

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 047/13

LA THROMBOPENIE EN REANIMATION (A propos de 350 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/03/2013

PAR

Mme. ELMOUHRI GHIZLANE

Née le 06 Octobre 1987 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Thrombopénie - Réanimation- Sepsis - Hémorragie - Mortalité
Transfusion plaquettaire

JURY

M. KANJAA NABIL.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. KHATOUF MOHAMMED.....	} JUGES
Professeur d'Anesthésie réanimation	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur de Médecine interne	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	
Professeur agrégé d'Hématologie	
M. BOUKATTA BRAHIM.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Anesthésie réanimation	

Plan

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODES

A. Matériels :

1. Critères d'inclusion:
2. Critères d'exclusion:

B. Méthodes :

1. Recueil de données:
2. Analyse statistique :
3. Scores de sévérité :

C. Fiche d'exploitation :

RESULTATS

I. Etude descriptive:

- 1) Fréquence
- 2) Répartition selon l'âge
- 3) Répartition selon le sexe
- 4) La durée de séjour
- 5) Diagnostic d'admission des patients thrombopéniques
- 6) Antécédents
- 7) Scores de gravité

II. Caractéristiques de la thrombopénie:

- 1) Date d'apparition
- 2) Profondeur de la thrombopénie
- 3) Etiologies de la thrombopénie
- 4) Facteurs associés

III. Traitement

IV. Evolution et mortalité

- 1) Syndrome hémorragique
- 2) Mortalité
- 3) Principaux causes de mortalité

DISCUSSION

I. Rappel physiopathologique

- 1) Rappel sur la plaquettogenèse
- 2) Rappel sur la plaquette et ses fonctions

2-1 Composition des plaquettes

2-2 Fonction des plaquettes

- a- Hémostase primaire
- b- Coagulation plasmatique
- c- Fibrinolyse
- d- Inflammation
- e- Autres fonctions

3) Rappel sur les mécanismes physiopathologiques de la thrombopénie :

3- 1 Périphériques+++

3-2 Centrales

II. Epidémiologie :

1. Incidence:

2. Données démographiques :

a- Répartition selon l'âge:

b- Répartition selon le sexe :

3. Evaluation de la sévérité :

III. Etiologies :

1- Causes périphériques:

1-1 Sepsis :

a- La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

b- Thrombopénie immune :

c- Syndrome d'activation macrophagique (SAM):

1-2 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

1-3 Les thrombopénies médicamenteuses :

1-3-1 Les principaux mécanismes :

1-3-2 Critères d'imputabilité des molécules impliquées
dans les thrombopénies immunitaires :

1-4 Thrombopénies induites par l'héparine (TIH):

1-4-1 La thrombopénie de type I :

1-4-2 La thrombopénie induite par l'héparine
(TIH) :

1-4-2-1 Mécanisme :

1-4-2-2 Facteurs de risque :

1-4-2-4 Complications :

a)- Thromboses veineuses :

b)- Thromboses artérielles:

c)- Nécrose bilatérale des surrénales:

d)- Thromboses ex vivo sur prothèses ou lors
d'épuration

Extrarénale:

e)- Thromboses tardives :

f)- Symptômes non spécifiques :

1-5 Thrombopénie de dilution :

1-6 Les micro-angiopathies thrombotiques (MAT)

1-6-1 Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

1-6-2 Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

1-6-3 HELLP Syndrome

1-7 Purpura post transfusionnel

1-8 Thrombopénie par interaction avec les surfaces vasculaires

altérées ou étrangères :

1-8-1 Thrombopénies au cours de l'assistance
circulatoire :

1-8-2 Utilisation chronique des membranes de dialyse:

1-8-3 Mise en place de cathéters:

1-9 Les thrombopénies auto immunes :

2- Thrombopénies centrales:

IV. Prise en charge thérapeutique:

1- Principes généraux :

1-1 Principes de transfusion plaquettaire :

1-2 Transfusion plaquettaire prophylactique :

1-3 Transfusion plaquettaire curative:

2- Gestion du traitement antiagrégants et anticoagulants chez les patients
thrombopéniques en réanimation :

3- Prise en charge spécifique au cours des principales causes de la
thrombopénie en réanimation :

3-1 Sepsis :

3-2 Thrombopénies d'origine médicamenteuse :

3-3 Thrombopénie post-chimiothérapie :

3-4 Thrombopénie post-transfusionnel (PPT):

3-5 Epuration extra-rénale :

3-6 Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

3-6-1 Traitement préventif :

3-6-2 Traitement curatif :

3-7 Hémorragie massive :

3-8 Microangiopathie thrombotiques (MAT):

V- Mortalité et pronostic :

CONCLUSION:

RESUME

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

ABBREVIATIONS

vWF: Von Willebrand factor

Gp: Glycoprotein

IGS : Indice de gravité simplifié

GCS : Glasgow Coma score

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine

IgG : Immunoglobuline G

CI : Complexes immuns circulants

F4P : Facteur 4 plaquettaire

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SOFA : Sequential Organ Failure Assessement

SAM : Le syndrome d'activation macrophagique

SDRA : Le syndrome de détresse respiratoire aigue

VVC : voie veineuse centrale

LDH : lactico-déshydrogénases

MAT : Microangiopathie thrombotique

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

HELLP: Syndrome hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique

IFP : Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire

HNF : Héparine non fractionnée

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

CP : Culot plaquettaire

CG : Culot globulaire

PFC : Plasma frais congelé

INTRODUCTION

La thrombopénie est classiquement définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L (G/L). Cette définition n'est cependant pas unanime. En effet, certains experts internationaux ont retenu la valeur de 100 G/L comme seuil diagnostique pour définir la thrombopénie.

En réanimation, la plupart des auteurs utilisent le seuil classique de 150 G/L [1,2,3,4]. Mais il faut toujours écarter une fausse thrombopénie par agglutination in vitro des plaquettes (lorsque le prélèvement est réalisé sur EDTA) en réalisant un examen du frottis sanguin et si nécessaire, un prélèvement sur citrate [5].

Elle peut être d'origine centrale par défaut de production ou périphérique, par consommation (coagulation intravasculaire disséminée, microangiopathie), par anomalie de la répartition (hypersplénisme), ou par un mécanisme immunologique (purpura thrombopénique immunologique, thrombopénies immunoallergiques d'origine médicamenteuse, thrombopénies dues à un alloanticorps) [6].

En réanimation, l'origine de la thrombopénie est souvent multifactorielle incluant le sepsis, le saignement, la transfusion, le syndrome de détresse respiratoire aigu, les néoplasies, la présence de

cathéters invasifs tels les cathéters artériels pulmonaires et les thrombopénies médicamenteuses dont celles induites par l'héparine [7].

Ainsi, la majorité des thrombopénies en réanimation sont en rapport avec le sepsis et dans ce cas là, le taux des plaquettes est d'autant plus bas qu'il existe un sepsis sévère ce qui permet de dire que la thrombopénie reflète la sévérité et l'évolution de la maladie sous jacente.

Son incidence en réanimation varie entre 13 et 44,1% selon la population étudiée, le moment, la fréquence du monitoring des plaquettes et le seuil de définition de la thrombopénie [8].

Elle est responsable d'une surmortalité entre 38 et 53% avec une prolongation de la durée d'hospitalisation [9].

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'incidence de la thrombopénie au service de réanimation polyvalente du CHU Hassan II de Fès, déterminer les différentes étiologies, les modalités thérapeutiques et la morbi-mortalité liée à cette thrombopénie.

MATERIEL ET METHODES

A. Matériels :

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur tous les patients ayant présenté une thrombopénie au service de réanimation polyvalente A4 du CHU Hassan II de Fès sur une période de 18 mois, allant du 1er janvier 2011 au 30 juin 2012. Situé au centre de l'hôpital universitaire Hassan II de Fès, le service de réanimation polyvalente de l'adulte comporte 13 lits, répartis en chambre individuelles et doubles. Il reçoit les patients des services des urgences, de médecine et de chirurgie (digestive, urologique, thoracique et vasculaire).

1. Critères d'inclusion:

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients âgés plus de 16 ans, pris en charge au service de réanimation polyvalente ayant présentés une thrombopénie, définie par un taux de plaquettes inférieur à $150000/\text{mm}^3$, après avoir éliminé une fausse thrombopénie et ayant séjournés plus de 24 heures.

Le prélèvement sanguin se fait normalement sur un tube sec contenant de l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique), il passe dans un automate, qui va fournir des résultats sur le compte plaquettaire, ainsi que sur le volume plaquettaire moyen. En cas de taux bas, le résultat sera vérifié par l'examen des plaquettes sur un frottis sanguin qui permet d'estimer grossièrement si leur nombre apparent est

ou non concordant avec le résultat de la numération. Ensuite, le clinicien fait une confrontation des résultats du prélèvement aux données de la clinique.

2. Critères d'exclusion:

Ont été exclus de cette étude, les patients ayant des antécédents d'hémopathie ou ayant bénéficié d'une chimiothérapie.

B. Méthodes :

1. Recueil de données:

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation établie et remplie grâce aux informations contenues dans les dossiers.

