13,8	Médico-chirurgical



## Graphique 8 : Incidence de la thrombopénie dans les différentes séries nationales et internationales

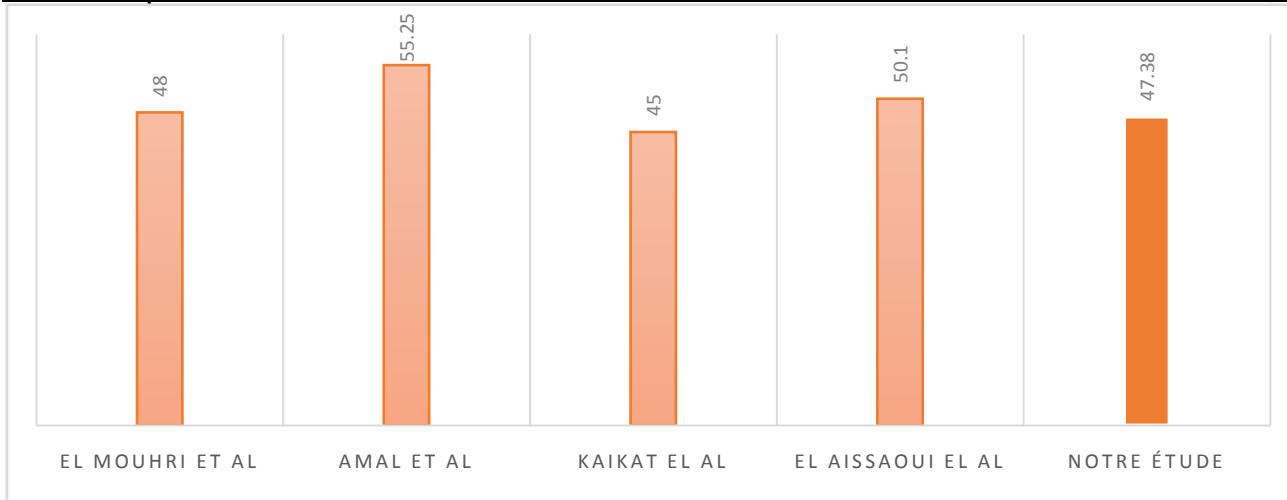
## II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### 1. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients est relativement jeune (47.38ans), mais l'âge ne constitue pas un facteur de risque pour le développement d'une thrombopénie [1][14} [15} [16] (Tableau)

Tableau 9 : Répartition des patients thrombopéniques en fonction de l'âge dans les différentes séries

Auteur	Année de publication	Age moyen (Année)
El Mouhri et al	2013	48
HEMIM et al	2012	55,25
Kaikat el al	2015	45
El Aissaoui el al	2007	50.1
Notre étude	2016	47,38



**Graphique 9 :**  
Répartition des patients thrombopéniques

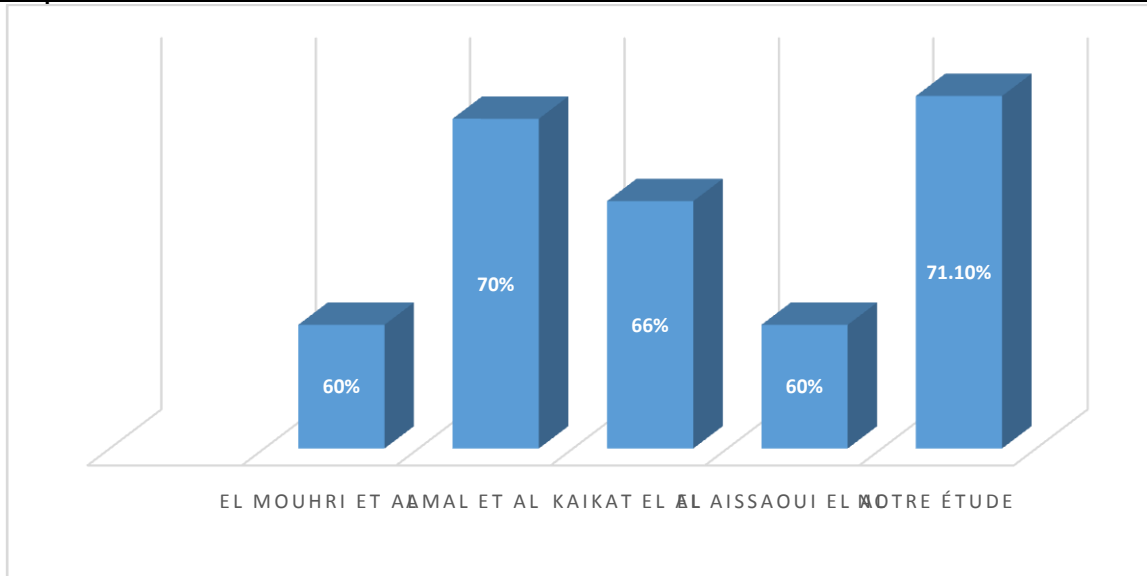
en fonction de l'âge dans les différentes séries

## 2. Répartition selon le sexe

Dans notre étude, on a constaté une prédominance du sexe masculin, avec 71,1% des cas vu le type des patients admis dans notre service, dont la majorité sont des polytraumatisés et des traumatisés crâniens. Le même constat a été rapporté dans l'étude d'Aissaoui et al, d'Elmouhri, Kaikat, et HEMIM (tableau).

**Tableau 10 : Répartition des patients thrombopéniques en fonction de sexe dans les différentes séries**

Auteur	Année de publication	Pourcentage de sexe masculin (%)
El mouhri et al	2013	60
HEMIM et al	2012	70
Kaikat el al	2015	66
El Aissaoui el al	2007	60
Notre étude	2016	71,1



Graphique 10

: Répartition des patients thrombopéniques en fonction de sexe dans les différentes séries

### III. FACTEURS ASSOCIÉS

Notre but ici, est de préciser d'après la littérature et les différentes séries, les facteurs de risque principaux associés au développement de la thrombopénie.

- **Selon HEMIM et al** : le facteur principal associé au développement de la thrombopénie est le sepsis puis elle a noté, SDRA, polytraumatisme, la chirurgie, la dialyse, la présence d'un cathéter central, le taux élevé de créatinine et de bilirubine sans préciser le pourcentage de chacun de ces facteurs[1].

- **Selon Kaikat et al** : le sepsis, les traumatismes, l'état de choc, en particulier le choc septique, la transfusion massive ainsi que la présence d'un cathéter veineux central et les admissions postopératoires des chirurgies lourdes, ensuite viennent l'insuffisance rénale et un taux de prothrombine bas[14].

- **Dans l'étude de El Mouhri et al** : les principaux facteurs de risque associés au développement de la thrombopénie sont un score de IGSII élevé, le saignement, le SDRA, l'instabilité hémodynamique, la présence d'un cathéter veineux central[16].

- **Dans la série de Stéphane al :** à côté du sepsis, les autres facteurs de risques indépendamment liés Sont : l'hémorragie, les transfusions et les admissions après chirurgie[2].
- **Selon la série de Masrouki et al :** les principaux facteurs de risque dégagés sont : le sepsis, le traumatisme et la dysfonction hépatique[17].
- **Dans notre étude :** on a identifié comme facteurs de risque au développement de la thrombopénie en réanimation : sepsis, transfusion, traumatisme, SDRA, dialyse, utilisation d'un cathéter central, admission post opératoires des malades lourds.

Tableau 11 : Principaux facteurs associés à la thrombopénie selon les différentes séries

Facteurs associées	Notre étude	AISSAOUI ET AL Algérie	KAIKAT ET AL MAROC	MASROUKI ET AL Tunisie	SHALANSKY ET AL Canada
Age	-	-	-	-	-
Sepsis	+	+	+	+	+
Etat de choc	+	+	+	+	+
Transfusion de CG	+	+	+	-	+
Polytraumatisme	+	+	+	+	+
Post opératoire	+	+	+	-	+
PFC	-	+	+	-	+
SDRA	+	-	+	-	-
Score de gravite	+	+	-	+	+
KT dans les artères pulmonaires	+	+	-	-	+
KTC	+	+	+	-	-
Inotrope	-	-	-	-	-

Héparine	+	-	-	-	-
Vancomycine	-	-	-	-	-
↑ Créatinine	-	+	+	-	-
↓ TP	-	+	+	-	+
↑ Bilirubine	-	-	-	-	-

Donc la thrombopénie en réanimation est souvent multifactorielle, et ces facteurs varient d'une série à l'autre. Seul le sepsis est admis par la plupart des études comme facteur prédictif de développement de la thrombopénie chez les malades hospitalisés au service de réanimation[14][16][17][18].

#### IV. THROMBOPÉNIE COMME MARQUEUR DU PRONOSTIC

Donc les problématiques qu'on doit discuter dans ce chapitre sont :

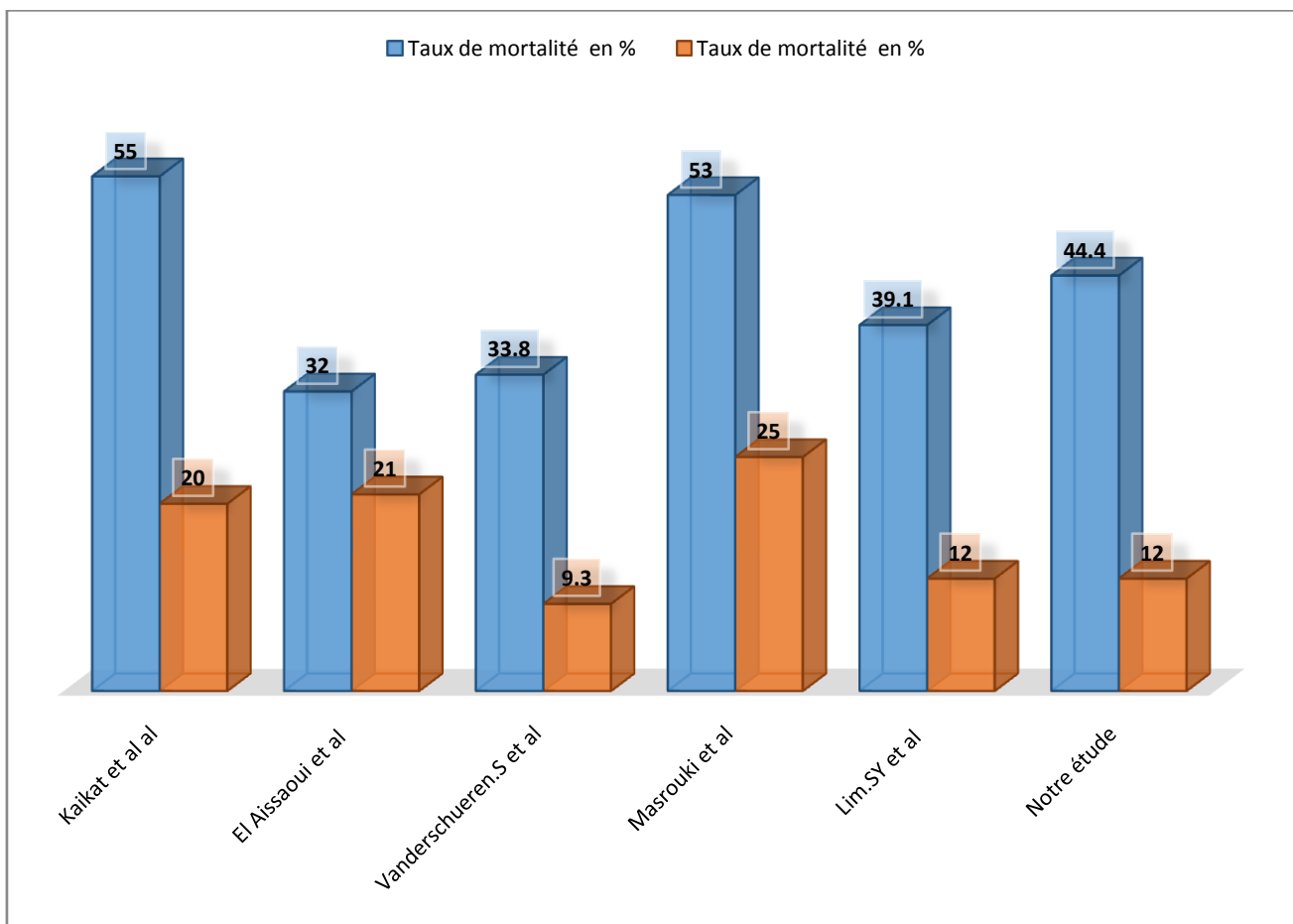
- En présence d'une thrombopénie, la mortalité en réanimation s'élève significativement ou non ?
- Déterminer le chiffre exact de la thrombopénie qui marque le mauvais pronostic ?
- Définir si la thrombopénie est la cause ou la conséquence de la gravité du patient ?
- Une thrombopénie est-elle associée à un allongement de séjour des patients en réanimation ?
- Evaluation des scores de sévérité chez les patients thrombopéniques

Pour la 1<sup>ère</sup> problématique, on a cherché le taux de mortalité chez les patients thrombopéniques dans Les différentes séries par rapport aux patients non thrombopéniques, puis on a comparé ce résultat avec le notre, on a trouvé le résultat suivant :

**Tableau 12 : Taux de mortalité chez les patients thrombopéniques et non thrombopéniques dans les différentes séries.**

Auteur	Année de publication	Pays	Taux de mortalité en %	
			Patients thrombopéniques	Patients non thrombopéniques
El mouhri et al	2013	Maroc	40	16,25
HEMIM et al	2012	Maroc	53	-
Kaikat et al al	2015	Maroc	55	20
El Aissaoui et al	2007	Algérie	32	21
Vanderschueren.S et al	2000	Belgique	33,8	9,3
Masrouki et al	2004	Tunisie	53	25
Lim.SY et al	2012	Korea de	39,1	12

		sud		
Notre étude	2016	Maroc	44,4	12



Graphique 11: Taux de mortalité chez les patients thrombopéniques et non thrombopéniques dans les différentes séries

Donc dans toutes les séries qui ont été réalisés dans les différents pays, le taux de mortalité était élevé chez les patients thrombopéniques par rapport aux patients non thrombopéniques, donc la thrombopénie reste un facteur prédictif de mortalité dans la plupart des études[1] [14][16][17][19][20].

**Pour la 2<sup>eme</sup> problématique**, selon les différentes séries et selon la littérature, il est difficile de déterminer le chiffre exact de la thrombopénie à partir duquel on peut dire que le patient aura un mauvais pronostic, cependant, le marqueur le plus important c'est le pourcentage de baisse du taux des plaquettes par rapport au taux initial qui semble être un élément pronostique déterminant .

Dans une étude récente de Moreau D et Trimist J-F portant sur un large collectif de patients, une baisse supérieure ou égale à 30% du chiffre plaquettaire Initial était un facteur prédictif de mortalité[21].

**Dans notre série**, on a identifié 15 patients soit 16.6% qui ont une baisse des plaquettes supérieure ou égale à 30% avec un taux de mortalité a 100% ce qui concorde avec cette étude.

**Pour la 3<sup>eme</sup> problématique** : les pathologies conduisant à l'apparition d'une thrombopénie, sont des pathologies sévères qui sont, en elles-mêmes, associées à une mortalité élevée. Donc il est difficile de déterminer si la thrombopénie est la cause ou la conséquence de la gravité de la pathologie. Par exemple dans le sepsis, les mécanismes de la

thrombopénie sont multiples incluant la coagulation intra vasculaire disséminée(CIVD), la destruction plaquettaire immunologique, l'agrégation plaquettaire et le syndrome d'activation macrophagiques (SAM), en même temps la thrombopénie est un marqueur de gravité dans le sepsis.

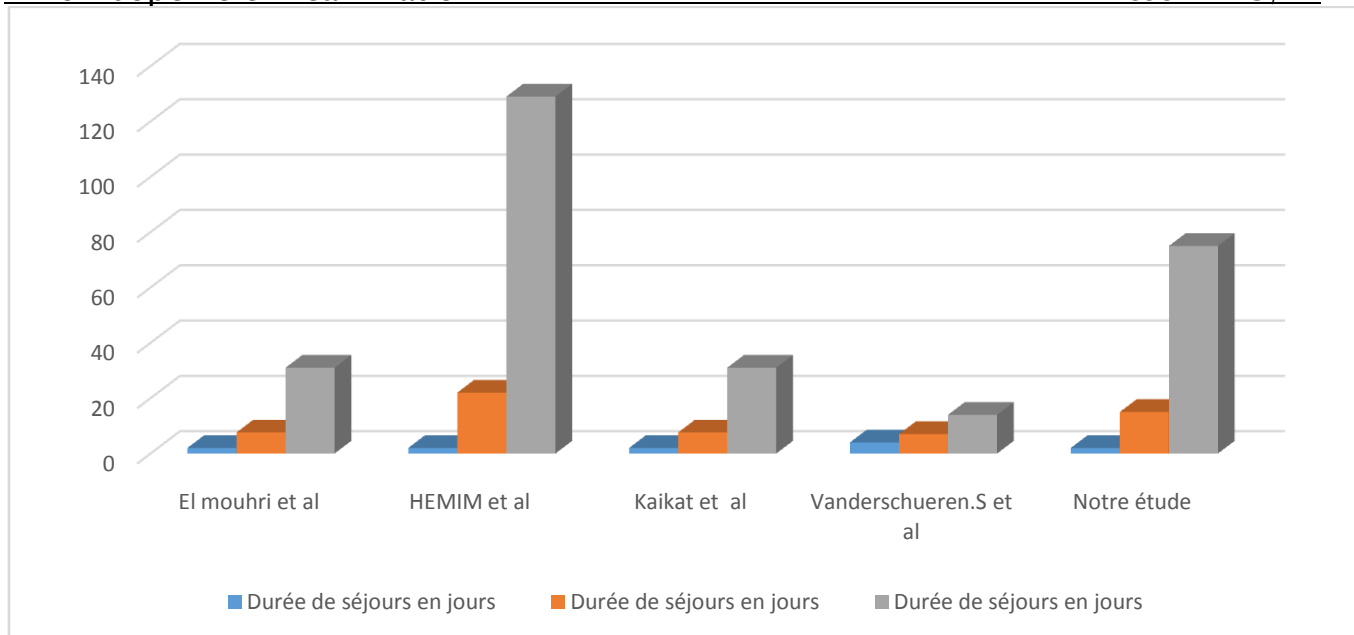
Mais tout ce qui est sûr c'est que la mortalité est très élevée chez les patients thrombopéniques par rapport aux patients non thrombopénique dans notre série.