Nous avons relevé :

- Les caractéristiques épidémiologiques : âge, sexe
- Les paramètres cliniques : antécédents (tares, hémopathie, chimiothérapie récente), signes hémorragiques, état septique, cathéters invasifs, ventilation mécanique, la présence d'une splénomégalie.
- Les données biologiques : numération de formule sanguine, taux de plaquettes, frottis sanguin, bilan d'hémostase, urée, créatinine, marqueur de l'inflammation (CRP), bilan hépatique.

- Le diagnostic à l'admission.
- La sévérité de la maladie évaluée par IGS II et le score de SOFA.
- La durée de séjour.
- Les traitements et les interventions thérapeutiques.
- Les complications.
- La mortalité.

2. Analyse statistique :

L'étude statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS, au laboratoire d'épidémiologie à la faculté de médecine et pharmacie de Fès. C'est une étude comparative entre les patients thrombopéniques et non thrombopéniques.

Les tests utilisés sont :

- test t de Student pour la comparaison de deux moyennes.
- test de khi2 pour la comparaison de deux pourcentages.

La comparaison est considérée significative lorsque le p est inférieur à 0,05.

3. Scores de sévérité :

La sévérité de la maladie a été évaluée par deux scores polyvalents dans les premières 24h suivant l'admission:

Indice de gravité simplifié II (IGS II) : C'est un score coté de 0 à 163 qui inclut 17 paramètres dont l'âge et le type d'admission (chirurgical programmé ou urgent et médical) et qui retient 3 facteurs de gravité préexistants à l'entrée (une maladie hématologique, le sida, un cancer ou la présence de métastases), leur cotation se faisant à partir des données les plus péjoratives survenant au cours des premières 24 heures passées dans le service de réanimation. Il permet une estimation du risque du décès.

SOFA score (Sequential Organ Failure Assesement) : Ce score évalue les principales fonctions de l'organisme, cardiovasculaire (fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne, pH), respiratoire (fréquence respiratoire, PaCO₂, gradient alvéolo-artérielle en oxygène), rénale (diurèse, créatininémie), hématologique (leucocytes, plaquettes, hématocrite) et neurologique (GCS).

C. Fiche d'exploitation :

Nom :

IP :

Sexe :

Date d'admission :

Age :

Service d'origine :

Délai d'admission :

Motif 'admission :

Durée de séjour :

ATCD :

Tares associées :

Examen clinique :

- Examen neurologique :
 - GCS :
 - Pupille :
 - Déficit :
- Examen pleuro-pulmonaire :
- Examen cardio-vasculaire :
- Etat hémodynamique :
 - Stable :
 - Instable :
- Etat septique :
 - SIRS :
 - Sepsis :
 - Sepsis grave :
 - Choc septique :
 - Origine :
 - Germes responsables :
 - Contexte :

❖ Communautaire :

❖ Nosocomiale :

❖ Postopératoire :

Monitoring invasif :

	WC	Cathéter artériel	Cathéter de dialyse	Sonde vésicale	Prothèse trachéale
Site					
Délai					
Durée de mise en place					
Signes d'infection					

Signes hémorragiques :

Site d'hémorragie :

Splénomégalie :

Autres :

Examen paraclinique :

▪ NFS :

• Plaquettes :

	J1	J2	J3	J4	...	
Taux de plaquettes						
Délai						
Traitement (arrêt de l'héparine)						
Transfusion						

- Frottis sanguin
- Evolution des plaquettes :
 - Aggravation a J
 - Amélioration a J
 - Chiffre à la sortie /au décès
- Hémoglobine :
- Globules blancs :
- CRP :
- Bilan hépatique :
- Bilan d'hémostase :
- D-dimères :
- Fibrinogène :
- Bilan infectieux :
- Autres :

Traitement:

Transfusion:

	Culots plaquettaires	Culots globulaires	PFC
Délai			
Quantité			
Rendement			
Répétition			

Remplissage massif :

Dialyse :

Transfusion massive :

Médicaments :

- Héparine :
 - ❖ HNF :
 - ❖ HBPM :
- Aspirine :
- AVK
- Ticlopidine
- Abciximab :
- Amiodarone :
- Digoxine :
- Captopril :
- ATB/antifongiques :
 - ❖ Rifampicine :

- ❖ Sulfaméthoxazole
- ❖ Vancomycine
- ❖ Fluconazole :
- ❖ Amphotéricine B
- ❖ Linézolide
- ❖ Autres :
- AINS :
 - ❖ Diclofénac :
 - ❖ Ibuprofène :
 - ❖ Autres :
- Acide valproïque
- Diazépam :
- Carbamazépine :
- Halopéridol :
- Lithium :
- Antiulcéreux :
 - ❖ Cimétidine :
 - ❖ Ranitidine :
 - ❖ Oméprazole :
- Autres :

Evolution et complications :

- Syndrome hémorragique :

- Décès :
 - Cause :
 - Délai :
 - Taux de plaquettes :
- Evolution bonne

Durée d'hospitalisation :

Score :

- IGSII :
- SOFA :

Résultats

Résultats

I. Etude descriptive:

1. Fréquence :

1300 patients ont été admis au service de réanimation polyvalente A4 au CHU Hassan II de Fès au cours de la période d'étude (allant du 1^{er} janvier 2011 au 30 juin 2012).

750 patients seulement ont répondu aux critères d'inclusion (séjour de plus de 24 heures, absence d'hémopathie ou de chimiothérapie), dont 350 ont présenté une thrombopénie, soit une fréquence globale de 47% (fig.1).

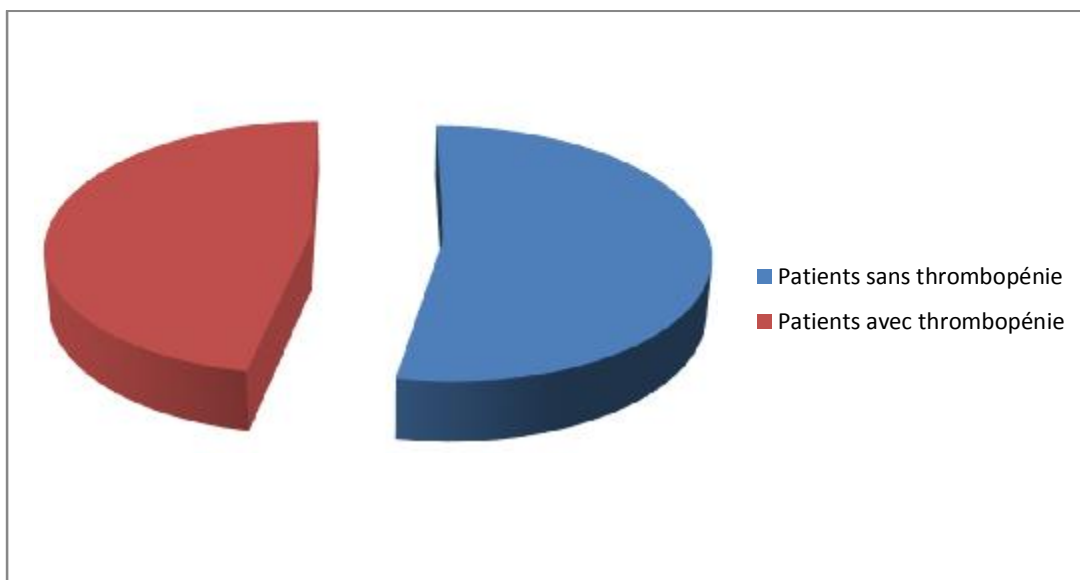


Fig.1 : Fréquence globale de la thrombopénie en réanimation

2) Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 48 ans avec des extrêmes allant de 16 à 90 ans.

3) Répartition selon le sexe :

L'étude a montré qu'il y'a une prédominance masculine, avec 190 cas de patients de sexe masculin, soit 60% des cas et 160 patients de sexe féminin, soit 40% des cas (fig.2).

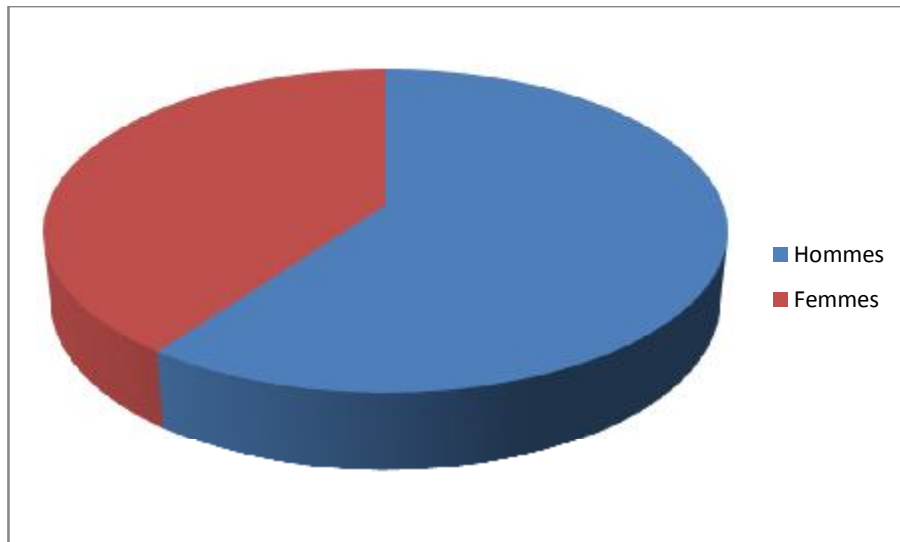


Fig.2 : Répartition des patients selon le sexe

4) La durée de séjour :

La durée moyenne de séjour des patients thrombopéniques était de 7,6 jours, avec des extrêmes allant de 2 à 31 jours. La durée moyenne d'hospitalisation des patients sans thrombopénie était de 4,2 jours.