**Pour la 4<sup>eme</sup> problématique :** La plupart des études notent une association entre la thrombopénie et l'allongement du séjour en réanimation[1] [14] [16] [19].

Dans notre étude la survenue d'une thrombopénie était également associée à un allongement de la durée de séjour qui était en moyenne 15jr avec des extrêmes entre (2 et 75jrs)

**Tableau 13 : Durée de séjour en réanimation chez les patients thrombopéniques dans les différentes séries**

Auteur	Année de publication	Durée de séjours en jours		
		Extrême inf.	Moyenne	Extrême Sup
El mouhri et al	2013	2	7,6	31
HEMIM et al	2012	2	22	129
Kaikat et al	2015	2	7,6	31
Vanderschueren.S et al	2000	4	7	14
Notre étude	2016	2	15	75



**Graphique 12: Durée de séjour en réanimation chez les patients thrombopéniques dans les différentes séries**

**Pour la 5<sup>ème</sup> problématique :** Toutes les études ont montré que les patients thrombopéniques ont un score de sévérité plus important par rapport aux patients non thrombopéniques, ce qui signifie que la thrombopénie est un facteur indépendant de gravité et de morbi-mortalité en milieu de réanimation[22].

**Tableau 14 : Répartitions des patients selon la sévérité de la maladie**

Etude	SOFA		IGSII		SAPS3	
	Avec thrombopénie	Sans	Avec thrombopénie	Sans	Avec thrombopénie	Sans
AISSAOUI ET AL 2007	-	-	30,5	21,3	-	-

Lim.SY 2002	5	3	-	-	47,6	43,5
EL MOUHRI ET AL2013	2	1	21,4	15	-	-
Notre étude 2016	3	1	-	-	-	-

Par contre ,une PAM des premières 24 heures  $> 68.5\text{mmHg}$  et la correction de la thrombopénie ont été identifiés comme des facteurs de bon pronostic[9].

## V. PRISE EN CHARGE

La thrombopénie est corrélée bien sûr avec le risque de saignements parfois engageant le pronostic vital, ce risque hémorragique pouvant interférer avec la prise en charge d'un patient en grave défaillance, impose au réanimateur, en un même temps, de confirmer la réalité du chiffre anormal de plaquettes, de procéder rapidement au bilan diagnostique et de débiter une stratégie thérapeutique (1)

Selon l'orientation médicale ou chirurgicale des unités de réanimation, le sepsis et les pertes sanguines importantes (polytraumatisme, hémorragie per ou post opératoire) représentent les situations cliniques les plus fréquemment associées à la survenue d'une thrombopénie[9][10][15](17).

La démarche diagnostique devant une thrombopénie en réanimation comporte les étapes suivantes et doit nécessairement s'intégrer dans le contexte clinique :

- Confirmer la réalité de la thrombopénie (éliminer les fausses thrombopénies)[23]
- Approche diagnostic selon le contexte clinique.
- Appréciation du risque hémorragique.
- Diagnostic étiologique.
- Prise en charge thérapeutique.

## **1. Confirmation la réalité de la thrombopénie**

Le diagnostic biologique de la thrombopénie est aisé en réanimation grâce à la prescription fréquente de numérations formules sanguines(NFS), mais cette thrombopénie doit toujours être confirmée.

Donc il est nécessaire d'éliminer une fausse thrombopénie induite essentiellement par agglutination des plaquettes in vitro ,dont l'incidence est peu élevée (environ un prélèvement sur 1000) .Ce mécanisme pourrait être la plus fréquente en réanimation[24][25][26].

cette fausse thrombopénie survient essentiellement lorsque le prélèvement est réalisé sur des tubes contenant l'éthylène diamine Tétra- acétique acide (EDTA)[26], liées à la présence des immunoglobulines (IG) froides (principalement de type M) dirigées contre un épitope de GPIIb/IIIa [26] .

Deuxième cause d'une fausse thrombopénie, c'est le satellitisme plaquettaire par regroupement des plaquettes autour des polynucléaires neutrophiles formant des rosettes[27]. Il y a d'autres mécanismes des fausses thrombopénies qui sont moins importants et rares par rapport aux 2 ces mécanismes déjà cités.

Dans notre série, on a pu minimiser les fausses thrombopénies grâce à notre laboratoire du CHU Hassan II avec un double système de vérification (par biologiste sur frottis sanguin et par l'automate)

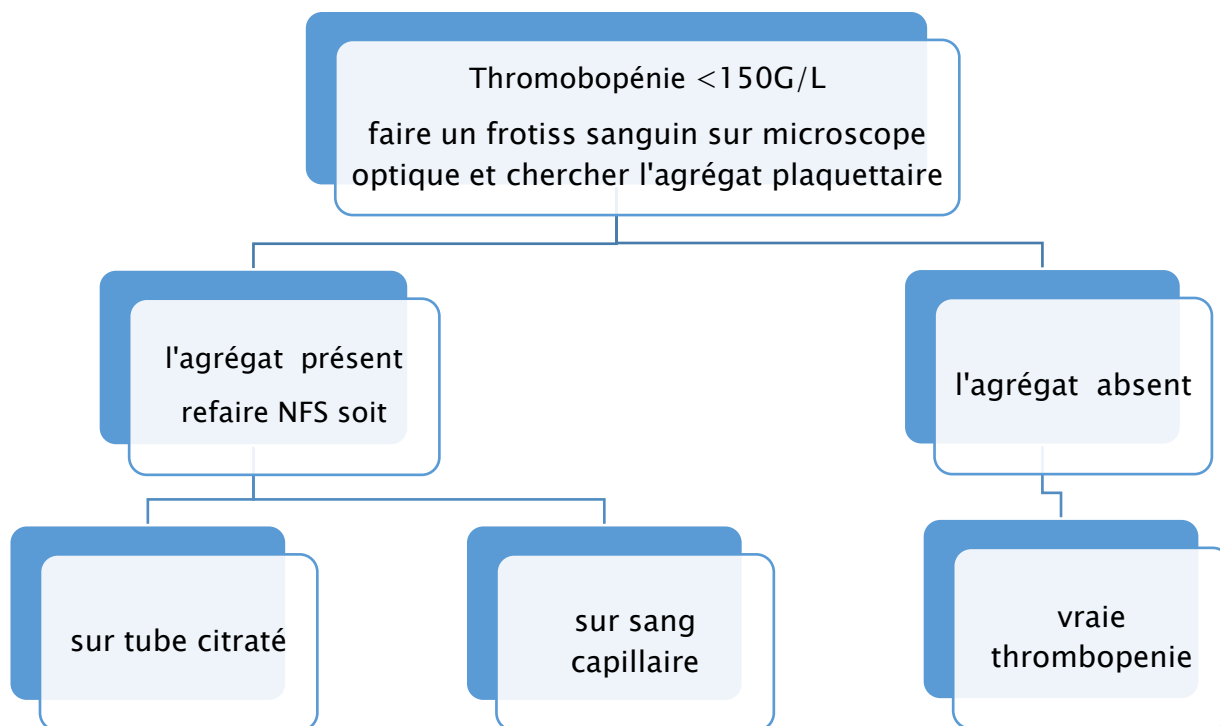


Figure 2 : CAT devant une suspicion d'une fausse thrombopénie

## 2. Approche diagnostic selon le contexte clinique

Le diagnostic biologique d'une thrombopénie est aisé en réanimation grâce à la réalisation fréquente des numérations formules sanguines(NFS), par contre pour apprécier le mécanisme physiopathologique et l'étiologie la plus probable de cette thrombopénie il y a des éléments qu'on doit chercher comme :

- Les indications pour lesquelles le patient a été admis en réanimation et le contexte clinique associé.
- La date de survenue de la thrombopénie (précoce ou tardive).
- L'histoire de cette décroissance plaquettaire par rapport au séjour en réanimation[28].

**Cliniquement**, la thrombopénie peut se traduire soit :

❖ **Par un syndrome hémorragique** : objectivé par un purpura cutanéomuqueux, associé parfois à une hémorragie viscérale ou intra crânienne. Le purpura est classiquement pétéchial et disséminé, associé à des ecchymoses spontanées ou provoquées (plus rarement).

❖ **Par un saignement**, plus fréquemment observé dans la sphère ORL et au niveau des points de ponction [29].

❖ **Par syndrome de micro angiopathie thrombotique (MAT)** qui se définit par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin avec test de coombs négatif) et d'une thrombopénie périphérique, et la présence des

défaillances d'organe conforte le diagnostic et permet parfois de redresser le diagnostic avec certains diagnostics différentiels.

Les deux principales formes de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU)[30].

Le SHU peut s'associer à une gastroentérite à *Escherichia coli* (souche O157 :H7) le plus souvent, sécrétrice de shigatoxine[30].

Dans notre série, on a constaté que 20 patients soit 22,2% ont présenté un syndrome hémorragique dont les manifestations cliniques sont variables entre le saignement intra crânien (hématome sous dural), purpura pétéchiale, ou ecchymose surtout au point de ponction.

Les conséquences cliniques de la thrombopénie restent prévisibles même si elles sont variables en fonction de chaque individu.

**Selon les dernières recommandations de SFAR[23] :**

**Au-dessus de 50 G/ L :**

L'expression clinique est variable avec une thrombopénie habituellement bien tolérée.

**Au-dessous de 50 G/L :**

Le plus souvent, elles s'expriment sous forme d'un purpura qui peut être pétéchial (macules punctiformes), ecchymotique (en placard, de couleur plutôt bleue), en traînées (vibices), nodulaire (infiltré à la palpation) ou/et nécrotique (rares). L'association d'un purpura pétéchial en tête d'épingle disséminé au purpura ecchymotique est hautement évocatrice d'une thrombopénie.

**Au- dessous de 20G/L :**

Le risque est important de voir apparaître outre des hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies...), des ménorragies, des hémorragies rétinienne et viscérales (hématuries, hémorragies digestives...). L'hémorragie cérébro-méningée représente le danger principal des insuffisances plaquettaires sévères, car elle peut être rapidement mortelle. La surveillance du fond d'œil (reflet de la circulation cérébrale) permet d'apprécier la sévérité du syndrome hémorragique[31].

Tableau 15: Mécanismes impliqués dans la thrombopénie en fonction du contexte clinique [32].

Tableau clinique	Mécanismes probables de la thrombopénie
<b>Chirurgie cardiaque</b>	circulation extra corporelle, TIH anticorps et auto anticorps anti-plaquettes
<b>Procédure cardiologique interventionnelle</b>	TIH, abciximab et autres inhibiteur IIb/IIIa
<b>Sepsis</b>	CIVD, SAM, médicaments, SDRA, cathéter de Swan-Gans, anticorps et auto anticorps anti plaquettes
<b>Insuffisance respiratoire aigue</b>	CIVD, SDRA, cathéter de Swan-Gans,
<b>Insuffisance rénale</b>	PTT, TIH, CIVD, SHU, hemofiltration continue, dialyse
<b>Insuffisance cardiaque</b>	TIH, médicaments, cathéter de Swan-Gans
<b>Post chirurgie</b>	dilution, médicaments, TIH, PTT, SAM
<b>Traumatisme</b>	transfusion massive, dilution, SAM
<b>Insuffisance hépatocellulaire</b>	hypersplénisme, TIH, médicaments, CIVD

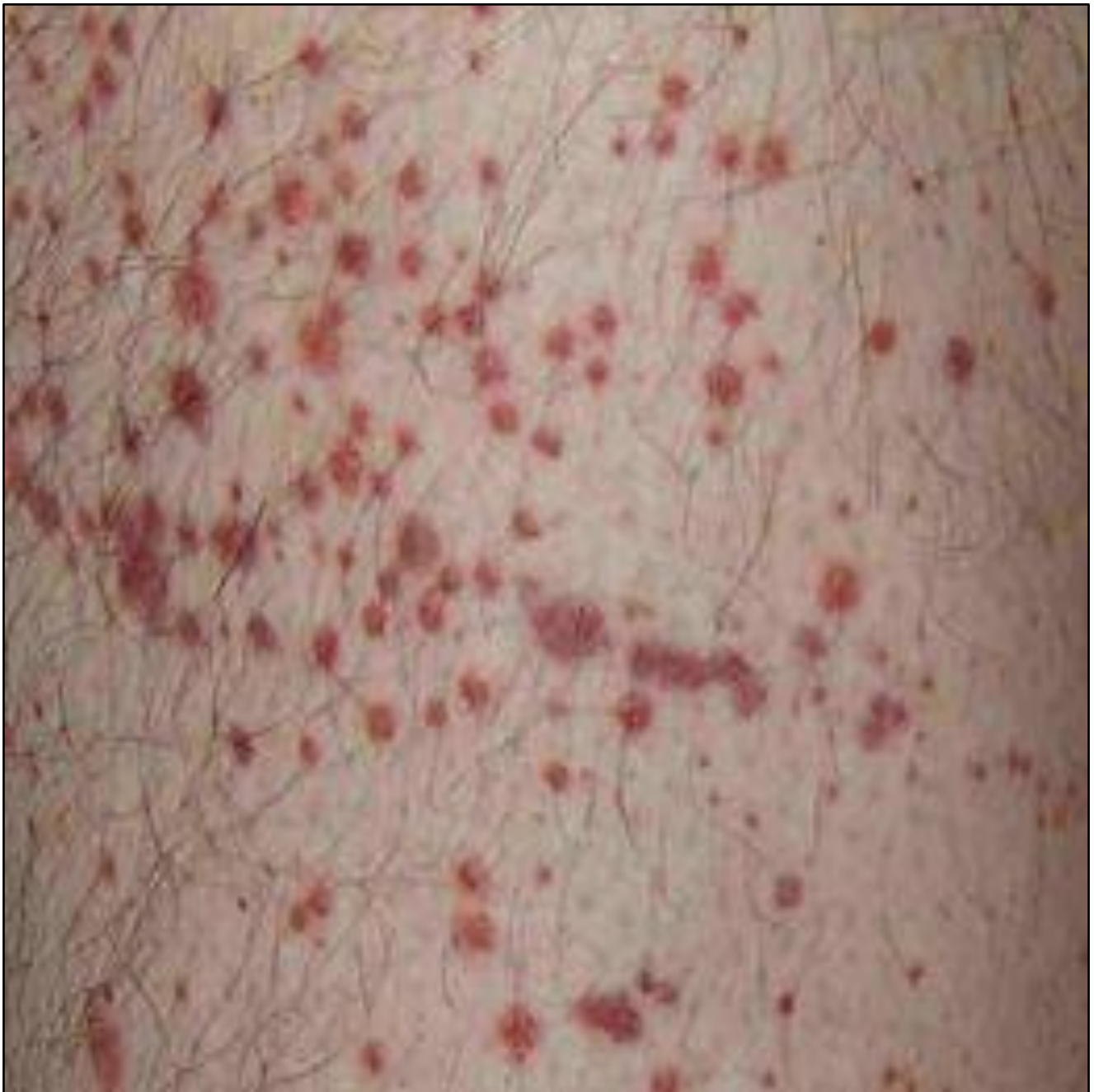


Figure 3 : Purpura thrombopénique



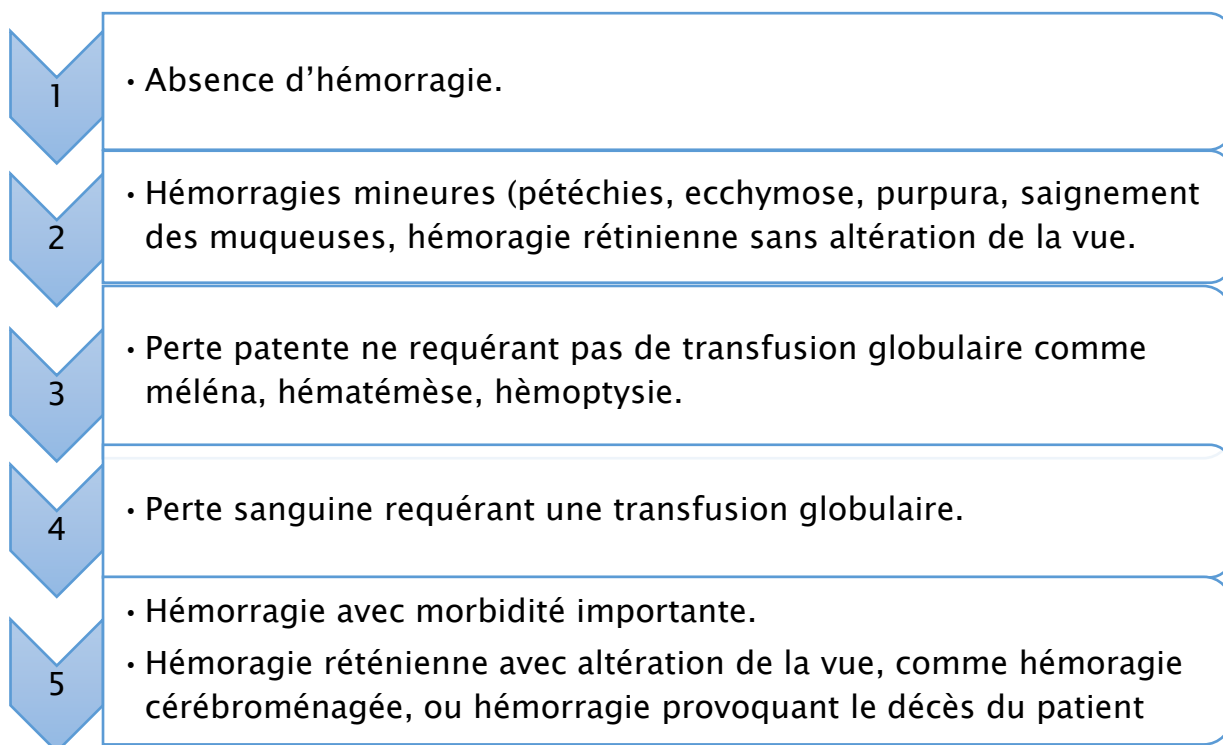
Figure 4 : Purpura ecchymotique



Figure 5 : Purpura muqueux

### 3.Appréciation du risque hémorragique

Selon la SRLF, Le risque hémorragique d'une thrombopénie ne doit pas être défini par le seuil taux, le seuil brut des plaquettes, mais par un nombre des plaquettes <50 G/l, à évaluer en fonction de la situation clinique et des facteurs qui peuvent influencer le reste de l'hémostase primaire ou secondaire, aussi la sévérité de l'hémorragie peut être évaluée par stratification en fonction des 5 grades.



[29] Aussi il apparaît que le risque de saignement augmente de façon spectaculaire pour un chiffre de plaquettes inférieur à 20 G/l chez des patients ayant des risques associés de saignements tels qu'une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), un traitement par héparine, une insuffisance rénale ou hépatique, un antécédent de saignement récent ou un état septique[33].

En revanche, le risque de saignement n'augmente pas de façon drastique tant que les plaquettes ne sont pas inférieures à 10 G/L voire à 5 G/L chez des patients sans autres pathologies associées[33].

**Strauss et al** retrouvent un seuil de 50 000 /mm<sup>3</sup> au dessous duquel l'incidence des saignements augmente de façon significative, dans cette étude le nadir des plaquettes était identifié comme facteur de risque Indépendant de saignement (odds ratio : 4,1 par tranche de 10 000/ mm<sup>3</sup> de plaquettes , intervalle de confiance à 95%)[34].

**Vanderschueren.S et al** selon leur étude prospective portant sur 329 patients de réanimation médicale, un seuil de 100 000/ mm<sup>3</sup> au dessous duquel l'incidence des saignements augmente de façon significative[19].

**Dans l'étude de HEMIM et al**, un syndrome hémorragique est survenu chez 21 patients, soit 20% des malades thrombopéniques, un seuil de 50 000/mm<sup>3</sup>, au dessous duquel l'incidence des saignements passe de 4 à 52 %.

Au dessous de ce seuil, l'aggravation de la thrombopénie ne majorait pas La survenue d'un saignement[1].

**Selon la série de El Mouhri et al** qui a été réalisé à Fès en 2013, le chiffre plaquettaire à partir duquel il y a un grand risque hémorragique est de 50 000/L à évaluer selon le contexte clinique[16].

**Dans notre étude rétrospective**, 20 patients ayant présenté un syndrome hémorragique soit 22,2% avec un seuil des plaquettes inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup> a été identifié chez nos patients.

Mais il est important de tenir compte, au-delà de chiffre de plaquettes, des pathologies associées comme la fièvre, le sepsis, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale ou hépatique, les anomalies acquises des fonctions plaquettaires pour apprécier le risque potentiel de saignement[35].

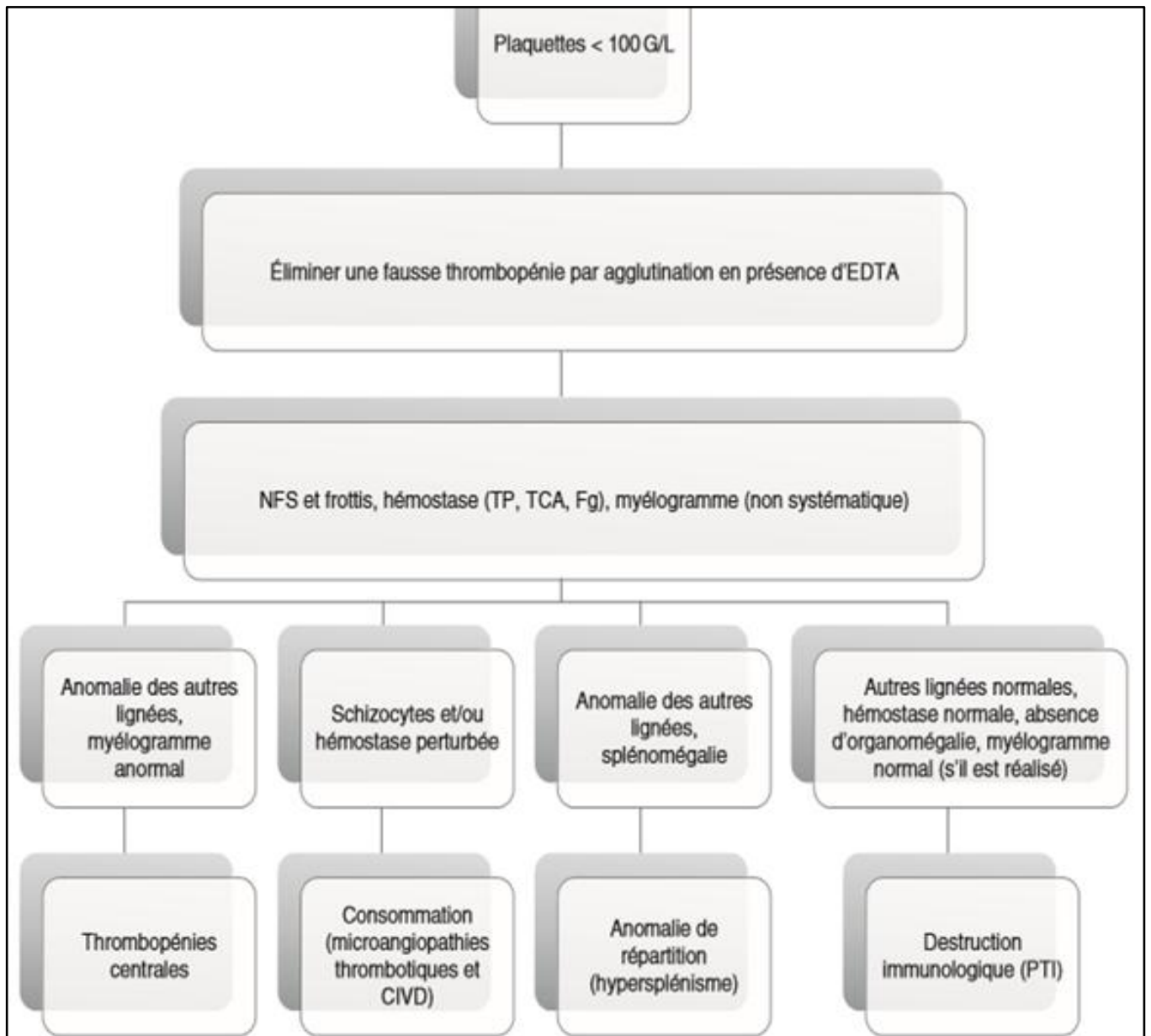


Figure 6 : Stratégie diagnostique devant une thrombopénie [36]

La réalisation du myélogramme n'est pas obligatoire si le malade remplit toutes les conditions suivantes : âge inférieur à 60 ans, absence d'organomégalie, absence d'anomalies des autres lignées sanguines, frottis sanguin normal, hémostase normale[36].

## **4. Diagnostique étiologique**

La thrombopénie est le trouble hémostatique le plus fréquent en réanimation où les mécanismes et les étiologies sont souvent multiples, avec une large prédominance des causes périphériques[37]. Le sepsis reste la principale cause de thrombopénie en réanimation, le plus souvent associé à une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)[38].

### **4.1 Thrombopénies périphériques**

#### **4.1.1 Sepsis :**

Le sepsis est défini selon la SFAR 2016 comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Il n'y a plus de distinguer sepsis/sepsis grave, il est aussi proposé une définition opérationnelle pratique c'est l'augmentation du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) d'au moins 2 points lié à l'infection. La mortalité hospitalière est estimée autour de 10%, justifiant une prise en charge adaptée et rapide. Le SOFA basal est supposé être à zéro en l'absence de dysfonction d'organe aigue ou chronique préexistante.

**Tableau16 : Score de SOFA**

# SOFA Score

## The European Society of Intensive Care Medicine

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiration PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> or SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
Coagulation	>150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin(mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or any	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine (mg/dl) or urine output (ml/d)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <5.00	>5.0 or <200

Des critères simplifiés utilisables hors réanimation, sont proposés en dépistage de patients pouvant avoir un sepsis :

- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg
- Fréquence respiratoire ≥ 22/mn
- Confusion

La présence des 2 critères quick SOFA (qSOFA) identifiant des patients risquant d'avoir un mauvais pronostic et justifiant d'un monitoring accru, et/ou d'un traitement spécifique et/ou de prendre un avis en réanimation[39].

Les principaux mécanismes incriminés dans le développement de la thrombopénie au cours d'un sepsis sont les mécanismes périphériques qui sont très largement prépondérants,

rendant l'appréciation de la richesse médullaire en mégacaryocytes inutile dans la pratique quotidienne au lit du patient qui sont la coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), les mécanismes immunologiques et le syndrome d'activation macrophagiques (SAM). Dans 40% des cas, plusieurs mécanismes coexistent[31] [38][40].

#### 4.1.2 La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) :

La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation, rencontré dans de nombreuses situations cliniques en réanimation. Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine, et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

La CIVD s'inclut dans un processus complexe qui commence par un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) difficile à mettre en évidence. Il se poursuit par l'apparition de troubles Patents biologiques puis cliniques de l'hémostase qui peuvent engager le pronostic vital.

Par souci de clarification, les termes de CIVD compensée/décompensée, latente/patente, succinique/symptomatique doivent être abandonnés en réservant le terme de CIVD à l'association d'un SASC et d'un syndrome de consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

Il retient les termes de CIVD clinique lorsqu'il existe des manifestations hémorragiques ou ischémiques, CIVD biologique lorsqu'il n'existe pas de manifestations cliniques et La CIVD est dite compliquée lorsqu'elle engage par ses manifestations le pronostic fonctionnel ou vital ou si elle s'associe à une ou plusieurs défaillances d'organe[41].

#### Implications pour la pratique :

- Comme témoin indirect de la formation excessive de thrombine : l'élévation des D-dimères.
- Comme témoin de la consommation excessive de plaquettes : le purpura, un saignement diffus et la baisse du nombre de plaquettes.

-Comme témoin de la consommation excessive de facteurs de la coagulation : un syndrome hémorragique, une baisse du taux de prothrombine et de la concentration plasmatique.

Le diagnostic de CIVD clinique est retenu en présence de signes hémorragiques ou thrombotiques, qui peuvent la révéler. Ils n'ont pas de caractères spécifiques en dehors de quelques situations particulières : le Purpura fulminants (PF) et certaines CIVD obstétricales.

Le diagnostic de CIVD biologique est retenu si les D-dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation (il convient de choisir une technique de mesure des D-dimères dont l'utilisation au cours des CIVD a été rapportée, comme un test d'agglutination de particules de latex avec lecture automatisée[41], pour lequel le seuil est à 500 µg/L. L'élévation des D-dimères n'est pas spécifique de CIVD. Les critères de consommation sont :

**Tableau 16 : Critères de consommation dans CIVD [41]**

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
numération plaquettaire (G/L)	≤50	50<-≤100
taux de prothrombine %	<50	50≤-<65
taux de fibrinogène (g/l)	---	≤ 1

Le diagnostic de CIVD compliquée repose sur des manifestations cliniques hémorragiques et thrombotiques mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. La nature et l'intensité de ces manifestations varient selon l'étiologie et le terrain. Une association entre syndrome de défaillance multiviscérale, mortalité et CIVD a été constatée mais la notion d'imputabilité directe de la CIVD dans les défaillances d'organe n'est pas démontrée[9][41].

Les deux principaux scores clinico-biologiques utilisés sont le score de JAAM et le score de ISTH (SCORE DE JAAM >ou égale à 5 on parle de CIVD)

Tableau 17 : Score de JAAM

Critères	Points
<b>Critères de réponse Inflammatoire systémique</b>	
≥ 3	1
0-2	0
<b>Numération plaquettaire (G/l)</b>	3
< 80 ou diminution >50% en 24 heures	1
≥ 80 et < 120 ou diminution > 30% en 24 heures	0
≥ 120	
<b>Fibrinogène (g/l)</b>	1
< 3,5	0
	1
≥ 3,5	0
<b>Temps de quick (ratio patient/témoins)</b>	3
≥ 1,2	1
< 1,2	0
<b>Produits de dégradation de la fibrine (mg/l)</b>	
≥ 25	
≥10 et < 25	
< 10	

Tableau 18 : Score ISTH

<p>1- Evaluation du risque : le patient a-t-il une pathologie sous jacente connue pour être associée à une CIVD ?</p> <p>Si oui : utiliser le score</p> <p><b>Si non : ne pas</b> utiliser l'algorithme</p>	
<p>2- Prescrire les tests de coagulation (numération plaquettaire, temps de Quick, fibrinogène, marqueurs de la dégradation de la fibrine)</p>	
3- Résultats des tests de coagulation	Points
Chiffre de plaquettes	
>100	0
<100	1
<50	2
Marqueurs de la dégradation de la fibrine	
Pas d'augmentation	0
Augmentation modeste	2
Augmentation forte	3
Allongement du temps de Quick	
< 3 sec (>70%)	0
Entre 3 et 6 sec (40 -70%)	1
> 6 sec 5 (< 40%)	2
Taux de fibrinogène	
>1g/l	0
< 1G/l	1
<p>Calculer le score</p> <p>Si <math>\geq 5</math> : compatible avec une CIVD décompensée, répéter ce score quotidiennement</p> <p>Si <math>&lt; 5</math> : évocateur (sans affirmation) d'une CIVD compensée : à répéter dans les 24-48h</p>	

#### 4.1.3 Syndrome d'activation macrophagiques (SAM) :

Le syndrome d'hémophagocytose, aussi appelé syndrome d'activation macrophagiques (SAM) ou syndrome d'activation lympho-histiocytaire, est une maladie rare mais

potentiellement fatale. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et

### Les signes cliniques du SAM

biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive. Il existe deux principaux cadres nosologiques[1] :

➤ **Les SAM dits « primaires » excluent dans notre étude**

Regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagiques, ils touchent essentiellement les nouveau-nés et les nourrissons avec antécédents familiaux. On peut citer la Lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli ou encore le syndrome de Purtilo[42],

➤ **Les SAM secondaires qui nous intéressent dans notre étude**

Pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée, touchent généralement les adultes. Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes ou infectieuses.

La première description d'un syndrome d'hémophagocytose réactionnel est attribuée à Risdall et al en 1979. Les auteurs y décrivent une prolifération histiocytaire non maligne incontrôlée ayant acquis des propriétés d'hémophagocytose accru. Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques[42].

*Les Signes cliniques et biologiques ainsi les critères diagnostiques ont été récemment redéfinis et sont présentés dans les tableaux suivants :*

**Tableau 20 : Signes cliniques et biologiques de SAM [42]**

<b>Fièvre</b>	70-100%
<b>Splénomégalie</b>	70-100%
<b>Hépatomégalie</b>	40-95%
<b>Adénopathie</b>	15-50%
<b>Rsch cutané</b>	5-65%
<b>Signes neurologiques</b>	20-50%
<b>Les signes biologiques du SAM</b>	
<b>Anémie</b>	90-100%
<b>Thrombopénie</b>	80-100%
<b>Neutropénie</b>	60-90%
<b>Hypertriglycerdemie</b>	60-70%
<b>Hypofibrinogénémie</b>	65-85%
<b>Elévation des transaminases</b>	35-90%
<b>hyper bilirubinémie</b>	35-75%
<b>Hyperferritinémie</b>	55-70%
<b>Augmentation de LDH</b>	45-55%

Tableau 19 : Critères diagnostique du SAM [28][42]

<b>Fièvre</b>		
<b>Splénomégalie</b>		
<b>Cytopénie affectant au moins deux lignes</b>	Hémoglobine	<9g/dl
	Plaquettes	<100.000/mm3

	Polynucléaires neutrophiles	<1000/mm <sup>3</sup>
<b>Hypertriglycémie</b> et /ou		>3mmol/l
<b>Hypofibrinogénémie</b>		<1,5g/l
<b>Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate, ou les ganglions</b>		
<b>Pas de néoplasie</b>		
<b>Activité des cellules killer basse ou nulles</b>		
<b>Ferritinémie &gt; ou égale 500micrg/l</b>		
<b>Récepteur solubles a l'IL-2 &gt; ou égale 24000/ml</b>		

Le diagnostic étiologique est parfois difficile et tient en compte le fait que plusieurs pathologies potentiellement responsables de SAM peuvent être associées.

C'est pourquoi il y a des étapes à suivre pour faciliter le diagnostic :

1. Une hémopathie et les infections doivent être systématiquement recherchées.
2. Les biopsies doivent être réalisées sans délai (ganglionnaire, osseuse) avant que les troubles de la coagulation n'apparaissent.
3. Ainsi, la recherche dans le sang des virus EBV et CMV sera systématique, la tuberculose sera recherchée au moindre doute. La sérologie pour le VIH doit être systématique
4. La recherche d'anticorps anti-nucléaires complète le bilan d'un SAM inexplicé[42].

Enfin, il reste un certain nombre de cas où aucune étiologie n'est retrouvée ce qui doit faire rechercher une forme génétique à révélation tardive[42].

La prise en charge est spécialisée : elle nécessite dans tous les cas l'identification et le traitement de la cause de l'activation macrophagiques[43].

Le pronostic du SAM reste sévère avec environ 50% de mortalité dans la littérature. Il dépend essentiellement du délai de prise en charge et de la pathologie sous-jacente. L'existence d'une immunodépression sous-jacente est un facteur de mauvais pronostic[43].

L'évolution est variable, les signes cliniques et biologiques s'amendent en quelques jours à plusieurs semaines selon l'étiologie et le traitement entrepris. Il peut persister des images d'hémophagocytose à distance, alors que le patient est asymptomatique[43].

#### 4.1.4 THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HEPARINE :

Depuis 1980, il est distingué deux types de thrombopénies survenant chez des patients traités par (héparine non fractionnée ou HNF et héparine de bas poids moléculaire ou HBPM) et pour lesquelles la responsabilité des héparines est retenue :

##### a. La thrombopénie de type I

Bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complications thrombotiques et qui régressent malgré la poursuite du traitement par l'héparine.