5)–Diagnostic d’admission des patients thrombopéniques:

Les principaux motifs d’admission en réanimation chez les patients thrombopéniques sont :

- Le polytraumatisme.
- Le postopératoire.
- La pancréatite, l’angiocholite, la cirrhose du foie.
- La leptospirose grave.

Tab I : Diagnostic d’admission chez les patients
Thrombopéniques :

Diagnostic d’admission		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Contexte postopératoire		105	30
	Péritonite postopératoire	70	
	Saignement postopératoire	30	
	DPC	5	
Gastro-intestinale		95	27,15
	Angiocholite	45	
	Pancréatite	20	

	Hémorragie digestive	20	
	Abscès hépatique	8	
	RCH	1	
	Hépatite auto-immune	1	
Pathologie infectieuse		59	16,85
	Leptospirose	54	
	Dermatose bulleuse surinfectée	3	
	Hépatite fulminante	1	
	paludisme	1	
Polytraumatisme		40	11,40
Pathologie pulmonaire		25	7,15
	Pneumopathie	12	
	Détresse respiratoire (BPCO)	7	
	Embolie pulmonaire	1	
Pathologie néphrologique		14	4
	Pyonéphrose	10	
	Insuffisance rénale	4	
Neurochirurgicale		2	0,060
	AVCH	1	
	Hémorragie méningée	1	
Divers		10	2,85
Total		350	100

6) Antécédents :

Les antécédents (ATCD) des patients thrombopéniques ont été relevés et classés selon leur nature médicale ou chirurgicale (tab II, III).

On note une prédominance de l'HTA, du diabète, des habitudes toxiques, suivi par les cardiopathies et les hépatopathies; vient ensuite les pathologies rénales et respiratoires.

Tableau II: ATCD médicaux des malades thrombopéniques.

ATCD	Nombre des patients (%)	Pourcentage (%)
Diabète	100	32
HTA	88	25
Cardiopathies	63	15
Cirrhose du foie	35	10
Insuffisance rénale chronique	28	9
BPCO	16	5
Autres	7	2

Pour les antécédents chirurgicaux, on note essentiellement La cholécystectomie chez 15 patients et la cure de l'hernie inguinale chez 10 patients.

Tableau III: ATCD chirurgicaux des malades thrombopéniques.

ATCD	Nombre de patients
Cholécystectomie	15
Hernie inguinale	10
Remplacement valvulaire	3
Hydatidose hépatique	2
Thyroïdectomie	1

7) Scores de gravité :

Les scores de gravité étaient plus élevés chez les patients thrombopéniques par rapport aux patients non thrombopéniques, avec un IGS II à 21,4/15 et un score de SOFA à 2/1.

Tableau IV: Répartition des patients en fonction des scores de gravité.

Score	Patients thrombopéniques	Patient non thrombopéniques (témoins)
IGS II	21,4	15
SOFA score	2	1

Plus l'Indice de gravité simplifié ou IGSII est élevé, plus la thrombopénie est présente chez les patients (fig3).

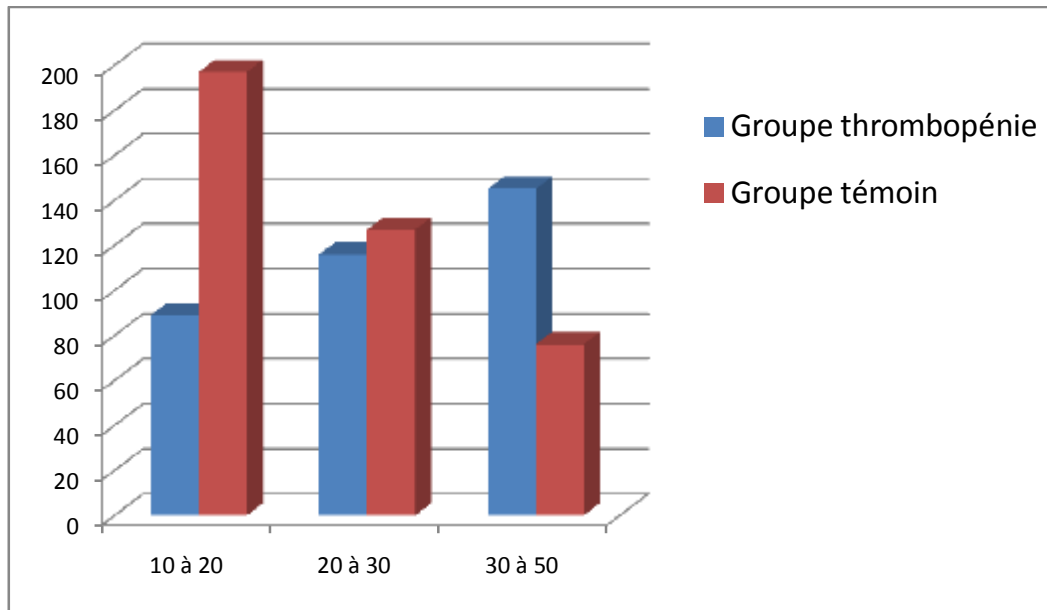


Fig 3 : Répartition par tranches d'IGSII dans les deux groupes.

I. Caractéristiques de la thrombopénie

1. Date d'apparition :

Dans notre étude, 250 patients, soit 71,5% des cas ont présenté une thrombopénie dans les premières 48 heures d'hospitalisation et 100 patients, soit 28,5% des cas, l'ont développé dans un délai moyen de 3,5 jours après l'admission en réanimation, avec des extrêmes allant de 3 à 12 jours. (fig 4)

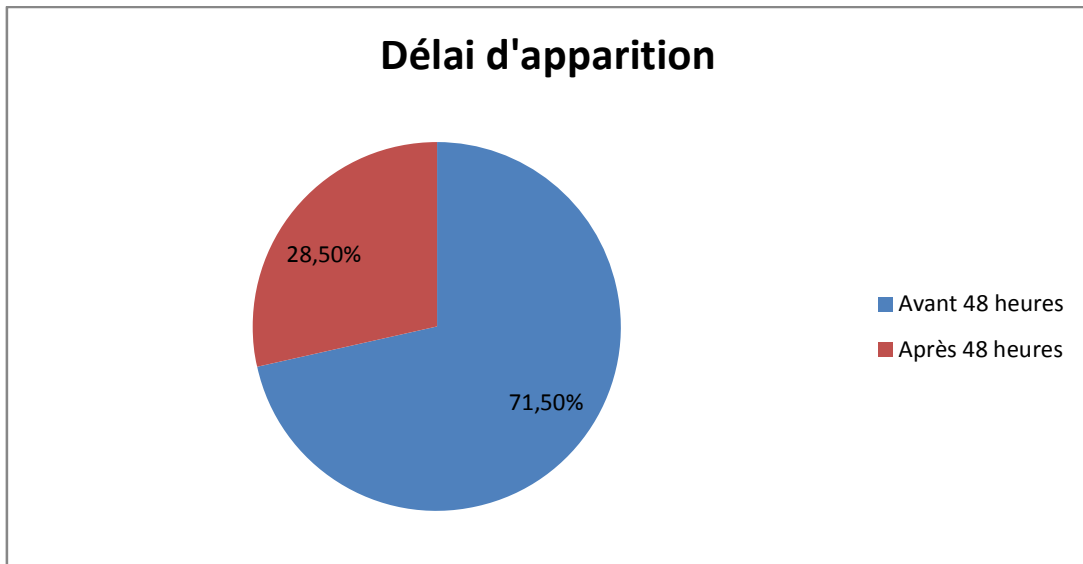


Fig.4 : Répartition des patients en fonction du délai d'apparition de la Thrombopénie

2) Profondeur de la thrombopénie :

Le taux moyen des plaquettes chez nos patients thrombopéniques était de 95.000 /mm³ avec des extrêmes allant de 4000 à 149 .000 /mm³.

67 patients thrombopéniques, soit 9% des cas ont présenté une thrombopénie inférieure à 50000/mm³.

18 patients thrombopéniques, soit 5% des cas, avaient un taux de plaquettes inférieur à 20.000/mm³, dont 3 avaient un taux inférieur à 10 .000/mm³ (fig 5).