##### b. La thrombopénie de type II

Potentiellement grave, d'origine immune et en règle générale d'apparition plus tardive. Le terme de TIH est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II qu'elle survient sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire(44).

**Mécanisme :** La TIH est un syndrome clinico-biologique induit par des anticorps, souvent d'iso type IgG, qui reconnaissent dans la plupart des cas le facteur 4 plaquettaire (F4P) modifié par l'héparine, avec une activation plaquettaire intense ainsi qu'une activation de la coagulation pouvant aboutir à des thromboses veineuses et/ou artérielles[45].

La thrombopénie résulte d'une part de l'activation massive des plaquettes in vivo et d'autre part de l'élimination par le système des phagocytes mononuclées des plaquettes sensibilisées par Les anticorps (45).

Les thromboses sont la conséquence d'une activation pluricellulaire impliquant les plaquettes, les cellules endothéliales et les monocytes.

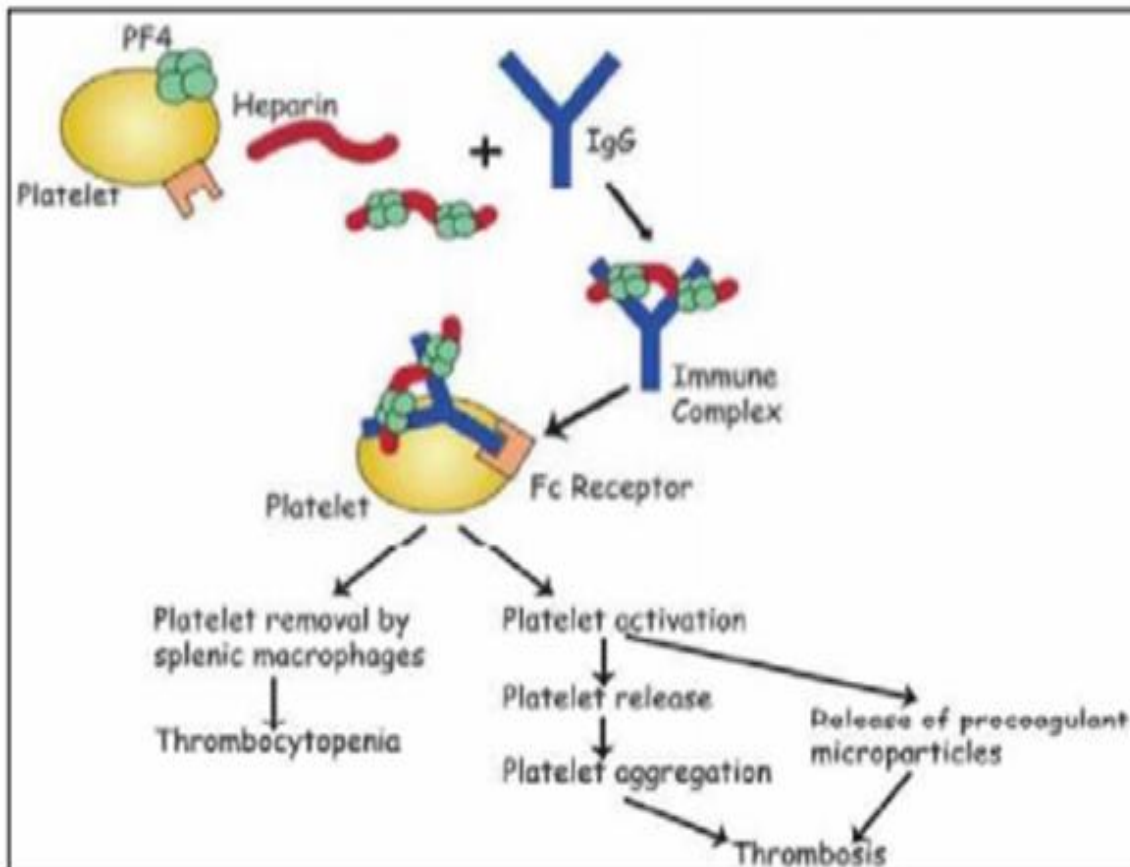


Figure 7 : Mécanisme de la production d'une TIH

### Les circonstances diagnostiques :

- La chronologie de la thrombopénie par rapport à l'administration de l'héparine[53].
- La rareté des manifestations hémorragiques et la fréquence des accidents thrombotiques veineux et/ou artériels[46].
- Le délai de survenue de la thrombopénie est typiquement de 5 à 8 j, après le début de l'héparinothérapie. Cependant, ce délai peut être plus court (avant les 5èmes jours, voire dès le 1er jour du traitement) chez des patients ayant été exposés à l'héparine pendant les 3 mois précédents. Il peut aussi être plus long, notamment avec les HBPM, pouvant excéder 3 semaines[44].

- Le diagnostic doit être évoqué devant une numération plaquettaire  $< 100 \text{ G l}^{-1}$  et/ou une diminution de la numération  $> 30\%$ . La thrombopénie est comprise entre 30 et 70  $\text{G l}^{-1}$  chez 80 % des patients[44].

-L'existence d'accidents thrombotiques veineux et/ou artériels est très évocatrice[51].

- La TIH doit être suspectée dès qu'il existe une diminution rapide des plaquettes de plus de 40 % en moins de 48 heures ou une thrombopénie associée à une thrombose chez un patient traité par héparine[44].

-

#### Diagnostic de certitude :

○ Tests immunoenzymatiques (ELISA) : Ils détectent des anticorps (IgG, IgM, IgA) dirigés contre le F4P en présence d'héparine ; ils sont simples et ils ont une sensibilité de l'ordre de 95 %. Les anticorps anti-F4P-héparine peuvent apparaître sans être associés à une TIH notamment au décours d'une CEC. Dans des rares cas, le test Elisa F4P-héparine est négatif car le F4P n'est pas la cible antigénique des anticorps.

○ Tests d'activation plaquettaire : Ces tests fonctionnels montrent la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps IgG héparine-dépendants activant les plaquettes et donc provoquant l'agrégation[1][27][44]45][46].

**CONDUITE A TENIR EN PRATIQUE :**

Devant une suspicion d'une TIH, un interrogatoire minutieux recherchant tous les éléments d'orientation qu'on a cité avec un examen clinique complet (cutané, cardiovasculaire, neurologique etc.), puis on calcule le score de 4 T, avec réalisation des tests immunologiques

<b>Score 4 T</b>	<b>Score</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Thrombopénie (taux le plus bas)</b>		20 – 100 G/l ou chute > 50%	10 – 19 G/l ou chute 30 - 50%	< 10 G/ ou chute < 30%
<b>« Timing » chute des plaquettes</b>		J5-10 ou ≤ J1 si héparine ≤ 30 j précédent.	> J10 ou ≤ J1 si exposition 31 – 100 j ou indéterminée (pas de NFS).	≤ J4 (sans héparine récente).
<b>Thrombose</b>		Thrombose prouvée, nécrose cutanée.	Récidive ou extension de thrombose ; suspicion non documentée	Aucune
<b>Autres causes de thrombopénie</b>		Aucune évidente.	Possible.	Définie.
<b>Score</b>				

**Tableau 20 :**  
Score de probabilité du TIH [47][48] (49)

Elevée pour un score entre 6 et 8.

Intermédiaire pour un score entre 4 et 5.

Faible pour un score entre 0 et 3.

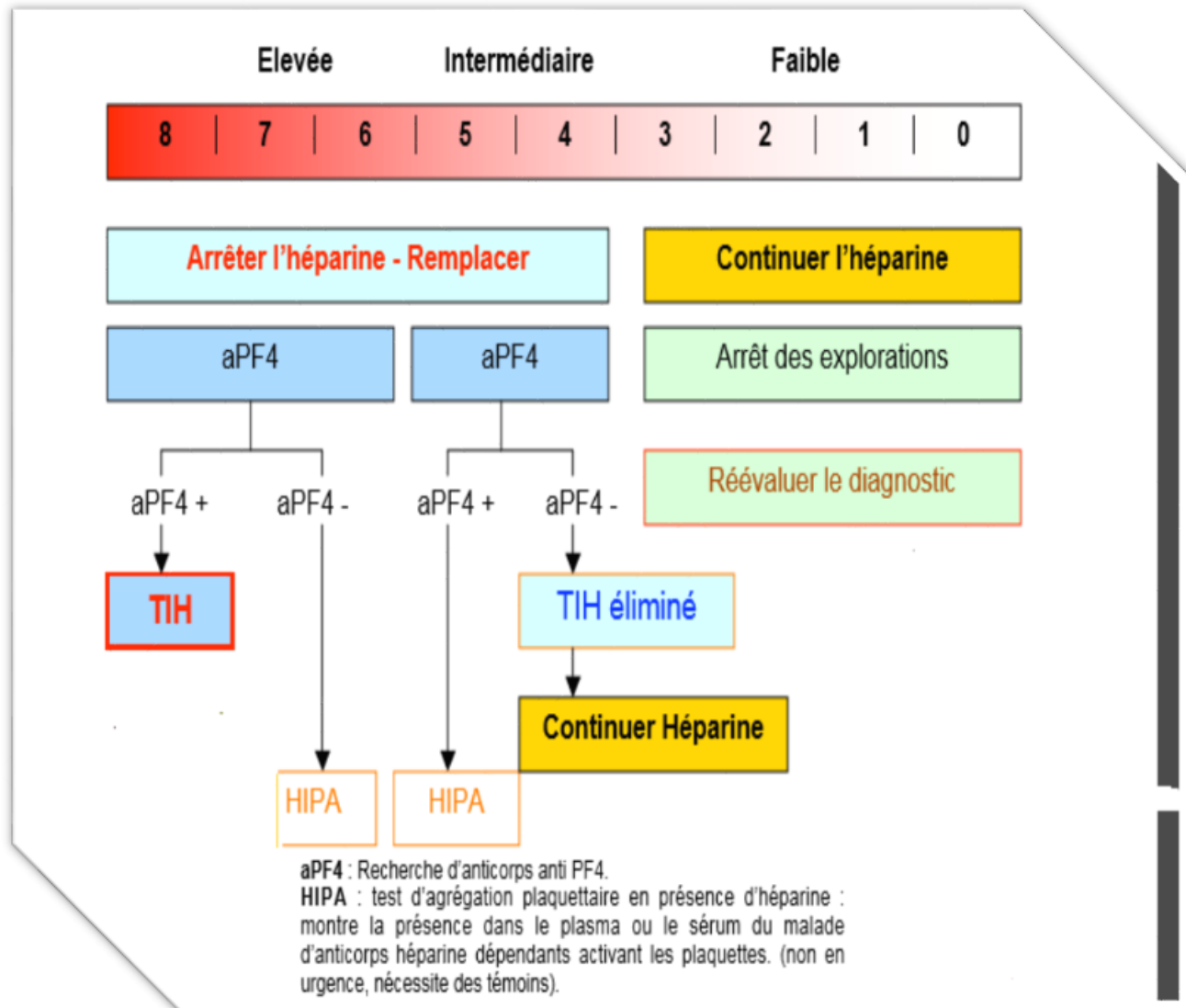


Figure 8 : CAT pratique devant une suspicion d'une TIH [50]

#### 4.1.5 Thrombopénie médicamenteuse

L'incidence annuelle précise des thrombopénies médicamenteuses est mal connue[51]. Les personnes âgées et les patients hospitalisés, notamment dans le contexte d'urgence, semblent être plus prédisposés à développer une thrombopénie médicamenteuse[52][53], ces médicaments peuvent induire une thrombopénie par trois grands mécanismes :

➤ **Consommation plaquettaire ou micro angiopathie :**

C'est un mécanisme rare, voire exceptionnel. La consommation plaquettaire fait suite à une agression endothéliale toxique provoquée par certains médicaments comme la ticlopidine mais aussi mitomycine, gemcitabine et plus rarement Clopidogrel, avec apparition de tableaux authentique de micro angiopathie thrombotique[53].

➤ **L'inhibition de la production médullaire :**

Outre les chimiothérapies et les autres médicaments cytostatiques, d'autres molécules peuvent entraîner une thrombopénie par altération directe de la production médullaire. Cet effet peut être global, c'est-à-dire intéressant toutes les lignées ou sélectif de la mégacaryopoïèse. La colchicine, le tolbutamide et les diurétiques thiazidiques sont les principaux médicaments pourvoyeurs de thrombopénie centrale[54][55].

➤ **Hyper destruction immunologique :**

Les thiazidiques peuvent également causer des thrombopénies périphériques d'origine immunologique. C'est le mécanisme le plus fréquent[56], lié à l'apparition d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces anticorps ne peuvent agir qu'en présence du médicament ayant provoqué leur apparition. Les mécanismes de leur formation et de leur action antiplaquettaire sont très divers[51][54][56]:

▪ **Inhibition de la GPIIb/IIIa** : c'est une entité bien connue. Les principales molécules impliquées ne sont autres que des antiagrégants plaquettaires comme le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab dont l'action thérapeutique repose essentiellement sur le pouvoir inhibiteur exercé sur la glycoprotéine GPIIb/IIIa. Initialement, la constatation de cas de thrombopénies aiguës et très rapides avait fait suspecter une origine non immune.

Par la suite, on a pu identifier des anticorps spécifiques dirigés contre des ligands exposés des GPIIb/IIIa[53]. Des cas de thrombopénies tardives survenues après plusieurs semaines de prise d'abciximab ont été rapportés[57].

▪ **Haptène-dépendants** : certains médicaments de faible poids moléculaire (moins de 2 à 5KDa) ne possèdent à priori aucun pouvoir immunogène. Lorsque ces molécules se mettent en contact avec les anticorps, elles se lient de manière covalente avec les glycoprotéines de membrane plaquettaire et acquièrent une capacité à provoquer une réaction immunitaire humorale dirigée contre le complexe formé qui a un poids moléculaire plus important.

C'est le cas notamment des  $\beta$ -lactamines qui peuvent induire par ce biais des thrombopénies mais aussi des anémies hémolytiques[58.]

▪ **Drogue-dépendants** : la réaction immunologique fait suite ici à une liaison non covalente entre la molécule et la surface plaquettaire. Cette liaison entraîne, d'une part, une

modification de la conformation membranaire plaquettaire avec exposition d'auto-antigènes jusque-là non exposés et, d'autre part, une altération qualitative de la synthèse protéique avec apparition de néo antigènes. Les anticorps impliqués dans ce type de mécanisme sont dirigés contre les glycoprotéines GPIb/IX, GPIIb/IIIa, GPV et le platelet endothelial cell adhesion molecule1 (Pecam-1). Il existe une corrélation très spécifique entre le médicament inducteur et la glycoprotéine plaquettaire impliquée.

Cette spécificité permet, dans certaines situations de poly médication, l'identification du médicament responsable à travers l'identification de la glycoprotéine en question[53].

▪ Formation de complexes immuns :

Le modèle le plus illustratif et le plus classique est celui de la thrombopénie induite par l'héparine. La formation de complexes héparine-facteur 4 plaquettaire induit la production d'anticorps spécifiques hautement actifs. Cette réaction se produit généralement au septième jour, le plus souvent avec les Héparines non fractionnées, beaucoup plus rarement avec les héparines de bas poids moléculaire[59].

Dans les tableaux suivant, nous reprenons les principaux médicaments incriminés dans la survenue d'une thrombopénie et aussi les principales classes médicamenteuses responsables de la thrombopénie en fonction de leur mécanisme central ou périphérique de toxicité, et l'incrimination certaine ou probable de chaque médicament selon la littérature.

**Tableau 21 : Répartitions des médicaments selon le mécanisme de la thrombopénie [51]**

Répartitions des médicaments selon le mécanisme de la thrombopénie	
<b>Thrombopénies centrales</b>	Colchicine Dérivés du benzène Thiazidiques Antiviraux Anti foliques Radiothérapie

<b>Thrombopénies périphériques</b>	Quinine Quiniidine Digitaliques Sel d'or Sulfamides hypoglycémiants Sulfamides anti bactériens Héparines Acides valproïque Alpha métyldopa Verapamil Rifampicine Vancomycine Ticlopidine
------------------------------------	--

### Principaux médicaments incriminés dans la survenue d'une thrombopénie

	<b>Responsabilité certaine</b>	<b>Responsabilité probable</b>
<b>Anti infectieux</b>	Quinine Rifampicine Triméthoprimesulfamétoazole Amphotéricine B Vancomycine Acide nalidixique Éthambutol Isoniazide Céfalotine Pipéracilline Oxacilline	Fluconazol Ampicilline Tétracycline
<b>Médicaments a visé cardio vasculaire</b>	Méthyle-dopa Digoxine Oxprénolol Amiodarone Hydrochlorothiazide Amrinone Diazoxide	Captopril Furosémide Procaïnamide
<b>Analgésiques, anti inflammatoires</b>	Paracétamol Acide acétylsalicylique Ibuprofène	
<b>Psychotropes, anti épileptiques</b>	Lithium Diazépam Halopéridol	Carbamazépine Phénytoïne

#### 4.1.6 Les micro angiopathies thrombotiques (MAT)

En 1925, Moschcowitz décrit le premier cas de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) chez une adolescente présentant de la fièvre, un purpura pétéchial et une hémiparésie du bras gauche, suivis d'un coma et d'une atteinte multiviscérale. Trente ans plus tard, Von

Gasser rapporte cinq cas de syndrome hémolytique Urémique (SHU) se présentant avec une insuffisance rénale aiguë, associant une anémie hémolytique mécanique (AHM) et une thrombopénie. Le chevauchement des signes cliniques entre ces deux entités (PTT/SHU), contrastant avec l'histopathologie commune. W. Sommers en 1952, a les regroupé sous le terme de Micro angiopathies thrombotiques (MAT) [60].

Le terme de micro angiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant différentes pathologies distinctes[61] :

- Une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin avec test de coombs négatif.
  - Une thrombopénie périphérique de consommation et défaillance de sévérité variable mais engageant fréquemment le pronostic vital.
  - Sur le plan histopathologique, le syndrome de MAT se définit par la présence de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation[62].
- parmi ces pathologies, on distingue :

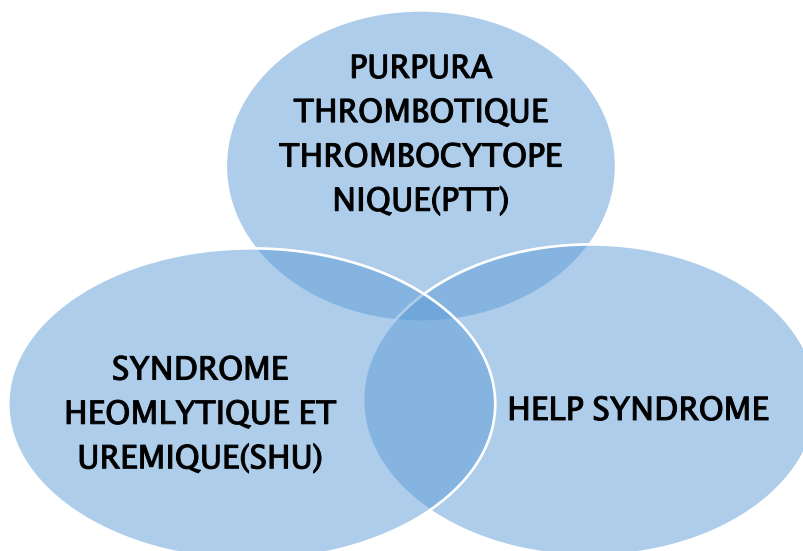


Figure 9 : MAT et ses pathologies

#### 4.1.6.1 Physiopathologie :

La physiopathologie des MAT reste complexe et multifactorielle et caractérisée par une activation endothéliale secondaire à une agression (figure)[60].

**Dans le PTT**, on retrouve une accumulation de facteurs de Von Willebrand (FvW) de haut poids moléculaire, cette accumulation est secondaire à un déficit enzymatique en ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease With thrombospondin type 1 repeats13) .L'ADAMTS13 clive le FvW de haut poids moléculaire en des multimères de FvW de plus petite taille et de poids moléculaire plus bas, qui ont une moindre capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes. Cette accumulation engendre des microthrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation sur lesquels viennent se fragmenter les hématies. Un dosage de l'activité de l'ADAMTS13 Inférieure à 10% ou indétectable est spécifique du PTT. Ce déficit en ADAMTS13 est héréditaire dans 10% des cas et acquis dans 90% des cas. Il est absent dans le PTT post greffe de moelle, où l'atteinte endothéliale par des mécanismes cytotoxiques et apoptotiques semble privilégiée[60].

**Dans le SHU post diarrhéique dit typique**, l'activation endothéliale est secondaire à une agression par une toxine microbienne appelée « shigatoxine» ou «verotoxine», qui provoque un état cytotoxique, proapoptotique et pro thrombotique des cellules endothéliales.

**Dans le SHU dit atypique (SHUa)**, cet état serait dû à une dysfonction des protéines qui régulent les voies communes du complément qui peut être d'origine génétique ou acquise.

L'activation des voies commune du complément (classique, lectine et alterne) aboutit à la formation de complexes d'attaque membranaire (CAM : C5-b9) qui sont responsables du dommage endothélial et favorisent le micro thromboses dans le SHUa. Pour éviter une activation exagérée des voies du complément responsable de la MAT, des protéines synthétisées par le foie (facteurs H, I et thrombomoduline (THBD)) inhibent cette activation[60].

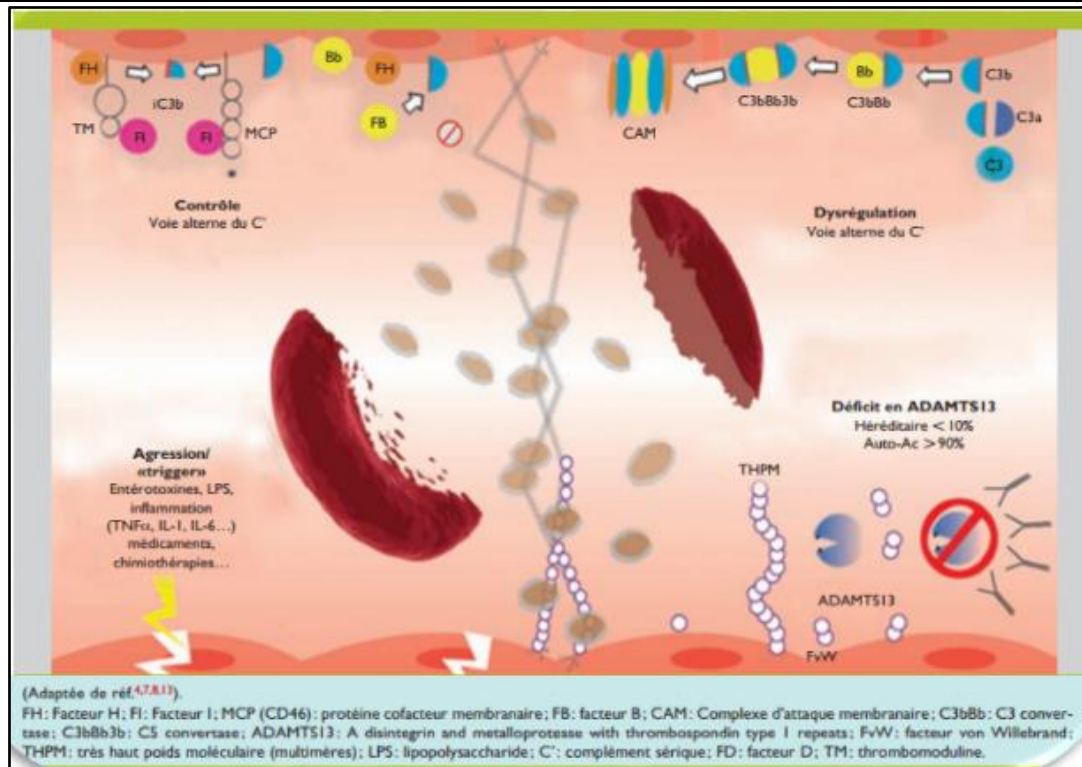


Figure 10 : Mécanismes physiopathologiques des MAT [60]

#### 4.1.6.2 Diagnostic

Dans le PTT on trouve

- Une anémie hémolytique mécanique : profonde et régénérative.
- Une schizocytes avec un test de Coombs négatif.
- Des manifestations neurologiques (confusion, troubles de conscience, déficit sensitif ou moteur, convulsions) et parfois une atteinte rénale modérée
- Une thrombopénie périphérique, souvent importante ( $< 50000/mm^3$ ) (58).

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un syndrome touchant principalement le rein, sa pathogénie comprend une lésion /activation de l'endothélium essentiellement au niveau rénale. Le SHU typique est la première cause de l'IRA du nourrisson et de l'enfant mais peut être observé chez l'adulte à tout âge

On trouve essentiellement dans le SHU :

- Une hypertension artérielle (HTA) et une insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par des entérotoxines ou shigatoxine bactériennes,
- Anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes,
- La thrombopénie sans coagulation intra vasculaire caractéristiques,
- Une diarrhée prodromique, volontiers sanglante, en rapport avec une infection par une entérobactérie pathogène, souvent le Escherichia coli O157 :H7[63].

#### 4.1.6.3 Prise en charge

Pour le PTT le traitement est l'échange plasmatique +/- corticothérapie + immunosuppresseur, la transfusion plaquettaire doit être évitée[63].

Pour le SHU, le traitement est en principe symptomatique, comprend une réhydratation et épuration extra rénale.

Le pronostic s'est amélioré avec une survie des malades jusqu'à dans 85%, une insuffisance rénale chronique séquellaire peut être observée dans 10 à 20 %[62].

#### 4.1.6.4 Help syndrome

Le développement d'une thrombopénie au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse doit faire craindre dans tous les cas La survenue d'une maladie obstétricale sévère : pré-éclampsie et/ou HELLP syndrome[64][65].

Le HELLP syndrome est l'association d'une hémolyse, d'une cytolyse et d'une thrombopénie. Il est considéré comme un variant de la pré-éclampsie, mais peut survenir de manière isolée dans 15 % des cas[64].

Le tableau clinique associe une douleur épigastrique en barre présente dans 65 à 86 % des cas, une HTA et une protéinurie apparaissant après la 20ème semaine de grossesse qui sont observées dans plus de 80 % des cas, une hyper-réflexivité et des troubles visuels. Sur le plan biologique, le HELLP syndrome se manifeste principalement par une thrombopénie  $<100.000/mm^3$ , une augmentation des ASAT  $>70$  UI/L et une hémolyse microangiopathique caractérisée par une anémie hémolytique avec présence de schizocytes et une élévation des LDH (Low Density Lipoproteins)  $>600$  UI/L[63].

Le seul traitement curatif de la pathologie est l'arrêt de la grossesse (indications et mode d'accouchement selon le terme, la gravité et l'urgence maternelle et/ou fœtale)[65].

**Tableau 22 : Données cliniques et biologiques des différents syndromes de la micro angiopathie thrombotique**

	HELLP syndrome	PTT	SHU
HTA	85%	20-75%	80-90%
Protéinurie	90-95%	Avec hématurie	80-90%
fièvre	Non	20-50%	
Ictère	5-10%	Rare	Rare
Nausée, vomissement	40%	Fréquente	Fréquente
Douleur abdominale	60-80%	Fréquente	Fréquente
Atteinte cérébrale	40-60%	60-70%	
Thrombopénie	$>20G/L$	$<$ ou égale $20G/L$	$>20G/L$
Hémolyse	50-100%	100%	100%

<b>Anémie</b>	<50%	100%	100%
<b>CIVD</b>	<20%	Rare	Rare
<b>Insuffisance rénale</b>	50%	30%	100%
<b>Hyper bilirubinémie</b>	50–60%	100%	
<b>Elévation des transaminases</b>	100%	Modérée	Modérée

#### **4.1.7 Thrombopénie par interaction avec les surfaces vasculaires altérées ou étrangères**

Les circuits d'épuration extracorporelle (hémodialyse intermittente et surtout hémofiltration continue) sont également capables d'activer la coagulation et les plaquettes. Ainsi, le contact avec les membranes, les espaces morts du circuit, la turbulence de la circulation et l'interface air /sang peut activer les plaquettes et contribuer à en réduire leur nombre circulant.

Selon une étude visant à comparer l'efficacité des techniques intermittentes et continues d'épuration extra-rénale au cours de l'insuffisance rénale aiguë, une thrombopénie < 50 G/L est développée chez 12% et 18% des 5 patients respectivement (p=0.12), sans différence en terme de saignements[66] .

Cependant, la contribution respective de la technique et de la pathologie sous-jacente dans le développement d'une thrombopénie est difficile à préciser dans ce contexte. L'utilisation de ballons de contre-pulsion intra-aortique a également été incriminée dans la consommation des plaquettes, une diminution du taux de plaquettes >50% ayant été rapportée chez 26% à 58% des patients traités par contre-pulsion diastolique par ballonnet intra-aortique[67].

La présence d'un matériel étranger dans les vaisseaux peut être un inducteur d'une thrombopénie, dont le mécanisme est la constitution d'un thrombus au contact du cathéter. Cette thrombopénie est peu sévère et rare depuis l'utilisation vaste des cathéters imprégnés d'héparine [18]. L'utilisation des techniques d'assistance cardiaque est souvent responsable d'une destruction mécanique des plaquettes. La chirurgie cardiaque est ainsi associée à une incidence élevée de thrombopénie postopératoire, notamment liée à la circulation extracorporelle responsable d'une diminution précoce et parfois prolongée du taux de plaquettes[68].

#### **4.1.8 Purpura post transfusionnel**

Le purpura post-transfusionnel (PPT) est une cause rare de thrombopénie mais sévère pouvant engager le pronostic vital en raison de la thrombopénie profonde des patients[69]. La physiopathologie de ce syndrome est complexe. Le PPT est lié à l'allo-immunisation lors de la transfusion de culots globulaires[70]. Ainsi il survient dans les deux à quatorze jours post-transfusion, et il est lié à une sensibilisation aux antigènes HPA (une allo-immunisation liée à la présence d'Anti-HPA-1a)[71][72][73].

L'allo-immunisation contre les antigènes plaquettaires peut survenir pendant la grossesse, après transfusion ou après transplantation[74], elle est la conséquence de la présence dans la circulation du receveur de plaquettes portant des antigènes étrangers. Les anticorps sont dirigés contre ces antigènes présents sur ces plaquettes étrangères et absents sur les plaquettes du receveur[74]. Les allo-anticorps contre les antigènes plaquettaires humains sont responsables des formes cliniques de la thrombopénie néonatale allo-immune, du purpura post-transfusionnel, des thrombocytopénies passives allo-immunes, des thrombopénies allo-immunes associées aux transplantations et du point de vue efficacité thérapeutique d'un état réfractaire aux transfusions[74].

L'examen retrouve une thrombopénie habituellement très sévère et profonde avec une numération plaquettaire inférieure à 20 G/l. Les examens d'immunologie plaquettaire revêtent

toute leur importance en identifiant chez le patient des allo-anticorps spécifiquement antiplaquettaires dirigés contre un antigène et s'accompagne des signes hémorragiques tels que pétéchies, purpura, hémorragies muqueuses. Dans les cas les plus graves, des hémorragies viscérales voire intracrâniennes peuvent mettre en jeu le pronostic vital, parfois la symptomatologie est plus fruste[69].

Les examens d'immunologie plaquettaire revêtent toute leur importance en identifiant chez le patient des allo-anticorps spécifiquement antiplaquettaires dirigés contre un antigène multiple que ce patient ne possède pas, cela étant vérifié par son génotypage. Ces Anticorps sont habituellement caractérisés par des techniques sensibles et reproductibles d'immuno-capture (MAIPA-test)[69].

Ces méthodes permettent la mise en évidence d'anticorps spécifiquement antiplaquettaires, parfois d'association de plusieurs spécificités, et la présence d'anticorps anti HLA non responsables de l'accident mais qui peuvent rendre le diagnostic plus difficile lors de l'utilisation de méthodes globales de recherche d'anticorps. Les allo-anticorps antiplaquettaires sont souvent de titre élevé et peuvent persister longtemps après l'épisode transfusionnel, des mois voire des années. Ainsi des auto-anticorps sont parfois mis en évidence en phase aiguë, et aussi de rares cas des iso-anticorps sont identifiés[75].

Le traitement de choix est l'immuno-modulation par l'administration d'immunoglobulines intraveineuses à une dose de (1g/kg/j, 2 jours de suite) associé ou non à corticothérapie. Une 2<sup>ème</sup> possibilité est de dépléter les patients de ses anticorps par plasmaphérèse ou échange plasmatisque. Sous traitement adéquat l'évolution est favorable dans la plupart des cas[73][76].

La récurrence du PPT lors d'un nouvel épisode transfusionnel est imprévisible, même lorsque les recommandations d'utilisation de culots globulaires congelés et lavés ont été suivies. De ce fait, en cas d'indication transfusionnelle ultérieure, la transfusion compatible est recommandée : transfusion autologue, plaquettes phénotypes[69].

Possibilité est de dépléter le patient de ses anticorps par plasmaphérèse ou échange Plasmatique. Sous traitement adéquat l'évolution est favorable dans la plupart des cas.

#### 4.1.9 Thrombopénie de dilution [77][78]

Le traitement des patients présentant des pertes sanguines massives liées à un traumatisme ou à la chirurgie a principalement deux objectifs : la restauration du volume sanguin en prévention du choc hémorragique et l'arrêt du saignement.

La réanimation initiale fait essentiellement appel aux solutés de remplissage (cristalloïdes et colloïdes) et aux concentrés de globules rouges qui contiennent une quantité négligeable de plaquettes. En conséquence, la transfusion et le remplissage massifs associés à la persistance de l'hémorragie peuvent s'accompagner d'une coagulopathie de consommation et d'une dilution des plaquettes. La transfusion massive est définie par la substitution d'une masse sanguine en 24 heures, ou la moitié d'une masse sanguine en 3 heures, ou par la transfusion de 4 culots globulaires en 1 heure ou 10 culots globulaires en 24 heures. Elle peut être responsable de l'apparition d'un syndrome hémorragique par le biais d'une thrombopénie, d'une CIVD et d'une dilution des facteurs de l'hémostase (coagulopathie de dilution). Cette thrombopénie est la conséquence de la dilution progressive du pool plaquettaire par des apports de sang dépourvus de plaquettes, le remplacement d'un volume sanguin divisant sensiblement par deux la valeur initiale des plaquettes, en plus de la consommation (réactivité plaquettaire est modulée par le GR qui active la cyclooxygénase plaquettaire augmentant ainsi la génération de thrombine A2). Dans ce contexte la transfusion prophylactique de plaquettes est très discutée. Par contre le point est mis actuellement sur l'efficacité de l'administration postopératoire pendant 3 jours de prostaglandine E1, qui permet d'inhiber la chute de taux de plaquettes liée à une transfusion massive dans les chirurgies majeures.

#### 4.1.10 Embolie graisseuse(79,83,84)

Le syndrome d'embolie graisseuse (SEG) est une complication essentiellement liée à la pathologie traumatologique, il se manifeste par des anomalies de coagulation, dont les plus fréquentes sont :

➤ La thrombopénie est l'un des éléments biologiques le plus fréquemment constatés 48 % des SEG. Habituellement modérée, elle est le reflet d'une participation des plaquettes dans les processus thrombotiques et elle peut s'intégrer dans un tableau de coagulopathie de consommation intra vasculaire. La particularité de cette coagulopathie réside dans le maintien de la concentration plasmatique du fibrinogène.

➤ Une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire.

➤ Une diminution du taux de prothrombine et un allongement du temps de céphaline avec activateur.

➤ L'augmentation des produits de dégradation du fibrinogène.

#### 4.1.11 Thrombopénie auto immune

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes qui a longtemps été considérée comme une pathologie dépendante uniquement du lymphocyte B[80]. Sa physiopathologie est en fait beaucoup plus complexe, faisant intervenir la réponse immunitaire humorale et cellulaire, ainsi qu'un défaut de production médullaire .Il est dû à l'existence d'auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines de la membrane plaquettaire qui, en se fixant sur la plaquette, vont entraîner sa destruction par le système des phagocytes mononuclées, en particulier spléniques et peuvent participer à un défaut de production médullaire[81].