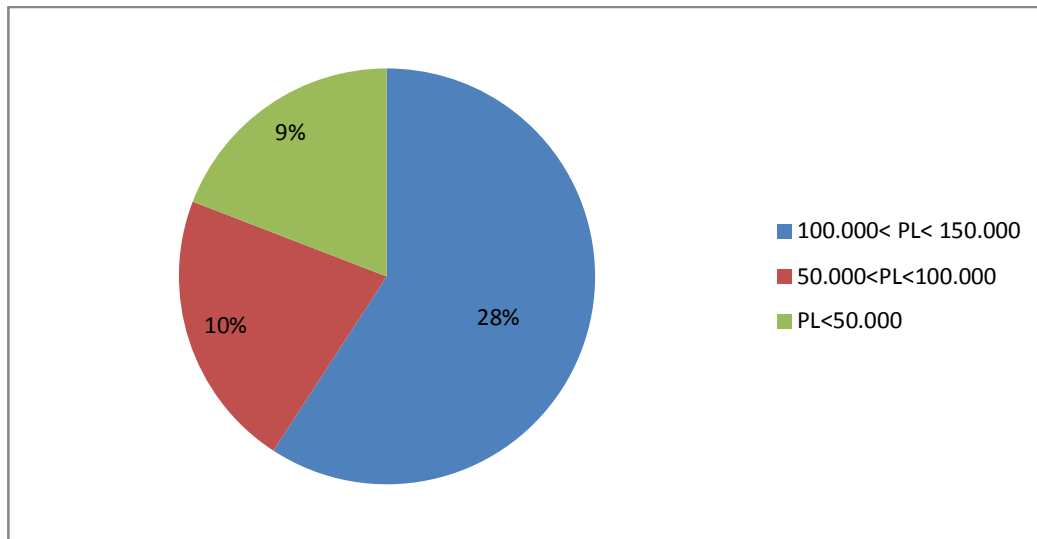


Fig 5: Répartition des patients en fonction du chiffre plaquettaire.

3) Les étiologies de la thrombopénie :

Les principales causes retenues en première intention de thrombopénie dans notre étude sont :

- Le sepsis chez 196 patients, soit 56 % des cas.
- Le saignement chez 85 patients, soit 25% des cas, le plus souvent, dans le cadre d'un polytraumatisme, d'une hémorragie digestive ou d'un saignement postopératoire.
- La leptospirose chez 54 patients, soit 16% des cas.
- La thrombopénie liée aux médicaments a été suspectée chez trois patients, avec dans un cas au clopidogrel et dans deux cas à l'héparine.
- Les autres causes étaient représentés par 3 cas de brûlures et trois cas d'hépatite auto-immune.

- L'étiologie était indéterminée dans 11% des cas.

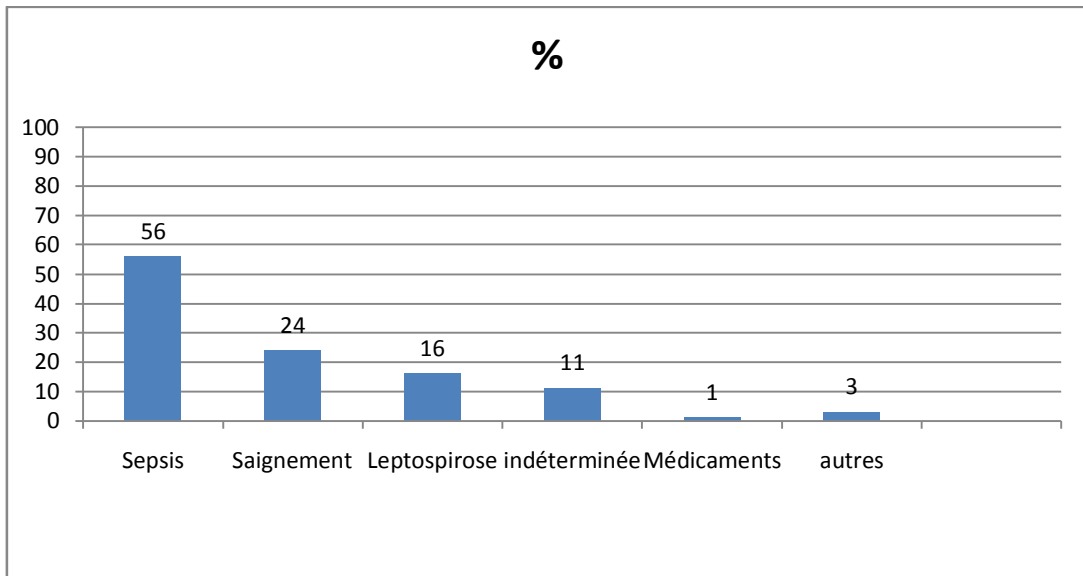


Fig.6 : Les principales étiologies de thrombopénies en réanimation.

L'origine de l'état septique était principalement abdominale dans 133 cas, pulmonaire dans 40 cas et urinaire dans 25 cas (fig 7).

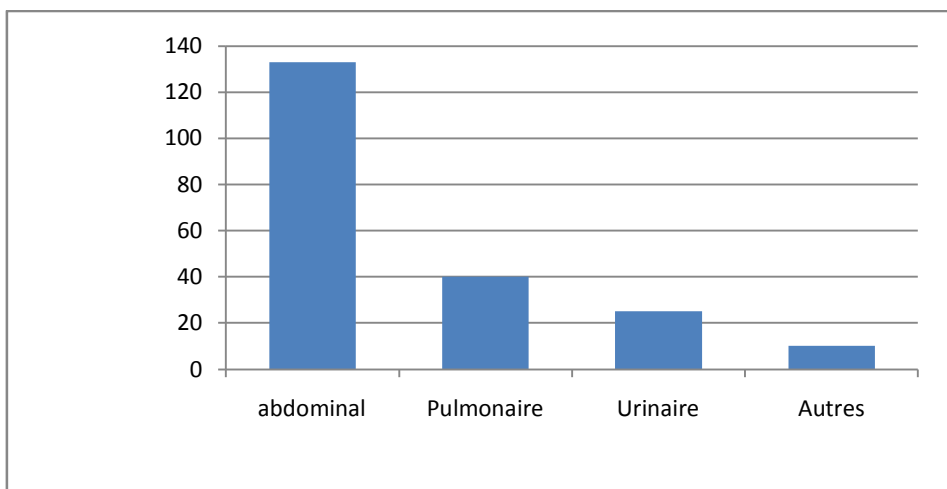


Fig 7 : Répartition selon l'origine de l'état septique des patients.

Le taux de plaquettes été d'autant plus bas qu'il existe un état septique sévère (fig 8).

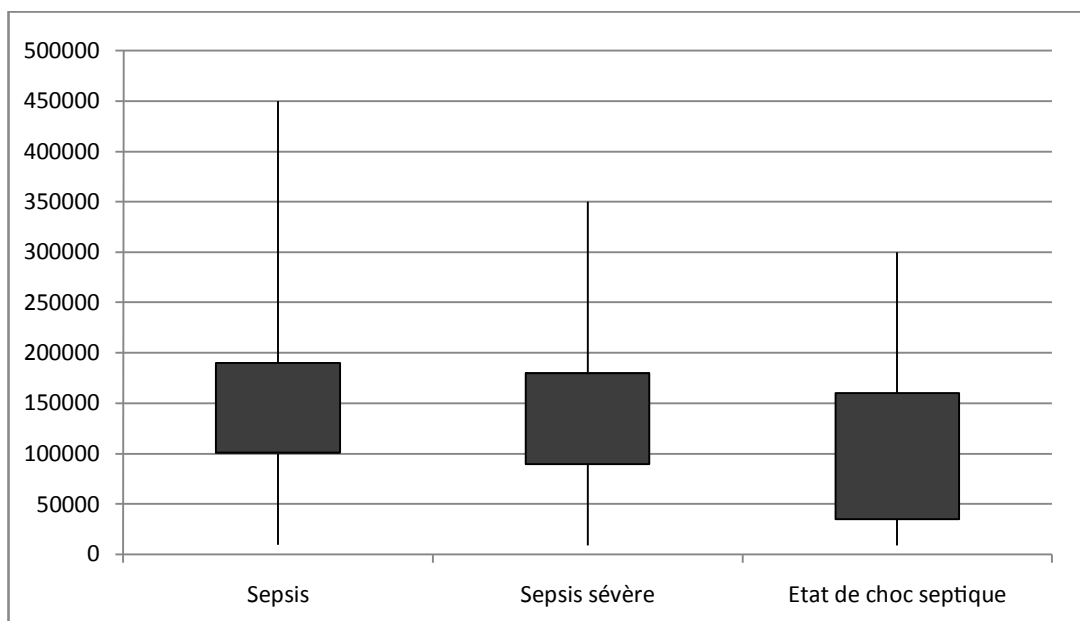


Fig 8 : Taux de plaquettes en fonction de la gravité de l'état septique

Les principaux médicaments incriminés dans la genèse de la thrombopénie et reçus par nos patients sont les antibiotiques dans 260 cas (75%), ils sont représentés essentiellement par la gentamicine et les céphalosporines de 3^{ème} génération. L'héparine dans 67% des cas.

Tableau V : Médicaments incriminés et ayant été reçus chez les cas

Médicaments	Nombre de patients
AINS	4 (1%)
HBPM	235 (67%)
Ticlopidine	1
AVK	4
ATB	260 (75%)
▪ Gentamicine	70
▪ Sulfaméthoxazole	1
▪ Ciprofloxacine	19
▪ Ceftriaxone	25
Digitaliques	3
Furosémide	40
Quinidine	1
Valproate de sodium	3
Phénobarbital	25
Antituberculeux (Rifampicine)	1
Corticoïdes	10
Salbutamol	8

4)Facteurs associés :

Les principaux facteurs associés à la thrombopénie sont : un score d'IGS II élevé, le saignement, le SDRA, l'instabilité hémodynamique, la présence d'un cathéter veineux central, l'insuffisance rénale, un taux de prothrombine (TP) bas, un taux de bilirubine élevée, une transfusion massive et surtout la présence d'un sepsis (Tab VI).

Tableau VI : Les caractéristiques des patients thrombopéniques.

Variables	Patient thrombopéniques (350 cas)	Patients témoins (400)	P
IGS II moyen	21,4	15	0,001
Durée de séjour moyenne (j)	7,6	6,6	0,001
Sepsis	234 (66,8%)	170 (42,5%)	0,001
Saignement (Polytraumatisme/post op)	147 (42%)	42 (10,5%)	0,001
SDRA	241 (68,8%)	107 (26,75%)	0,001
Hémodynamique instable	190 (54,28%)	95 (23,75%)	0,001
Cathéter veineux central	181 (51,7%)	101 (25,25%)	0,002
Créatinine élevée	260 (74,28%)	121 (30,25%)	0,001
Bilirubine élevée	113 (32,28%)	39 (9,75%)	0,002
TP bas	103 (29,42%)	21 (5,25%)	0,002
Valeur de la CRP (mg/l)	151(103–300)	44 (10–132)	0,05
Valeur moyenne des GB	12 .600 (7000–25000)	10 .600(1200– 20.000)	0,693
Dialyse	21(6%)	9 (2,25%)	0,009
Transfusion massive	18 (5%)	0	0,008
Transfusion par :	139 (40%)	168 (42%)	0,001
▪ PFC	98 (28%)	70 (17,5%)	
▪ Culots plaquettaires	73 (21%)	0	
▪ Culots globulaires	129 (36,9%)	136 (34%)	
Remplissage massive	7 (2%)	10 (2,5%)	0,223

5) Traitement:

En ce qui concerne le besoin en transfusion entre les malades thrombopéniques et non thrombopéniques, il n'y avait pas de différence significative.

73 patients de notre série ont bénéficiés de transfusion par des concentrés plaquettaires avec en moyenne $5,5 \pm 2$ unités par malade. Avec une amélioration du taux de plaquettes d'environ $25000/\text{mm}^3$ en moyenne en post transfusion.

Le recours à la transfusion par des PFC et des culots globulaires était sensiblement plus important chez ces patients.

Pour les cas de suspicion de thrombopénie induite par l'héparine, l'héparine a été arrêté, mais sans substitution par des anticoagulants non héparinique, vu leur non disponibilité.

Dans la majorité des cas le traitement était principalement étiologique (sepsis, saignement, arrêt du médicament suspect.

IV. Evolution et mortalité:

1. Syndrome hémorragique :

Un syndrome hémorragique est survenu chez 50 patients, soit dans 26% des cas :

- Deux cas d'hémorragie intra-alvéolaire.
- Deux cas d'hémorragie cérébro-méningée.
- Le reste est représenté surtout par des hémorragies digestives.



Fig 9 : Hémorragie cérébroméningée suite à une CIVD sur sepsis sévère.

Plus la thrombopénie est profonde, plus le risque hémorragique est important (fig 10).

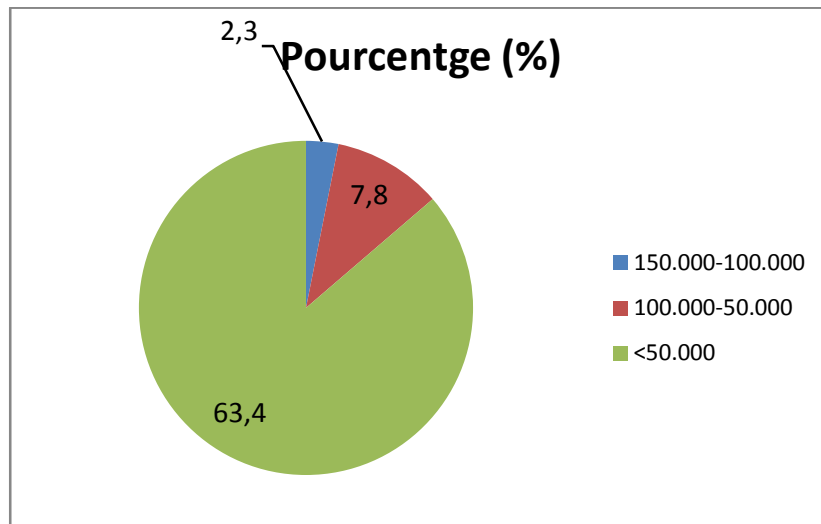


Fig 10 : Fréquence du syndrome hémorragique en fonction de la profondeur de la thrombopénie.

2. Mortalité :

Parmi les 350 patients thrombopéniques, 210 patients, soit 60% des cas ont bien évolués, et 140 patients sont décédés, soit un taux de mortalité chez ces patients de 40%.

Le délai moyen de décès était de 7 jours avec des extrêmes allant du 3 au 25^{ème} jour d'hospitalisation. Ce délai était plus court chez les patients avec état de choc septique ou en cas de syndrome hémorragique grave.

Parmi les 400 patients non thrombopéniques, 335 patients ont bien évolués et 65 patients sont décédés, soit un taux de mortalité de 16,25% (fig 11).

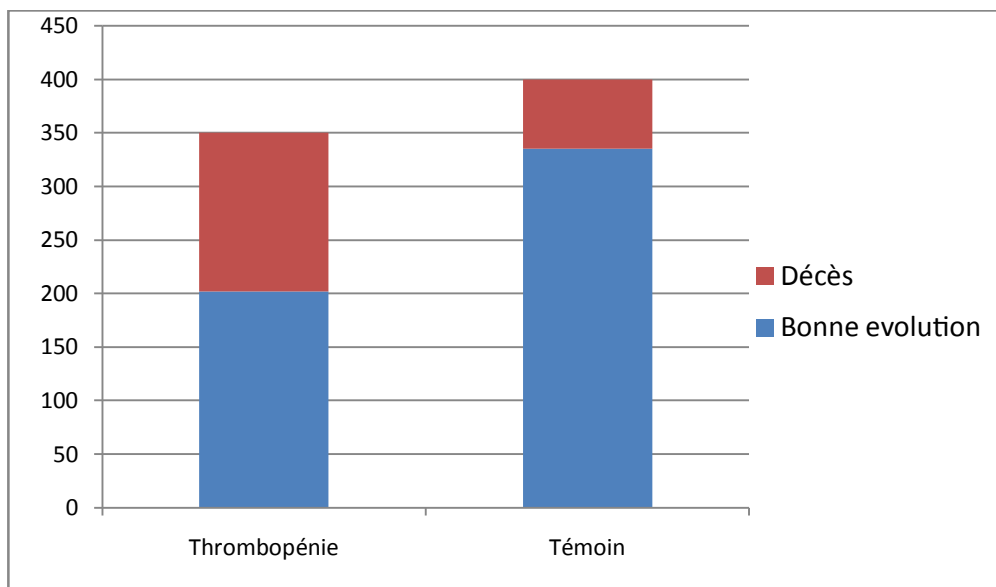


Fig 11 : L'évolution des patients en fonction de la présence ou non de la thrombopénie.

Le taux de mortalité était plus élevé chez les patients ayant une cinétique de baisse plus importante. Ainsi, plus la chute du taux de plaquettes est persistante dans le temps et le pourcentage de baisse est supérieur à 30%, plus la survie des patients devient faible. Ce qui démontré par le modèle de survie de kaplan–Meir (fig 12).

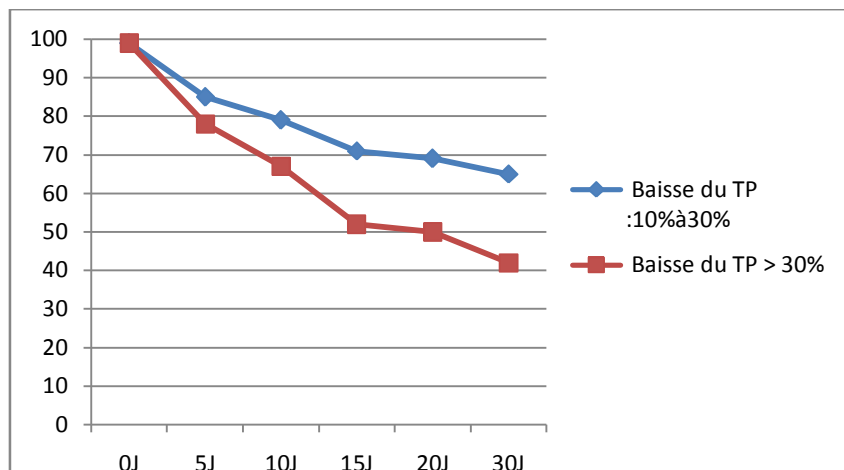


Fig 12 : La survie en fonction de la cinétique de la thrombopénie selon le model de Kaplan–Meir.