Il peut être isolé où compliquant l'évolution d'un lupus, d'une Hémopathie lymphoïde ou d'une infection virale aigue ou chronique, en particulier par le VIH[81]. Il reste un diagnostic

d'élimination et aucun test diagnostique spécifique n'est disponible. Le diagnostic repose sur les éléments suivants [80]:

- Thrombopénie isolée sans anomalies des autres lignées.
- Absence d'anomalies d'hémostase
- Examen clinique normal en dehors de la présence d'éventuels signes hémorragiques.
- Absence de causes médicamenteuse.
- Myélogramme, s'il est réalisé, montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes.
- La présence d'anticorps antiplaquettaires fixés sur la surface des plaquettes et/ou dans le sérum, si cette recherche est réalisée, elle est positive dans 60% des cas en utilisant des tests immunochimiques d'immune capture.

Le traitement est rarement indiqué chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à  $50 \times G/l$ . Le romiplostim est un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine indiqué dans le traitement du PTI chronique chez les patients adultes splénectomisés qui n'ont pas répondu à d'autres traitements ou en tant que traitement de deuxième ligne pour les patients non splénectomisés chez lesquels une intervention chirurgicale est contre-indiquée[82].

Bien que plusieurs traitements de première ligne du PTI soient disponibles, les options thérapeutiques en cas de maladies persistantes ou récidivantes se limitaient principalement à la splénectomie ou aux immunosuppresseurs. Le rituximab, un anticorps chimérique monoclonal recombinant anti-CD20 actuellement indiqué chez l'adulte pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens, des leucémies lymphoïdes chroniques et de la polyarthrite rhumatoïde, est souvent utilisé hors AMM comme traitement de deuxième ligne pour traiter le PTI chez l'adulte[82].

#### **4.1.12 Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [ 2][85]**

Ce syndrome est le résultat d'une activation leucocytaire au niveau des capillaires pulmonaires responsables d'une altération de la paroi alvéolocapillaire et d'une réaction

Inflammatoire pulmonaire .Dans notre étude la survenue d'une thrombopénie associée à un SDRA a été observée chez 3.3% des cas. Elle représente un critère de gravité supplémentaire, associée à une mortalité. Le taux de plaquettes semble inversement proportionnel au degré d'hypoxémie. La thrombopénie est en partie expliquée par une séquestration pulmonaire des plaquettes sous forme d'agrégat, ces plaquettes séquestrées peuvent être activées de façon irréversible, détruites ou empêchées de recirculer. En effet ces agrégats semblent participer à l'hypertension artérielle pulmonaire (sécrétion de facteurs vas actifs, micro thromboses vasculaires pulmonaires) et à l'atteinte de la membrane alvéolocapillaire.

#### 4.1.13 Thrombopénie au cours de la grossesse :[86][87]

Une thrombopénie est observée chez approximativement 10 % des femmes enceintes. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une thrombopénie gestationnelle ou idiopathique. Elle est observée habituellement à partir de la fin du deuxième trimestre. Elle est liée à l'hémodilution observée à ce stade de la grossesse mais aussi en rapport avec une destruction des plaquettes au niveau du placenta. Le déficit est quantitatif, les plaquettes circulantes restant fonctionnelles. La thrombopénie est rarement sévère et reste associée à l'état d'hypercoagulabilité observée en fin de grossesse. La thrombopénie peut être aussi secondaire à d'autres causes. Une pathologie gravidique sévère (pré-éclampsie, HELLP syndrome, Hématome rétro placentaire, fièvre, CIVD, HTA, mort fœtale in utero) peut être responsable de la thrombopénie.

#### 4.1.14 Anomalie de distribution des plaquettes :

##### ❖ Thrombopénie dans le cadre d'un hypersplénisme :

Physiologiquement, la rate est un lieu de stockage plaquettaire, elle séquestre à l'état normal environ le tiers des plaquettes de l'organisme. Toute hypertrophie va augmenter cette captation, entraînant une thrombopénie. L'hypersplénisme se caractérise par la présence d'une

splénomégalie et d'une cytopénie pouvant toucher une ou plusieurs lignées hématologiques. La splénomégalie s'accompagne dans certains cas d'une augmentation de la séquestration plaquettaire, habituellement de 30 %, mais qui peut atteindre 90 % du pool plaquettaire.

La durée de vie des plaquettes et les fonctions plaquettaires sont préservées sans conséquence clinique et l'intensité de la thrombopénie est modérée (entre 50 et 150 G/l). La thrombopénie est souvent accompagnée d'une leucopénie et d'une anémie. La splénomégalie peut être secondaire à une atteinte hépatique, infectieuse, syndrome myélo- ou lymphoprolifératif ou à une maladie inflammatoire[88].

#### ❖ Hypothermie :

Il a été bien démontré que l'hypothermie ralentit l'activité enzymatique de la cascade de la coagulation, réduit la synthèse des facteurs de la coagulation, augmente la fibrinolyse et diminue le compte et la fonction plaquettaire. En conséquence, une thrombopénie peut survenir, en rapport avec une séquestration hépatosplénique. Le maintien d'une température normale permet de préserver l'hémostase et de diminuer les pertes sanguines durant la période péri opératoire[89].

#### 4.1.15 Brûlure Étendue :

Une thrombopénie apparaît initialement par hémodilution et consommation locale dans le micro thromboses des brûlures. Elle est fréquente et de survenue précoce, et est en rapport avec une diminution de leur durée de vie et de leur séquestration dans les zones de brûlure. La thrombopénie est donc proportionnelle à l'étendue des brûlures et se corrige spontanément, sauf si un sepsis et/ou une CIVD viennent compliquer l'évolution[90].

#### 4.2 Thrombopénie centrales[90] :

Elles sont objectivées par un myélogramme ne retrouvant pas ou peu de mégacaryocytes et sont souvent associées à une atteinte des autres lignées et elles sont rares en réanimation. Les principales causes sont : Les hémopathies malignes (syndromes myélodysplasiques en particulier après l'âge de 60 ans,

- Hémopathies lymphoïdes, leucémies aiguës.
- Les aplasies médullaires idiopathiques ou secondaires à une exposition à un toxique (radiothérapie, chimiothérapie, médicaments ou à une infection virale)
- Les envahissements par les cellules métastatiques.
- Les causes bénignes rapidement réversibles telles qu'une carence aiguë en folates ou intoxication.
- Alcoolique aiguë.
- Les thrombopénies centrales constitutionnelles sont plus rares.
- Thrombopénie par carence en folates.

Au total, Levi.M, Schultz.M. retrouvent que les principales causes de thrombopénie en réanimation sont Le sepsis, la CIVD, la thrombopénie induite par les médicaments, les hémorragies massives, et plus rarement les thrombopénies immunes, la thrombopénie induite par l'héparine et la micro angiopathie Thrombotique[38].

Dans une autre étude portant sur les thrombopénies au service de réanimation en Corée du sud. Lim.SY a montré que les principales causes de la thrombopénie sont le sepsis dans 66,7% des cas, la thrombopénie induite par les médicaments dans 18,8% des cas (bétalactamines, Carbapénèmes, céphalosporines, quinolones bétabloquants, antiplaquettaires), TIH dans 2,9% des cas la cause était indéterminée dans 10,1% des cas[20].

Dans notre étude, vu le caractère rétrospectif et l'intrication de plusieurs facteurs chez le même patient de réanimation, c'est difficile de déduire avec exactitude les causes de la thrombopénie. Cependant, les causes les plus probables ou les plus incriminées dans l'apparition de la thrombopénie en réanimation dans la population étudiée sont le sepsis, les traumatismes (surtout les traumatismes crâniens) et les admissions postopératoires des chirurgies lourdes. Pour l'origine médicamenteuse les patients étaient sous plusieurs médicaments susceptibles de provoquer une thrombopénie (antalgiques, antibiotiques, psychotropes et autres).

## **5 Traitement**

La thrombopénie est fréquente chez les patients de réanimation. Elle impose au réanimateur, de confirmer la réalité du chiffre anormal de plaquettes, de procéder rapidement au bilan diagnostique et de débiter une stratégie thérapeutique. Cette stratégie associe une éventuelle modification des traitements administrés lors de la survenue de la thrombopénie, un traitement spécifique selon l'étiologie et une transfusion en tenant compte de ses potentiels effets secondaires[31]

La difficulté de cette prise en charge repose sur la complexité des patients de réanimation, atteints le plus souvent de pathologies intriquées, mêlant les antécédents d'hypertension artérielle, de fièvre, de sepsis sévère, d'insuffisance rénale ou hépatique et/ou les autres anomalies acquises des fonctions plaquettaires[31]

Une stratégie thérapeutique en réanimation ne peut être évoquée qu'individuellement, selon les risques propres de chaque patient, en connaissant et traitant les pathologies sous-jacentes. L'aspect thérapeutique d'une thrombopénie acquise en réanimation rend incontournable l'évaluation au cas par cas du ratio bénéfice/risque d'une stratégie essentiellement transfusionnelle.

La décision de traiter la thrombopénie doit intégrer [92]:

- La numération plaquettaire.
- L'existence d'une hémorragie active.
- Le mécanisme de la thrombopénie.
- L'étiologie.
- Le risque thrombotique.
- Le risque hémorragique (gestes invasifs, interventions chirurgicales, thrombopathie).
- Traitements associés

### **5.1 Traitement de la cause de la thrombopénie**

Le traitement de la maladie sous-jacente est primordial, le chiffre de plaquettes n'étant le reflet que de la sévérité de celle-ci.

### **5.2 Transfusion Plaquettaire**

❖ **Rappel sur la transfusion des plaquettes :**

➤ Les Produits Plaquettaires :

Il existe deux types de concentrés plaquettaires, le concentré plaquettaire standard (CPS) et le concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA), qui ne présentent pas de différence qualitative significative et sont soumis à des règles communes de préparation, conservation et qualification[93].

• **Concentrés plaquettaires standards :**

Le CPS est issu du fractionnement d'un don de sang total. Il est préparé à partir de la couche leuco plaquettaire séparée des globules rouges et du plasma après une centrifugation forte. Il faudra donc utiliser un mélange de six à dix CPS, provenant de donneurs différents, pour obtenir la quantité de plaquettes nécessaire pour un épisode transfusionnel chez un adulte[3][93].

• **Concentrés plaquettaires d'aphérèses :**

Le CPA est prélevé à l'aide d'un séparateur de cellules qui restitue au donneur ses autres composants cellulaires et le plasma prélevés. Un à deux CPA suffisent pour apporter la quantité de plaquettes nécessaire à un épisode transfusionnel chez un adulte. L'utilisation de CPA permet donc de diminuer le nombre de donneurs par transfusion et de réduire le risque résiduel du receveur par des agents Infectieux transmissibles.

Les CP sont prélevés sur un anticoagulant, déleucocytés, puis conservés dans du plasma citraté, à température ambiante entre 20 et 24 °C, pendant au maximum trois à cinq jours après la date de leur prélèvement, avec une agitation permanente afin d'éviter la génération de thrombine et de préserver la fonction plaquettaire. Il est souhaitable d'utiliser des plaquettes prélevées depuis moins de trois jours dont la recirculation est meilleure et la transfusion moins souvent compliquée d'accidents liés à la transmission de bactéries.[3]88]

➤ **Evaluation de l'efficacité de transfusion de plaquettes :**

La demi-vie des plaquettes transfusées est de trois à six jours. La quantité de plaquettes recirculant après transfusion chez un patient cliniquement stable est à peine supérieure à 50 % car une bonne partie est alors séquestrée dans la rate. Il faut s'attendre même, pour nos patients de réanimation, au vu du contexte, à un rendement inférieur[4].

L'appréciation de l'efficacité de la transfusion plaquettaire se fait sur des critères cliniques (arrêt du syndrome hémorragique ou absence de signes d'hémorragie en cas de transfusion prophylactique) et sur des critères biologiques par la réalisation d'une numération plaquettaire dans les 24 heures suivantes évaluant ainsi la recirculation des plaquettes. On parle d'inefficacité transfusionnelle ou de thrombopénie réfractaire lorsque le rendement après transfusion est inférieur à 20 % au décours d'au moins deux épisodes transfusionnels successifs[1].

L'évaluation d'efficacité de la transfusion plaquettaire peut être plus précise par le calcul du rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) ou le corrected count increment (CCI).

$$\text{RTP (\%)} = \left[ \frac{\text{taux plaquettes après T} - \text{taux plaquettes avant T} (10^9/\text{L})}{\text{taux plaquettes avant T} (10^9/\text{L})} \right] \times \text{VS (L)} \times 100$$

Nombre de plaquettes transfusées ( $10^{11}$ )

Corrected count increment : CCI (plaquettes/ $\mu\text{L}$ ) =

$$\left[ \frac{\text{taux de plaquettes après T} - \text{taux de plaquettes avant T} (10^9/\text{L})}{\text{taux de plaquettes avant T} (10^9/\text{L})} \right] \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

Nombre de plaquettes transfusées ( $10^{11}$ )

T : transfusionnel

VS : volume sanguin = 75 ml/kg de poids.

SC : surface corporelle

On considère que le rendement transfusionnel est correct, quand le RTP est compris entre 0,20 et 0,75 ou le CCI entre 7 et 30[94].

➤ **Indication des transfusions de CP–Seuil transfusionnel :**

Les concentrés de plaquettes sont considérés comme indispensables pour le support transfusionnel de toutes les thrombopénies centrales dues à un déficit quantitatif ou qualitatif

de la production plaquettaire. Elle peut aussi être proposée aux patients présentant un syndrome hémorragique en rapport avec une thrombopathie avec ou sans thrombopénie[95].

Les thrombopénies périphériques, quel qu'en soit le mécanisme, relèvent en théorie du traitement spécifique de la maladie causale puisque les plaquettes transfusées seront détruites comme les plaquettes autologues. Il existe cependant des exceptions à cette règle, en particulier en présence d'un syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital[95].

Le pourcentage des patients thrombopénique recevant une transfusion plaquettaire est inférieur à 15% pour un nadir plaquettaire compris entre 100 et 50G/L, d'environ 60% pour un nadir entre 20 et 50 G/L et entre 70 et 100% pour un nadir inférieur 20 G/L[11][34].

➤ **Démarche transfusionnelle :**

Une fois reçus en réanimation, les concentrés plaquettaires doivent être transfusés au plus tôt. L'agitation continue peut-être interrompue, sans dommage pour les plaquettes, pendant la durée du transport et pendant la durée de conservation après réception dans le service (au maximum 6 heures). Deux attitudes thérapeutiques sont possibles en transfusion de plaquettes : la transfusion prophylactique, qui a pour but de prévenir la survenue d'hémorragies chez un patient reconnu à risque, et la transfusion curative ayant pour but de corriger une hémorragie patente[1].

➤ **Transfusion prophylactique :**

Toute transfusion prophylactique semble contre indiquée lorsque la maladie sous jacente est auto immune, ou bien une micro angiopathie ou une TIH de type II, risquant d'aggraver alors la symptomatologie thrombotique. Un taux de plaquettes sanguines « seuil » permettant d'indiquer une transfusion prophylactique doit être par définition, non seulement, un taux suffisamment « haut » pour effectivement être efficace dans la prévention d'hémorragies graves, mais aussi, un taux suffisamment « bas » pour éviter toute transfusion excessive ou inutile et pour réduire le risque transfusionnel, tant microbiologique

qu'allergique ou immunologique, voire même thromboembolique chez les patients de réanimation[96].

Une hémorragie sévère due à la thrombopénie n'intervient pas en général lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 G/ L[98]. L'Afassaps recommande de transfuser les patients ayant un taux de plaquettes inférieur à 100 G/L s'il est prévu une intervention de neurochirurgie, une chirurgie ophtalmologique ou si le patient présente une hémorragie intracérébrale

à partir de 50 G/L les patients sous anti coagulation ou les patients nécessitant un geste invasif, de chirurgie, de troubles de la coagulation sévère ou d'hémorragie importante, et à partir de 20 G/L les patients septiques[98].

Le seuil pouvant être retenu en réanimation pour indiquer une transfusion prophylactique serait entre 20 et 50 G/L, en fonction du risque hémorragique, de la pathologie et des traitements du patient et des facteurs associés éventuellement présents altérant la fonction plaquettaire[1].

**Tableau 23 : Contre-indication à la transfusion prophylactique [31]**

Purpura post-transfusionnel (PPT).
Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).
Coagulation intra vasculaire disséminée (accord faible).
Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
Syndrome catastrophique de l'anti phospholipides (SCAPL).

**Tableau 24 : Seuil de transfusion prophylactique en réanimation (31)**

Seuil en G/l	Indication	Type d'accord (recommandation SRLF2011)
<10	Transfusion systématique	Accord fort
≤ 20	Thrombopénie centrale	Accord faible

>20	Pas de transfusion	Accord fort	
≤ 50	-sepsis sévère avec risque hémorragie sévère ou utilisation d'anticoagulant -procédure invasive -contexte pré-post chirurgical	Accord faible	➤ <u>T</u> <u>ransfusio</u> <u>n</u> <u>plaquetta</u>
≤ 100	Chirurgie : SNC, foie, œil, gros vaisseaux -poly traumatisme	Accord faible	<u>ire</u> <u>curative :</u>

L'objectif est donc de corriger une hémorragie patente. L'existence d'un antécédent d'hémorragie dans les jours précédents est parmi les facteurs de risque les plus importants de survenue de thrombopénie, la transfusion de plaquettes réalisée rapidement après une hémorragie est le plus souvent efficace.

En réanimation : certains consensus ou avis d'experts ont émis quelques hypothèses, par exemple :

- Cas du patient polytraumatisé ou du choc hémorragique : Plusieurs travaux ont mis en évidence l'intérêt, en termes de survie, de la transfusion plaquettaire dans les hémorragies massives. Chez les patients polytraumatisés, il semble exister un intérêt à une transfusion précoce de plasma, mais aussi de plaquettes[104].

- Cas de la CIVD : Il n'existe pas d'études spécifiques validant des recommandations de transfusions plaquettaires, de plasma frais congelé ou de fibrinogène au cours des CIVD. Le rendement de la transfusion de concentrés plaquettaires est faible et la durée de l'efficacité de la transfusion est toujours inférieure à 24 heures. La transfusion plaquettaire n'est indiquée qu'en cas d'association d'une thrombopénie inférieure à 50G/L et de facteurs de risque hémorragique ou d'hémorragie grave[1].