3. Principaux causes de mortalité :

Le choc septique reste la principale cause de décès chez nos patients thrombopéniques, suivi du choc hémorragique dans 10,7% des cas (tab VII).

Tableau VII Principaux causes de décès

Cause de décès	Nombre de patients	%
Choc septique	105	75
Choc hémorragique	15	10,7
SDRA	7	5
Cirrhose hépatique	6	4,28
Insuffisance rénale terminale	6	4,28
Choc cardiogénique	1	0,7

Discussion

I– Rappel physiopathologique [10,11,12]:

Les plaquettes sanguines sont des éléments indispensables à l'hémostase et leur déficit quantitatif ou qualitatif peut entraîner des désordres hémorragiques ou des phénomènes thrombotiques. La connaissance du mécanisme de leur formation ainsi que leur divers constituants permet de comprendre leur implication dans les diverses étapes de l'hémostase.

1. Rappel sur la plaquettogenèse :

Les plaquettes sanguines proviennent de la fragmentation du cytoplasme du mégacaryocyte (cellules géantes à noyau polyploïde localisées dans la moelle osseuse produisant 2000 à 5000 plaquettes).

Au fur et à mesure que le mégacaryocyte croît, son contenu en acide désoxyribonucléique se multiplie en l'absence de division cellulaire; les membranes de démarcation contenue dans le cytoplasme de ces mégacaryocytes vont délimiter les futures plaquettes et les microtubules vont se réorienter de façon à donner la forme définitive discoïde de la plaquette.

La maturation cellulaire des plaquettes s'effectue en huit jours environ grâce à une cytokine nommée « la thrombopoïétine »; elles seront ensuite libérées dans la circulation sanguine au nombre de 150.000 à 450.000 par millimètre cube grâce à des modifications

morphologiques spectaculaires avec formation de longues extensions appelées « proplaquettes ».

Ce processus est régulé à la fois sur le plan cellulaire par la thrombopoïétine et d'autres facteurs de croissance que sur le plan expression des gènes spécifiques de la lignée mégacaryocytaire par des facteurs de transcription.

Chaque plaquette a une durée de vie de 7 à 10 jours. Elles seront éliminées par les macrophages du système réticulo-histiocytaire de la rate principalement et du foie et de la moelle osseuse secondairement.

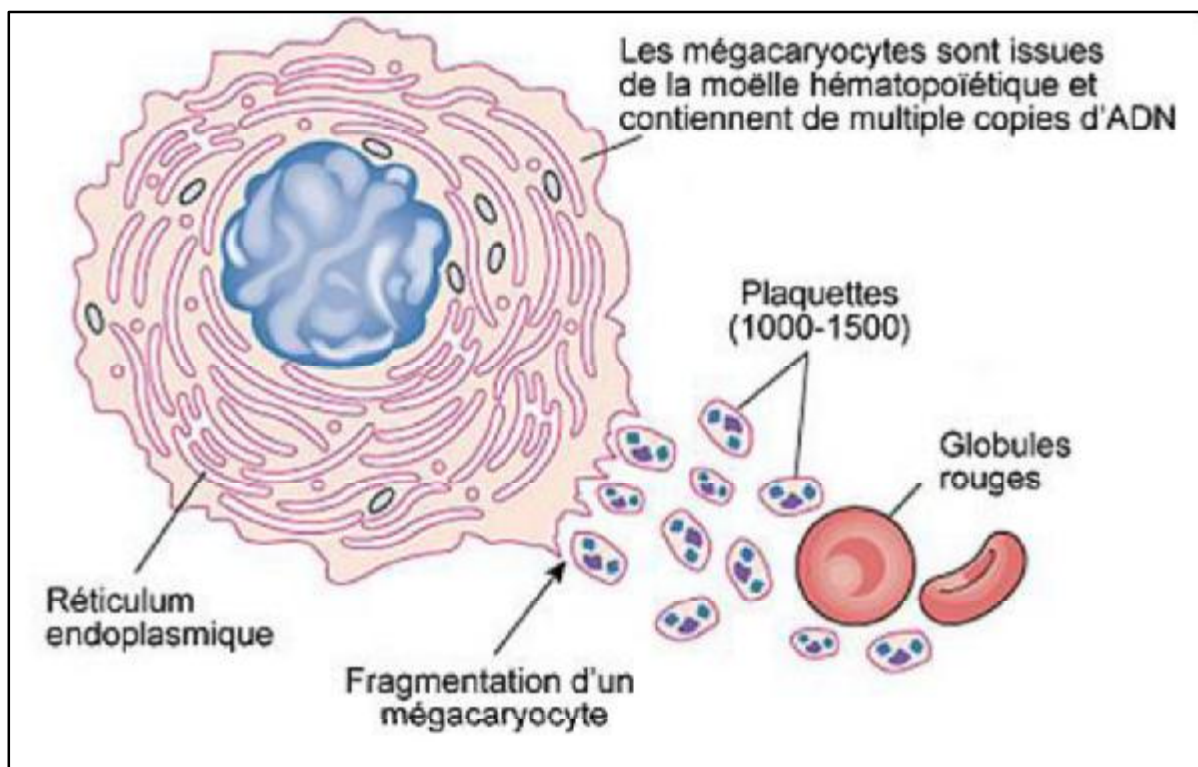


Fig 13 : Illustration d'une thrombopoïèse normale.

2. Rappel sur la plaquette et ses fonctions :

Les plaquettes sanguines sont des cellules anucléées qui contiennent et sécrètent une grande variété de facteurs solubles, permettant à la plaquette d'assurer son rôle majeur dans l'hémostase primaire et aussi dans l'inflammation. Récemment plusieurs études se sont intéressées à ce rôle des plaquettes sanguines comme cellules de l'immunité innée à composante inflammatoire et ont permis d'argumenter sur le rôle présumée de sentinelle des plaquettes.

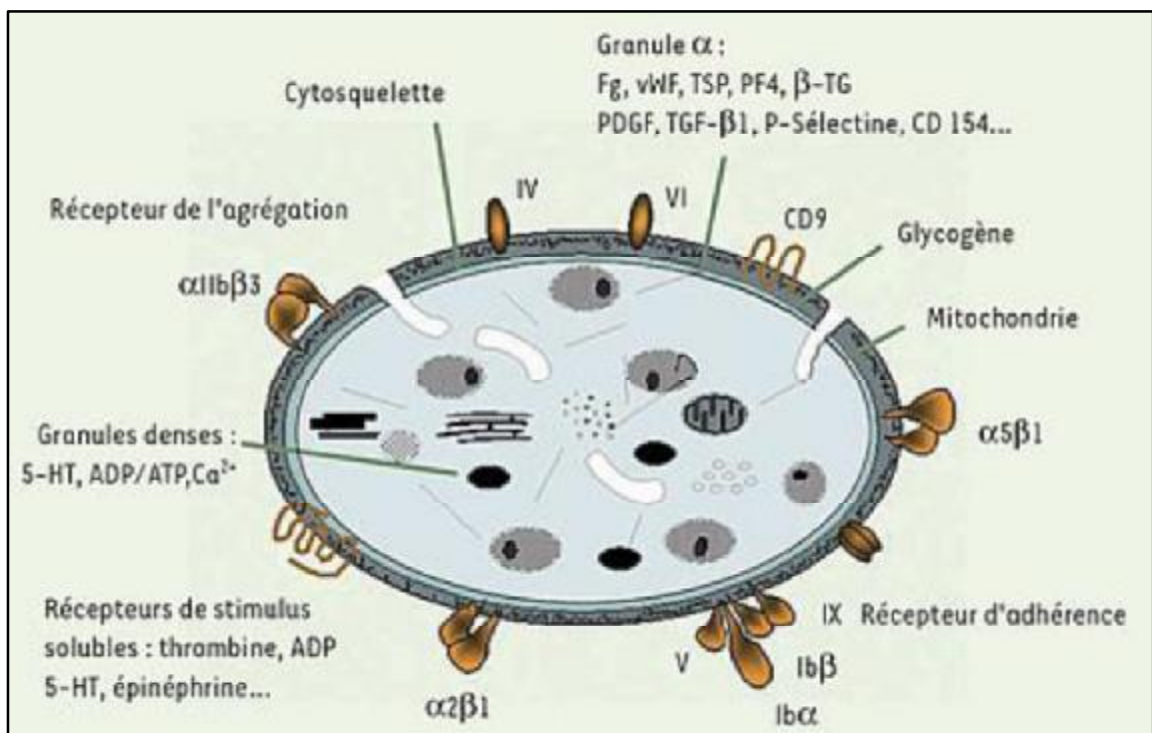


Fig 14 : Schéma d'une plaquette.