- Cas du patient chirurgical : en l'absence de facteur de gravité, le taux de plaquettes pendant et après l'intervention ou le geste invasif doit être maintenu au-dessus de 50 G/L. Les interventions neurochirurgicales, hépatiques, ophtalmologiques, ou intéressantes les gros

vaisseaux imposent de maintenir le taux de plaquettes au-dessus de 100 G/L même en l'absence de facteur aggravant[1].

➤ **Complications :**

La survenue d'une complication liée à une transfusion de plaquettes est rare. Les complications rencontrées sont principalement d'ordre infectieux ou immunologique (Tableau).

La complication infectieuse la plus fréquente est liée à la contamination bactérienne des CP. En effet, la conservation liquide des CP est actuellement faite à température ambiante comprise pendant cinq jours. Dans ces conditions, la prolifération bactérienne est possible et un faible inoculum lors du prélèvement chez le donneur peut alors augmenter pendant tout le temps de conservation conduisant à une septicémie lors de la transfusion. Cette contamination est responsable d'un sepsis chez le receveur que dans environ un cas sur quatre. Le risque est augmenté lors de la transfusion d'un CP approchant de la date limite de conservation. Les germes les plus fréquemment responsables de décès dans ce contexte sont le *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* et le *Staphylococcus epidermidis*[1].

Tableau 25 : Principes risques associés à une transfusion de plaquettes [88]

Principaux risques associés à une transfusion de plaquettes	
Risque infectieux	Risque viral (HIV, HBV, HCV, CMV, etc.) Risque de contamination Bactérienne Risque de contamination parasitaire (paludisme) Risque de transmission d'agents non conventionnels
Risque immunologique	Hémolyse secondaire à une incompatibilité ABO TRALI Réaction Transfusionnelle frisson–hyperthermie non hémolytique Réaction Anaphylactique (prurit, urticaire, bronchospasme voire état de choc) Purpura post–transfusionnel

### 5.3 Traitement spécifique selon l'étiologie :

#### ❖ Thrombopénie périphérique par consommation (CIVD)[99]

La prise en charge thérapeutique d'une CIVD, dont le pronostic est souvent réservé, dans ce contexte de morbi–mortalité importante, est basée sur un traitement étiologique précoce et efficace. Ainsi, en cas d'origine infectieuse, le traitement antibiotique approprié est en première ligne, en cas de complication obstétricale majeure, la chirurgie est le traitement clé indispensable. Le traitement de ce syndrome complexe requiert à la fois des mesures de substitution pour la compensation des déficits multiples et des stratégies plus spécifiques en fonction de l'origine physio pathogénique de la CIVD. Ainsi, le schéma thérapeutique de la CIVD doit suivre les étapes suivantes[99] :

- Traitement de l'affection causale : antibiothérapie du sepsis, traitement d'un état de choc, traitement d'un accident gravidique.

- Traitement substitutif transfusionnel : correction du déficit en facteur de la coagulation plasma frais congelé (PFC), concentrés plaquettaires.

- Traitement anticoagulant (exceptionnel) : héparine (risque hémorragique).

❖ **Transfusion d'unité plaquettaire et de PFC :**

La thrombopénie et le déficit en facteurs de la coagulation exposent les patients à un risque hémorragique accru. Le rendement transfusionnel au cours de la CIVD est généralement faible et l'efficacité limitée au mieux à quelques heures. La transfusion de plaquettes n'est indiquée qu'en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/l et de situation hémorragique ( $0,5 \times 10^{11}$  plaquettes/7 kg de poids)[100]

Le déficit en fibrinogène et en facteurs de la coagulation est corrigé par l'apport de plasma frais congelé (PFC) sécurisé (provenant d'un donneur unique). Il est indiqué en cas de chute du TQ (< 40 %) avec hémorragie active ou potentielle (10 à 15 ml/kg avec une vitesse initiale de 20 à 30 ml/min)[101].

L'utilisation des concentrés de facteurs type PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart et facteur anti hémophilique B) est contre-indiquée car ils contiennent des traces de facteurs activés pouvant aggraver la coagulopathie[105]. Cependant, il n'y a pas de bénéfice à utiliser des concentrés de fibrinogène pour corriger le déficit (rendement de 0,4 g/l par gramme perfusé chez l'adulte). Ainsi, une unité de cryoprécipité pour 10 kg de poids accroît le fibrinogène plasmatique de 0,5 g/l[101].

❖ **Inhibiteurs naturels de la coagulation** (99):

**L'antithrombine** : plusieurs études cliniques randomisées ont montré l'effet bénéfique sur les paramètres biologiques la durée de la CIVD et les fonctions organiques des patients en choc septiques traités par des concentrés d'antithrombine pour maintenir un taux plasmatique supérieur à 70%(95).

**La protéine C** (PC) est convertie en PC activée en présence du complexe thrombine thrombomoduline à la surface endothéliale, elle est alors capable d'inhiber les facteurs Va et VIIIa et de limiter ainsi la génération de thrombine. Elle possède aussi des activités connexes

de type anti-inflammatoire, modulant l'expression de NF Kappa B (« Nuclear Factor Kappa B »), de type anti apoptotiques et même pro fibrinolytique. L'inhibition de la voie du facteur tissulaire (TFPI) est logiquement susceptible de limiter le processus d'initiation de la CIVD en inhibant le facteur tissulaire, déclencheur de la cascade de la coagulation(93).

❖ Les anticoagulants (99):

L'utilisation de faibles doses d'héparine non fractionnée (5 UI/kg/h) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (5000 à 10.000 UI/j) se sont révélées efficaces dans certains cas de CIVD associée à des anévrismes ou des malformations angiوماتoses importantes. Le déficit plasmatique en antithrombine et son cofacteur naturel, limite l'efficacité biologique de l'héparine(96).

L'efficacité des héparines dans le traitement de la CIVD n'est donc pas nettement prouvée, malgré les études expérimentales et les séries limitées de patients ayant souligné l'intérêt de l'héparinothérapie pour inhiber la génération de thrombine au cours des CIVD. En cas de symptomatologie thrombotique, un traitement anti thrombotique efficace est indiqué mais sa surveillance doit être particulièrement soigneuse pour rester dans un ratio bénéfice /risque optimal (97)

❖ Les inhibiteurs de la fibrinolyse :

Il n'y a en fait pas de preuve en faveur de l'utilisation des inhibiteurs de la fibrinolyse dans des études randomisées, malgré une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la survie dans quelques études expérimentales(96).

❖ Thrombopénies périphériques par destruction immunologique.(91)

Nous prendrons le purpura thrombopénique auto-immun comme type de description.

• Traitement pendant la phase aiguë(91) :

L'objectif du traitement à cette phase de la maladie est de prévenir la survenue d'un syndrome hémorragique grave en autorisant uniquement les traitements dont les effets secondaires sont mineurs car une correction spontanée est possible pendant les premiers mois

d'évolution. En cas de syndrome hémorragique modéré, une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone (Cortancyl®)

Les transfusions de plaquettes sont réservées aux situations où le pronostic vital est immédiatement mis en jeu, car leur intérêt est très discutable au cours des thrombopénies périphériques dans la mesure où les plaquettes transfusées sont immédiatement détruites est proposée. Ce traitement est administré pendant une période de 3 semaines puis interrompu en quelques jours.

Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux plus important, il est justifié d'utiliser un traitement par immunoglobuline (Ig) IV et/ou une corticothérapie à forte dose. Les Ig IV sont utilisées à la dose totale de 2 g/kg administrée en 48 heures. Les corticoïdes à forte dose sont administrés sous la forme d'un à trois bolus intraveineux de 15 mg/kg de méthyle-prednisolone (Solumédrol®) ces traitements permettent d'augmenter transitoirement le chiffre de plaquettes chez la majorité des patients et de maîtriser une complication hémorragique. Ainsi en cas de récurrence de la thrombopénie, une abstention thérapeutique (ou pour certains un traitement par la dapsone disulone®), en ne dépassant pas une dose totale de 1 g par perfusion.

Peut être proposée si le risque de syndrome hémorragique grave est considéré comme faible ou absent.

- Prise en charge des formes chroniques: (91)

Une abstention thérapeutique est la règle lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à  $50 \times 10^9/L$  et qu'il n'y a pas de complications hémorragiques. Entre  $30$  et  $50 \times 10^9$  l'attitude thérapeutique dépend du terrain et de l'existence de complications hémorragiques. Lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à  $30 \times 10^9/L$ , l'attitude thérapeutique dépend du terrain et de l'existence de complications hémorragiques. La splénectomie reste le meilleur traitement et permet d'obtenir une guérison ou un chiffre de plaquettes supérieur à  $50 \times 10^9/L$  mettant le patient à l'abri de complications hémorragiques dans plus de 80 % des cas. La prise

de pénicilline V pendant plusieurs années au décours de la splénectomie est justifiée en raison du risque d'infection grave à pneumocoque. ®

En cas d'échec de la splénectomie, la dapsonne (disulone) Ou le danazol Danatrol® peuvent être indiqués. Ce n'est que lorsque ces traitements peu coûteux et souvent bien tolérés sont inefficaces, que des traitements plus lourds tels que les immunosuppresseurs seront proposés après un avis spécialisé, en se rappelant que des traitements qui s'étaient avérés inefficaces avant la splénectomie peuvent le devenir après.

❖ Traitement des thrombopénies centrales :(91)

Le traitement des thrombopénies centrales repose sur la transfusion plaquettaire, associée au traitement de la maladie causale. L'objectif est d'obtenir un chiffre de plaquettes supérieur à  $20 \times 10^9$  On dispose de concentrés plaquettaires standards qui nécessitent pour constituer une dose thérapeutique chez l'adulte de prélever une dizaine de donneurs et des concentrés plaquettaires d'aphérèse, prélevés chez un seul donneur par cytaphérèse. Ainsi, l'utilisation de concentrés plaquettaires d'aphérèse doit donc être privilégiée lorsqu'il existe une pathologie qui va nécessiter des transfusions répétées pendant une période prolongée et que le pronostic de la maladie causale n'est pas péjoratif à court terme. Dans tous les cas, le rendement de la transfusion plaquettaire doit être apprécié en mesurant le chiffre de plaquettes 12 à 18 heures après son administration. Le rythme des transfusions dépend du rendement transfusionnel et de la situation clinique.

# *CONCLUSION*

La thrombopénie est une anomalie fréquente en milieu de réanimation, où les mécanismes et les étiologies sont souvent multiples, avec une large prédominance des causes périphériques. Son incidence varie entre 12 et 43%.

Devant une thrombopénie, il faut éliminer une fausse thrombopénie par agglutination in vitro des plaquettes en réalisant un examen du frottis sanguin et si nécessaire, un prélèvement sur citrate.

Les principaux facteurs de risque associés à la thrombopénie sont représentés essentiellement par le sepsis en premier lieu, ainsi que l'état de choc, les traumatismes, les admissions postopératoires de chirurgie lourde, la transfusion de plasma frais congelée et la présence d'un cathéter veineux central.

Le risque hémorragique, impose au réanimateur, en un même temps, de procéder rapidement au bilan diagnostique et d'instaurer un traitement efficace, à la fois symptomatique et spécifique.

La décision de transfuser des plaquettes dépend du taux de plaquettes, de son étiologie, de son retentissement clinique et de la réalisation d'un geste (chirurgie, pose de cathéters).

Enfin, la thrombopénie est responsable d'une morbi-mortalité importante, avec un risque plus important de saignement, d'hospitalisation prolongée et un taux de mortalité plus élevé.

# *RESUME*

La thrombopénie est la présence d'un nombre de plaquettes inférieur à un seuil, déterminé dans notre étude à 150.000/mm<sup>3</sup> ou baisse du taux des plaquettes  $\geq$  30% par rapport au taux des plaquettes initiales.

Ce travail a pour objectif de préciser l'incidence de la thrombopénie en réanimation, les facteurs associés à sa survenue, les étiologies et la morbi-mortalité liées à cette thrombopénie.

C'est une anomalie fréquente en milieu de réanimation, où les mécanismes et les étiologies sont souvent multiples, avec une large prédominance des causes périphériques. Elle constitue un facteur de morbidité et de surmortalité.

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée dans le service de réanimation, de l'Hôpital CHU HASSAN II de FES sur une période de 12 mois (1er Janvier 2016 au 31 Décembre 2016).

Au cours de cette période d'étude, 650 patients ont été hospitalisés au service de réanimation, nous avons recensé 90 épisodes de thrombopénie, soit une incidence de 13.8 %.

Les principaux facteurs associés à la thrombopénie chez nos patients sont Le sepsis, les traumatismes, les admissions postopératoires des chirurgies lourdes, la présence d'un état de choc la transfusion massive, la présence d'un cathéter central et, ensuite viennent l'insuffisance rénale et un taux de prothrombine bas.

Les principales étiologies relevées dans notre étude sont le post opératoire (27,8) et les traumatismes, dominés par les polytraumatisés (13,3%).

Le taux de mortalité chez les patients thrombopénique était de 44,4% par rapport à 12% chez les patients non thrombopéniques.

Donc cette étude confirme le caractère péjoratif de la thrombopénie en réanimation et souligne l'importance de la mise en place d'un protocole claire et simple devant une thrombopénie et sur la nécessité de réaliser d'autres études prospectives à grandes échelles dans l'aveni

## ABSTRACT

Thrombocytopenia is defined as having an abnormally low levels of thrombocytes in the blood below a determined threshold, in our study the definition of thrombocytopenia is a platelet count below 150.000/mm<sup>3</sup> or a decrease of 30% or more in the platelet count.

The objectives of our study work are to highlight the incidence of thrombocytopenia in the ICU, determine the risk factors and etiology also associated morbimortality.

It is a frequent anomaly among patients in ICU , and it developpe through a multiple etiological mechanisms , where the peripheral thrombocytopenia is the most represented mechanism .thrombocytopenia is considered as major factor contributing to patient morbidity and mortality in ICU.

WE carried out a retrospective study in the intensive care unit of CHU hassan 2 Fes over a period of 12 months (January 1, 2016 to December 31, 2016)

650 patients were hospitalized in the ICU during our study period , among them w recorded 90 patients presented thrombocytopenia during their hospitalization with an incidence of 13.8%.

The principal thrombocytopenia associated factors found in our study were : sepsis , trauma , postoperative admissions of heavy surgeries , shock , massive blood transfusion ,central catheterism , and kidney failure and low prothrombin doses.

The main etiologies identified in our study are : postoperative (27.8) and trauma, which is dominated by polytraumatized patients (13.3%).

The mortality rate in thrombopenic patients was 44.4% compared to 12% in non-thrombopenic patients.

Therefore ,this study confirms the pejorative character of thrombocytopenia in ICU and stresses the importance of setting up a clear and simple protocol for thrombocytopenia and the need for further large-scale prospective studies in the futur.

## ملخص

يعرف النقص في عدد الصفيحات الدموية بوجود عدد من الصفيحات أقل من عتبة، حددت في دراستنا في 150.000 في كل ملم مكعب. و تعتبر ظاهرة منتشرة في قسم العناية المركزة، حيث الآليات و الأسباب، غالبا ما تكون متعددة، مع غلبة الأسباب الطرفية. ويعد عاملا مفاقما لعدد الوفيات في قسم الإنعاش.

ويهدف هذا العمل لتوضيح معدل حالات نقص الصفيحات في العناية المركزة والعوامل المرتبطة بظهورها و المسببات و الاعتلالات، و الوفيات المرتبطة بهذا النقص في الصفيحات.

وقد تمت الدراسة بشكل رجعي في وحدة العناية المركزة للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بمدينة فاس على فترة (

12 شهر من 1 يناير 2016 حتى 31 دجنبر 2016).

على مدى فترة الدراسة، تم استشفاء 650 مريضا في وحدة العناية المركزة، وتم احصاء 90 حالة نقص في

الصفيحات، بنسبة 13.8 %

العوامل الرئيسية المرتبطة في نقص الصفيحات في مرضانا هي تعفن الدم والحوادث الطرقية والقبول ما بعد العمليات

الجراحية الثقيلة و حالات الصدمة ووجود نقل كثيف للدم و وجود القسطرة المركزية ثم يأتي والفشل الكلوي وانخفاض معدل البروثرومبين.

المسببات الرئيسية التي تم تحديدها في دراستنا هي ما بعد الجراحة (27.8) والحوادث الطرقية (13.3) %

وكان معدل الوفيات في المرضى نقص الصفيحات 44.4% مقارنة مع 12% لدى المرضى دون نقص الصفائح الدموية

لذلك، تؤكد هذه الدراسة على خطورة نقص الصفيحات في العناية المركزة، وتشدد على أهمية وضع بروتوكول

واضح وبسيط لقلّة الصفيحات والحاجة إلى مزيد من الدراسات المستقبلية على نطاق واسع

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. **BASMAT-AMAL H.** les thrombopénie en reanimation. 2012;
2. **Stéphan F.** Thrombopénies en réanimation. *Reanimation*. 2008;17(4):339-47.
3. **Picard Y.** tranfusion des plaquettes en reanimation. 2010;
4. **Gruson D, Boyer A.** Aspects thérapeutiques de la thrombopénie en Réanimation . (8):1-22
5. **Chakraverty. R, Davidson. R, Peggs. K, Stroops. P, Garrard. C, Littlewood. TJ.** The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br. J. Hematol* 1996; 93:460-3
6. **Hanes. SD, Quarles. DA, Boucher. BA.** Thrombocytopenia in critically ill Trauma patients. *Ann. Pharmacotherapy* 1997; 31(3);285-9.
7. **Bonfiglio. MF, Treager. SM, Kier. KL, Martin. BR, Hulisz. DT, Verbeck. SR.** Thrombocytopenia in intensive care patients: a comprehensive analysis of risk factors in 314 patients. *Ann pharmacotherapy* 1995; 29(9):835-42
8. **Robert. P, Lower. EE, Flesa. H.** Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993, 104(4):1243-7.
9. **Stéphan. F, Hollande. J, Richard. O, Cheffi. A, Maier-Redelsperger. M, Flahault. A.** Thrombocytopenia in a surgical intensive care unit : incidence, risk factors and outcome. *Chest* 1999; 115(5):1363-70.
10. **Akca. S, Haji-Michael. P, De Mendonça. A, Suter. P, Levi. M, Vincent. JL.** Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:753-6.
11. **Shalansky. SJ, Verna. AK, Levine. M, Spinelli. JJ, Dodek. PM.** Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22(7):803-13.
12. **Stephan. F, Montblanc. Jd, Cheffi. A, Bonnet. F.** Thrombocytopenia in critically ill surgical patients : a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care* 1999; 3(6):151-8.