2-1 Composition des plaquettes :

Une plaquette se compose de :

- Une membrane comme une membrane classique mais elle est particulièrement riche en acide arachidonique comme phospholipide membranaire, qui sera libéré lors de l'activation, ce dernier jouant un rôle majeur dans la réaction inflammatoire; cette membrane est dotée également d'un système permettant l'étalement des plaquettes et l'émission de pseudopodes lors de l'activation de celles-ci; enfin il convient de rappeler que les glycoprotéines; principales protéines de la membrane plaquettaire ancrées à cette dernière sont responsables de l'adhésion, l'activation d'autres plaquettes et surtout de l'agrégation plaquettaire.
- Un cytosquelette qui maintient la structure discoïde au repos et intervient dans les modifications de forme de la plaquette observée lors de l'exercice de ses fonctions.
- Des granules qui lors de l'activation plaquettaire, déversent leur contenu à l'extérieur:
 - Principal réservoir de protéines jouant un rôle important dans la coagulation, l'inflammation et la cicatrisation.
 - On distingue parmi ces protéines ceux qui sont synthétisées au niveau du mégacaryocyte (β

thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire, VWF) et ceux qui sont incorporées dans les granules mais pas synthétisées (fibrinogène = 10% du poids de la plaquette, thrombospondine et de faibles quantités de presque toutes les protéines plasmatiques).

- Il existe également plusieurs facteurs ayant un rôle
- dans la régulation de croissance des mégacaryocytes ou d'autres cellules (PDGF, TGF β).

δ ou **denses**: contenant du calcium, de la sérotonine, L'ATP et l'ADP favorisant la stabilisation de l'agrégation plaquettaire et le recrutement des plaquettes circulantes

Δ : faits d'enzymes très divers ayant un rôle dans l'initiation de la lyse des thrombus.

- Les récepteurs : Parmi les nombreux récepteurs qu'elles expriment à leur surface, les plaquettes expriment les «Toll-Like Receptor» (TLR), récepteurs clés de l'interaction entre l'immunité innée et adaptative. En réponse à un stimulus infectieux, comme le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries Gram-négative, ligand naturel du TLR4, ou des peptides issus d'une partie de la protéine d'enveloppe du VIH (gp41), les plaquettes vont s'activer de manière différentielle. L'activation plaquettaire est variable en fonction de leur activation par à un stimulus hémostatique

(exemple: la thrombine) ou infectieux (exemple: le LPS); le panel de cytokines/chimiokines libéré dans le surnageant plaquettaire semble en fait finement régulé. Afin d'approfondir l'étude de cette régulation, on a démontré, dans un premier temps, la présence intra-plaquettaire de la majorité des protéines composant les voies de signalisation du TLR4 eucaryote. On a ensuite démontré que ces voies pouvaient être modulées. L'engagement du TLR4 plaquettaire par deux types biochimiques de LPS (smooth *vs.* rough) entraîne un relargage différentiel des facteurs solubles immunomodulateurs dans le surnageant de culture; ce surnageant génère une activation différentielle des cellules cibles, comme les cellules mononuclées du sang circulant.

2-2. Fonction des plaquettes :

a. Hémostase primaire :

Processus mettant en jeu les divers composants de la plaquette allant de l'interaction paroi vasculaire lésé-plaquette (l'activation plaquettaire) à la constitution d'un thrombus passant par les étapes suivantes : activation, adhésion puis agrégation plaquettaire.

Lors d'une brèche, les plaquettes vont adhérer au sous endothélium exposé en liant des constituants de la matrice comme le collagène et le FW. Sur cette surface, les plaquettes vont s'activer en:

- passant d'une forme discoïde à ronde avec émission de filopodes suite au remaniement de leur cytosquelette.
- produisant du TXA2 à partir de lipides membranaires.
- sécrétant le contenu de leurs granules, notamment de l'ADP, ce
- qui va permettre l'amplification de l'activation et le recrutement des plaquettes avoisinantes.

L'ensemble de ces évènements concourt à l'activation des intégrines plaquettaires, particulièrement l'intégrine $\alpha IIb\beta 3$, nécessaire à l'adhésion stable, l'étalement et l'agrégation des plaquettes permettant la formation d'un clou hémostatique. Par ailleurs, les plaquettes activées exposent une surface procoagulante aboutissant à la formation de thrombine, qui va aboutir à la production d'un réseau de fibrine consolidant le clou plaquettaire.

L'ensemble est schématisé dans la figure suivante :

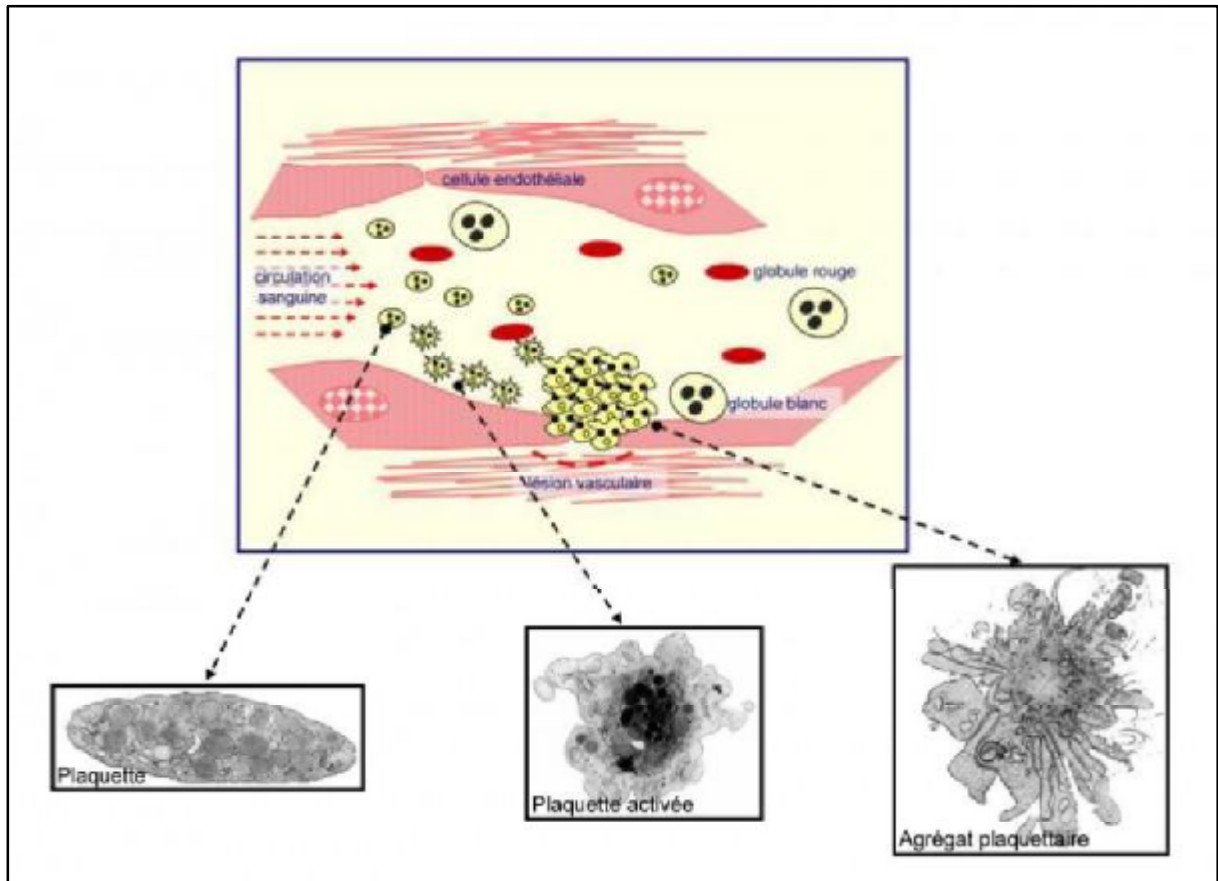


Fig 15 : Activation de la plaquette.

b. Coagulation plasmatique :

La redistribution en surface des phospholipides anioniques (les glycoprotéines) de la partie interne de la membrane plaquettaire sert de base à l'activation de facteurs de coagulation (Va et Xa) ce qui débute la génération de thrombine.

c. Fibrinolyse:

Fonction beaucoup plus en rapport avec les cellules endothéliales que les plaquettes.

d. Inflammation:

Les plaquettes sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire et majorent cette réaction inflammatoire par la sécrétion de facteurs de perméabilité vasculaire, par leur aptitude à promouvoir le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) et par la synthèse des prostaglandines. La réponse inflammatoire plaquettaire est régulée en fonction du stimulus. Les plaquettes collaborent aussi aux phénomènes de réparation par la production de substances qui vont dans ce sens.

e. Autres fonctions :

- Immunologique : Les plaquettes ont à leur surface un récepteur pour les IgE et peuvent ainsi être activées par les complexes Ag /Ac ou des auto-anticorps générant ainsi une activation intense de la coagulation (comme avec les anticorps anti-facteur 4 plaquettaire dans la TIIH ou les anticorps anti-facteur 4 plaquettaire).
- Métastase des cancers : Les plaquettes forment des microthrombi grâce à l'adhésion aux cellules malignes, favorisant à la fois leur immobilisation et leur adhésion aux tissus (principe du processus métastatique). La thrombine (puissant activateur des plaquettes), générée par les cellules

tumorales joue également un rôle important dans l'amplification de ce processus.

- Action sur la paroi vasculaire : Les plaquettes sécrètent le PDGF, stimulant de la prolifération des fibres musculaires lisses. Certaines données expérimentales suggèrent que les plaquettes joueraient un rôle dans l'athérome.