13. **Crowther. MA, Cook. DJ, Meade. MO, Griffith. LE, Guyatt. GH, Arnold. DM et al.** Thrombocytopenia in medical–surgical critically ill patients : prevalence, incidence, and risk factors. *Journal of Critical Care* 2005; 20:348–53.
14. **Kikat ADIL Ayyad UC.** La thrombopénie en réanimation. 2015;
15. **Aissaoui. Y, Amine. B, Mustapha. A, Rachid. M, Ahmed. EH, Redouane. A, et al.** La thrombopénie en réanimation chirurgicale : incidence, analyse des facteurs de risque et impact sur le pronostic. *Presse Med [Internet]*. 2007 Jan 1 [cited 2017 Nov 1];36(1):43–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498206000406>
16. **EL mouhri Ghizlane Sidi U, Ben M.** LA THROMBOPENIE EN REANIMATION (A propos de 350 cas). 2013;
17. **EL MAZROUKI** Analyse des facteurs de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim [Internet]*. 2004 Aug 1 [cited 2017 Nov 1];23(8):783–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765804002643>
18. **Shalansky SJ, Verma AK, Levine M, Spinelli JJ, Dodek PM.** Risk Markers for Thrombocytopenia in Critically Ill Patients: A Prospective Analysis. *Pharmacotherapy [Internet]*. 2002 Jul 1 [cited 2017 Nov 1];22(7):803–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.22.11.803.33634>
19. **Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al.** Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med [Internet]*. 2000 Jun [cited 2017 Nov 1];28(6):1871–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10890635>
20. **Lim SY, Jeon EJ, Kim H–J, Jeon K, Um S–W, Koh W–J, et al.** The incidence, causes, and prognostic significance of new–onset thrombocytopenia in intensive care units: a prospective cohort study in a Korean hospital. *J Korean Med Sci [Internet]*. 2012 Nov [cited 2017 Nov 1];27(11):1418–23. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2012.27.11.1418>
21. **Moreau D, Timsit J–F, Vesin A, Garrouste–Orgeas M, de Lassence A, Zahar J–R, et al.** Platelet Count Decline. *Chest [Internet]*. 2007 Jun [cited 2017 Nov 1];131(6):1735–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475637>

22. **Cognasse.F, Osselaer.JC, Garraud.O.** Les cytokines des plaquettes et leurs effets lors des transfusions de concentrés de plaquettes. Transfusion clinique et biologique (2007), vol 14,n°1 :69–78
23. **Département d'anesthésie–réanimation groupe hospitalier P–S.** Weblet Importer [Internet]. [cited 2017 Nov 2]. Available from: [http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR\\_2008/ca98/html/ca98\\_35/98\\_035.htm](http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca98/html/ca98_35/98_035.htm)
24. **Berkman. N, Michaeli. Y, Or. R, Eldor. A.** EDTA–dependent pseudothrombocytopenia : a clinical study of 18 patients and a review of the literature. Am J Hematol 1991; 36:195–201
25. **Mori. M, Kudo. H, Yoshitake. S, Ito. K, Shinguu. C, Noguchi. T.** Transient EDTA–dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis. Intensive Care Med 2000; 26:218–220
26. **Bizzaro. N.** EDTA–dependent pseudothrombocytopenia : a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10–year follow–up. Am J Hematol 1995; 50:103–109.
27. **E. Marret \*, M. Ohana.** Gestion d'une thrombopénie en anesthésie, Conférences d'actualisation 2006, p. 95–11
28. **Stéphan F.** Thrombopénies en réanimation Thrombocytopenia in the ICU. Réanimation [Internet]. 2008 [cited 2017 Nov 2];17. Available from: [https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0806-Reanimation-Vol17-N4-p339\\_347.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0806-Reanimation-Vol17-N4-p339_347.pdf)
29. **.El Alaoui Said,** « Les thrombopénies en réanimation »,Thèse de doctorat en médecine,Université Mohammed V,Faculté de médecine et de pharmacie –Rabat–2000
30. **Coppo P, Loirat C.** Microangiopathies thrombotiques 1 . Diagnostic d ' un syndrome de microangiopathie thrombotique. :1–32.
31. **Souweine B, Dupic L, Soufir L, Meyer P.** Prise en charge des thrombopénies en réanimation (pathologies gravidiques exclues). 2011;23(7):377–85
32. **Pène. F, Ajzenberg. N.** Thrombopénie en réanimation : démarche diagnostique1–17
33. **Slichter. SJ.** Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. Transfus Med Rev 2004; 18:153–167.

34. **Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG.** Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* [Internet]. 2002 Aug [cited 2017 Nov 1];30(8):1765–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163790>
35. **Robinson LP. SEPTIQUES Pr François Stéphan** Service de Réanimation adulte Centre Chirurgical Marie Lannelongue 133 Avenue de la résistance.
36. **Godeau B, Bierling P.** Purpura thrombopénique auto-immun. *EMC – Hématologie* [Internet]. 2008 Jan [cited 2017 Nov 4];3(2):1–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1155198408466311>
37. **Jandrot-Perrus M, Nurden P.** Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques From platelet functions to therapy. *La Rev m<sup>®</sup>decine interne* [Internet]. 2010 [cited 2017 Nov 4];31:S319–23. Available from: <http://dms.efsra.pagesperso-orange.fr/Fonc.pdf>
38. **Levi M, Schultz M.** Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2017 Nov 4];76(10):851–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935621>
39. **Dr S. Alfandari** service du journal Médecine et Maladies Infectieuses & de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), membre de la Fédération Française d'Infectiologie.
40. **Izak M, Bussel JB.** Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Rep* [Internet]. 2014;6(June):45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991422%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4047949>
41. **Sfar.** Civid. Autres. 2002
42. **Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y.** Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Reanimation*. 2009;18(4):284–90.
43. **La Rev Médecine Interne** Syndrome d'activation macrophagique réactionnel de l'adulte : étude multicentrique rétrospective de 162 cas. [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2017 Nov 4];35:A41–2. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866314007164>

44. **Française S.** Thrombopénie induite par l' héparine Heparin induced thrombocytopenia. 2003;12:455-64.
45. **Megarbane B, Drouet L, Elalamy I.** Thrombopenies iatrogènes. (3).
46. **van der Lelie J, Dalen CM van der P-V, von dem Borne AEGK.** Platelet autoantibodies in septicemia. Br J Haematol [Internet]. 1984 Dec 1 [cited 2017 Nov 4];58(4):755-60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.1984.tb06122.x>
47. **Bargues L, Foissaud V, Jault P, Samson T, Carsin H.** Thrombopénie induite par l'héparine de type II : description de quatre observations chez le brûlé grave. Ann Fr Anesth Reanim [Internet]. 2006;25(11-12):1135-9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765806002061>
48. **Aster RH, Bougie DW.** Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med [Internet]. 2007 Aug 9 [cited 2017 Nov 5];357(6):580-7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra066469>
49. **Warkentin TE, Kelton JG.** Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2001; 344: 1286-92.
50. **Dr Richard FERRER .**Hôpital Saint Joseph de Marseille CAT devant une thrombopénie induite par l'héparine <http://www.protocoles-urgences.fr/page7/files/algorithmetih.pdf>
51. **Aster RH, Bougie DW.** Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med [Internet]. 2007 Aug 9 [cited 2017 Nov 5];357(6):580-7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra066469>
52. **van den Bemt PMLA, Meyboom RHB, Egberts ACG.** Drug-induced immune thrombocytopenia. Drug Saf [Internet]. 2004 [cited 2017 Nov 5];27(15):1243-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15588119>
53. **Visentin. GP, Liu. CY.** Drug-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21:685-696
54. **Carey PJ.** Drug-Induced Myelosuppression. Drug Saf [Internet]. 2003 [cited 2017 Nov 5];26(10):691-706. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-200326100-00003>

55. **Rutherford CJ, Frenkel EP.** Thrombocytopenia. Issues in diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* [Internet]. 1994 May [cited 2017 Nov 5];78(3):555–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8170259>
56. **Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kiefel V.** Drug-induced and drug-dependent immune thrombocytopenias. *Rev Clin Exp Hematol* [Internet]. 2001 Sep [cited 2017 Nov 5];5(3):166–200–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11703814>
57. **McCorry RB, Johnston P.** Fatal delayed thrombocytopenia following abciximab therapy. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2017 Nov 5];18(6):E173–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775895>
58. **Weltzien. HU, Padovan. E.** Molecular features of penicillin allergy. *J Invest Dermatol* 1998; 110 (3):203-6 Available from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15400181>
59. **Arepally GM, Ortel TL.** Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Aug 24 [cited 2017 Nov 5];355(8):809–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16928996>
60. **Descombes E, Hayoz D.** quand le temps presse Microangiopathie thrombotique : 2014; <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-425/Microangiopathie-thrombotique-quand-le-temps-presse>
61. **Bahloul M, Dammak H, Kallel H, Khlaf-Bouaziz N, Ben Hamida C, Chaari A, et al.** Les microangiopathies thrombotiques. Incidence, physiopathologie, tableau clinique, prise en charge thérapeutique et pronostic. *J Mal Vasc* [Internet]. 2007 Apr [cited 2017 Nov 5];32(2):75–82. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0398049907001874>
62. **Coppo P, Veyradier A.** Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement Thrombotic microangiopathies: physiopathology, diagnosis, treatment. *Réanimation* [Internet]. 2005 [cited 2017 Nov 2];14:594–603. Available from: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>
63. **Federici L, Serraj K, Maloysel F, Andrès E.** Thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. *Presse Med* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Nov 5];37(9):1299–307. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498208003540>

64. **McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD.** Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* [Internet]. 1992 Dec 1 [cited 2017 Nov 5];80(11):2697–714. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1450402>
65. **Redman CW, Sargent IL.** Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* [Internet]. 2005 Jun 10 [cited 2017 Nov 5];308(5728):1592–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947178>
66. **Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al.** Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2006 Jul 29 [cited 2017 Nov 5];368(9533):379–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876666>
67. **Vonderheide RH, Thadhani R, Kuter DJ.** Association of thrombocytopenia with the use of intra-aortic balloon pumps. *Am J Med* [Internet]. 1998 Jul [cited 2017 Nov 5];105(1):27–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688018>
68. **Martin JF, Daniel TD, Trowbridge EA.** Acute and chronic changes in platelet volume and count after cardiopulmonary bypass induced thrombocytopenia in man. *Thromb Haemost* [Internet]. 1987 Feb 3 [cited 2017 Nov 5];57(1):55–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3590081>
69. **Kaplan Cecile.** Le purpura post-transfusionnel Post-transfusion purpura. *Hématologie* 2006; 12(1):61–65. [cited 2017 Nov 5]; Available from: <http://www.jle.com/download/hma-268020>
70. **Blanloeji. Y, Trossaert. M, Rigal. JC.** Effets des solutés de remplissage vasculaire sur l'hémostase. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation A.* 2002, vol. 21, n° 8, pp. 648–667. <http://www.em-consulte.com/en/article/12532>
71. **Gabriel. A, Lassnigg. A, Kurz. M, Panzer. S.** Post-transfusion purpura due to HPA-1a immunization in a male patient : response to subsequent multiple HPA-1a-incompatible red-cell transfusions. *Transfus Med* 1995; 5:131–4. [http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/le\\_purpura\\_post\\_transfusionnel\\_268020](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/le_purpura_post_transfusionnel_268020)
72. **Anolik JH, Blumberg N, Snider J, Francis CW.** Posttransfusion purpura secondary to an alloantibody reactive with HPA-5a (Br(b)). *Transfusion* [Internet]. 2001 May [cited 2017 Nov 5];41(5):633–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346699>

73. **McFarland. JG.** Detection and identification of platelet antibodies in clinical disorders. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 28:297–305.  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197501302920503>
74. **Brenet O, Le Rolle T, Chapillon M, Soroko MF, Poirier N, Bidet ML.** Post-transfusion purpura and cause of severe postoperative thrombopenia]. *Ann Fr Anesth Reanim* [Internet]. 1998 [cited 2017 Nov 5];17(2):126–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9750708>
75. **Bierling P, Godeau B, Fromont P, Bettaieb A, Debili N, el-Kassar N, et al.** Posttransfusion purpura-like syndrome associated with CD36 (Naka) isoimmunization. *Transfusion* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2017 Nov 5];35(9):777–82. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1537-2995.1995.35996029165.x>
76. **Mueller-Eckhardt C, Kiefel V.** High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited. *Blut* [Internet]. 1988 Oct [cited 2017 Nov 5];57(4):163–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3139110>
77. **Kaeffer. N, Pamion. H, Menguey. E, Feillon. C.** thrombopénie réfractaire par immunisation anti-HLA chez une patiente polytransfusée. *Ann Fr Anesth Reanim* [Internet]. 1993 Jan 1 [cited 2017 Nov 6];12(1):60–3. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765805808743>
78. **Locker. GJ, Staudinger. T, Knapps. S, Laczika. KF.** Prostaglandin E1 inhibits platelets decreases after massive blood transfusions during major surgery: influence on coagulation cascade. *J. Traumatol* 1997; 42(3):525–31.  
[http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/1997/03000/Prostaglandin\\_E\\_sub\\_1\\_Inhibits\\_Platelet\\_Decrease.22.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/1997/03000/Prostaglandin_E_sub_1_Inhibits_Platelet_Decrease.22.aspx)
79. **Berdai AM, Shimi A, Khatouf M.** Post traumatic fat embolism syndrome. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2014 [cited 2017 Nov 6];17:83. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452829>
80. **Société française d'hématologie.** Thrombopénies auto-immunes. *Hématologie* 2007, 11. 363–5 <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1548>
81. **Stephan. F, Cheffi. MA, Kaplan. C.** Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. *Am J Med* 2009; 108, 554–560  
<http://www.annclinlabsci.org/content/39/3/283.full.pdf>

82. **Chiche. L, Perrin. A, Stern. L, Kutikova. L, Cohen–Nizard. S, Lefrère. F.** Coût par patient répondeur associé au traitement du purpura thrombopénique immunologique primaire par romiplostim et rituximab chez l'adulte en France. *Transfusion Clinique et Biologique* (2014), vol. 21(2) : 85–93.
83. **David. JS, Guillaume. C, Gueugniaud. PY.** Embolie graisseuse. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2006; 10(4):291–295
84. **Capdevilla. X, Rickwayert. Y, Place. C.** Diagnostic et traitement des embolies graisseuses. *Encyclopédie médico–chirurgicale* 2001; 10:725–736
85. **Ware LB, Matthay MA.** The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 May 4 [cited 2017 Nov 6];342(18):1334–49. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200005043421806>
86. **Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger T V, de Moerloose P.** Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Jan [cited 2017 Nov 6];95(1):29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10636497>
87. **. A. Fohlen–Walter, E. de Maistre,Annales de Biologie Clinique.** Volume 61, Number 5, 589–92, Septembre 2003, Pratique quotidienne Risque de sous–estimation de la numération plaquettaire par augmentation du volume plaquettaire moyen en fin de grossesse.
88. **E. Marret \* MO.** Gestion d'une thrombopénie en anesthésie 2006 [Internet]. [cited 2017 Nov 7]. Available from: [http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR\\_2008/ca06/html/ca06\\_06/ca06\\_06.htm](http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca06/html/ca06_06/ca06_06.htm)
89. **Hardy J–F, de Moerloose P, Samama CM, Members of the Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire.** Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* [Internet]. 2006 Jun [cited 2017 Nov 7];53(6 Suppl):S40–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766790>
90. **Bargues L, Leclerc T, Donat N, Jault P.** Consequences systmiques des brulures etendues. *Reanimation.* 2009;18(8):687–93.
91. **Godeau. B, Bierling. P.** Thrombopénies. *EMC Traité de médecine Akos* 2012 ; 7(1) :1–9(4–0080).

92. **Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al.** Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Nov 4];141(2 Suppl):e495S–e530S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315270>
93. **Hoffman, Edward J. Benz, Jr., Leslie E. Silberstein, Helen Heslop, John Anastasi, Jeffrey Weitz .** Hematology: basic principles and practice. Churchill Livingstone, Edinburgh: Elsevier; 2005.  
In [cited 2017 Nov 8]. Available from:  
<https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=a1estSuaQ6kC&oi=fnd&pg=PP1&dq>
94. **Kruskall.M.** The perils of platelet transfusions.N.Engl.J.Med.1997;337:1914–1915.
95. **P. Bierling.** Transfusion de concentré´s plaquettaires. Transfusion Clinique et Biologique 16 (2009) 190–194
96. **Andreu. G, Vasse. J, Tardivel. R, Semana. G.** Transfusion de plaquettes : produits, indications, dose, seuil, efficacité. Transfusion clinique et biologique 2009,16(2):118–133.
97. **DREWS RE, WEINBERGER SE.** Thrombocytopenic Disorders in Critically Ill Patients. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2000 Aug [cited 2017 Nov 8];162(2):347–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10934051>
98. **Rice TW, Wheeler AP.** Coagulopathy in Critically Ill Patients Part 1: Platelet Disorders Chest 2009;136:1622–1630
99. **Elalamy. I.** Coagulation intra-vasculaire disséminée. EMC, HEMATOLOGIE 2006; 20:13–22
100. **Fourrier F.** Sang, thrombose, vaisseaux : STV. [Internet]. Vol. 15, Sang Thrombose Vaisseaux. John Libbey Eurotext; 2003 [cited 2017 Nov 8]. 333–339 p. Available from: [http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/coagulations\\_intravasculaires\\_disseminees\\_261495/article.phtml?tab=references](http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/coagulations_intravasculaires_disseminees_261495/article.phtml?tab=references)
101. **Dempfle. CE.** Coagulopathy of sepsis. Thromb Haemost 2004; 91:213–24