3.Rappel sur les mécanismes physiopathologiques de la thrombopénie :

On distingue des thrombopénies d'origine centrale ou périphériques :

3- 1. Périphérique +++ :

La plus fréquente en réanimation, elle est caractérisée par un raccourcissement de la durée de vie des plaquettes, s'accompagne d'une stimulation réactionnelle de la mégacaryopoïèse médullaire objectivée par une augmentation du nombre, de la taille et de la rapidité de maturation des mégacaryocytes sur le frottis médullaire. Ainsi, on peut avoir une :

Hyperdestruction, le plus souvent d'origine immunologique due à la fixation d'immunoglobulines sur les plaquettes du malade. Il peut s'agir d'auto-anticorps se fixant par le fragment Fab de l'immunoglobuline et dirigés vers un antigène spécifique de la membrane plaquettaire particulièrement la GpIIb/IIIa; ou de complexes

immuns se fixant sur les plaquettes par le fragment Fc de l'immunoglobuline. Ces plaquettes recouvertes par les immunoglobulines sont phagocytées par les macrophages.

Hyperconsommation qui est due à une activation plaquettaire ou à un déclenchement anormal de la coagulation; la thrombopénie y est souvent associée à des anomalies de la coagulation plasmatique.

3-2.Centrale:

Par diminution de la production plaquettaire par réduction du pool des mégacaryocytes d'origine soit toxique ou non toxique, soit par une mégacryopoeise inefficace.

Une classification fondée sur des critères physiopathologiques est représentée dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Principaux mécanismes de la thrombopénie

Origine Périphérique	
Mécanisme : hyperdestruction	Etiologies
<p>Immunologique :</p> <p>Thrombopénies périphériques de cause auto-immune</p> <p>Thrombopénies de cause allo-immune</p> <p>Thrombopénie médicamenteuse</p> <p>Thrombopénies infectieuses</p> <p>Non immunologique</p>	<p>Purpura thrombopénique auto-immun.</p> <p>Thrombopénies auto-immunes dans le cadre d'autres maladies auto immunes.</p> <p>Purpura thrombocytopénique néonatal par allo-immunisation fœto-maternelle.</p> <p>Purpura post transfusionnel.</p> <p>Médicaments</p> <p>Bactérie, virus, parasite</p> <p>CIVD</p> <p>Syndrome d'activation macrophagique</p> <p>Micro angiopathies thrombotiques</p> <p>-PTT</p> <p>-SHU</p> <p>-HELLP syndrome</p> <p>Techniques de réanimation (CEC, sonde de Swan-Ganz, hémodiafiltration continue)</p> <p>Brûlure étendue</p>
Mécanisme : trouble de	Etiologies

répartition	
Séquestration	Hypersplénisme (splénomégalie)
Dilution	Pertes sanguines importante Transfusion, remplissage massif
Origine Centrale	Etiologies
	<p>Thrombopénies centrales constitutionnelles (rares).</p> <p>Thrombopénies acquises :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémopathie maligne • Aplasie médullaire: <ul style="list-style-type: none"> - Idiopathique - Secondaire : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chimiothérapie, éthanol, radiothérapie, immunosuppresseurs. ▪ Myélodysplasie ▪ Myélofibrose ▪ Infections des mégacaryocytes: rougeole, oreillons, EBV, CMV, parvovirus B19 ▪ Envahissement de la moelle par des cellules métastatiques ▪ Carence aiguë en folates. ▪ Intoxication alcoolique aiguë.
Fausse thrombopénie	Agglutination in vitro en présence d'EDTA

II- Epidémiologie :

1. Incidence:

L'incidence de la thrombopénie en réanimation varie entre 13 et 44,1% selon les études [8,9,10]. L'incidence de la thrombopénie avec un taux de plaquettes inférieur à $100000/\text{mm}^3$ est de 20 à 25%. Dans notre étude l'incidence était de 47%. Cette disparité de l'incidence selon les études peut être expliqué par:

Le type de la population étudiée: chirurgicale, médicale, médico-chirurgicale, obstétricale ou pédiatrique. Ainsi, la thrombopénie est plus fréquente en réanimation chirurgicale et traumatologique [10-14].

Les critères d'inclusion de l'étude : Les patients thrombopéniques à l'admission ayant été inclus ou pas, les patients ayant séjournés plus de 24h ou 48H ou plus.

Le seuil diagnostique : quelques auteurs utilisent le seuil de $100.000/\text{mm}^3$, mais la plupart utilisent le seuil classique de $150.000/\text{mm}^3$ pour distinguer les deux groupes.

Dans notre étude, on a pris comme seuil, un taux plaquettaire inférieur à $150.000/\text{mm}^3$. La thrombopénie est considérée comme légère, modérée, sévère et profonde pour un taux de plaquettes respectif de 150000, 100000, 50000 et 20000/ mm^3 . Ainsi, dans notre étude 67 de nos patients, soit 9% des cas ont présentés une

thrombopénie sévère et 18 patients, soit 5% des cas ont présentés une thrombopénie profonde.

Tableau IX : Incidence de la thrombopénie en réanimation

Auteur	Type de l'étude	Population	Effectif	Incidence (%)
Stéphan.F (1999)	Rétrospective	Chirurgicale	351	35
Vanderscheueren (2000)	Prospective	Médicale	329	35
Alaoui (2000)	Rétrospective	Médico-chirurgicale	343	37,6
Strauss (2002)	Prospective	Médicale	243	60 ,7
Crowther (2005)	Prospective	Médico-chirurgicale	261	46
Aissaoui (2006)	Prospective	Chirurgicale	112	37
Vandjick (2010)	Rétrospective	Médicale	155	43,3
Hemim.A (2011)	Prospective	Chirurgicale	130	38
Lim.SY (2012)	Prospective	Médicale	186	37,1
Notre étude	Rétrospective	Médico-chirurgicale	350	47

2. Données démographiques :

c- Répartition selon l'âge:

L'âge moyen de nos patients est relativement jeune (48 ans), mais l'âge ne constitue pas un facteur de risque pour le développement d'une thrombopénie.

Tableau X : répartition selon l'âge

Etude	Age moyen (année)
Aissaoui (2006)	50,1
Lim.SY (2012)	65,5
Notre étude	48

d- Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, on constate une prédominance du sexe masculin, avec 60% des cas. La même chose a été rapportée dans l'étude de Aissaoui. Y et de Lim.

Tableau XI : répartition selon le sexe

Etude	Sexe masculin (%)
Aissaoui (2006)	60
Lim.SY (2012)	62,4
Notre étude	60

3. Evaluation de la sévérité :

Toutes les études ont montré que les patients thrombopéniques ont un score de sévérité plus important par rapport aux patients non thrombopénique. Ce qui démontre bien, que la thrombopénie est un facteur indépendant de gravité et de morbi-mortalité en milieu de réanimation [11].

Tableau XII : Répartition des patients selon la sévérité de la maladie

Etude	SOFA		IGS II		SAPS 3	
	Avec thrombopénie	Sans	Avec thrombopénie	Sans	Avec thrombopénie	Sans
Aissaoui (2006)			30,5	21,3		
Lim.SY (2012)	5	3			47,6	43,5
Notre étude	2	1	21,4	15		

III- Etiologies :

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 [12].

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 [13].

Le sepsis reste la principale cause de thrombopénie en réanimation, le plus souvent associé à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [14].

1 – Causes périphériques:

1-1 Sepsis :

Le sepsis est un facteur de risque important de thrombopénie en réanimation. Il y a une corrélation entre l'importance de la thrombopénie et la gravité du sepsis.

Les principaux mécanismes sont la baisse de la production, la destruction ou la séquestration des plaquettes au niveau de la rate. Mais lors du sepsis, les mécanismes périphériques sont très largement prépondérants, rendant l'appréciation de la richesse médullaire en

mégacaryocytes inutile dans la pratique quotidienne au lit du patient. Les trois principaux mécanismes sont la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les mécanismes immunologiques et le syndrome d'activation macrophagique (SAM). Dans 40% des cas, plusieurs mécanismes coexistent [15,16,17].

d- La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

La CIVD est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation. 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. D'une façon générale, les manifestations hémorragiques sont considérées comme peu fréquentes (hématomes aux points de ponction, épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives ou rétiniennes). Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée. La présence d'une CIVD est un facteur de risque de mortalité dans plusieurs études cliniques.

Déclenchée par une activation anormale de la synthèse du facteur tissulaire, une CIVD est retrouvée chez 10 à plus de 60% des patients septiques. Aussi bien les infections à Gram positifs ou à Gram négatifs peuvent engendrer ce syndrome.

L'élévation des D-dimères est le meilleur témoin indirect de la formation excessive de thrombine; le purpura, un saignement diffus et la baisse du nombre de plaquettes sont les témoins de la consommation excessive de ces dernières ; un syndrome hémorragique, une baisse du taux de prothrombine et de la concentration plasmatique du fibrinogène sont des témoins de la consommation excessive de facteurs de la coagulation.

Les deux principaux scores clinico-biologiques utilisés sont le score de la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) et le score de l'international Society for Thrombosis and hemostasis (ISTH). Pour le score de JAAM, on parle de CIVD lorsque lqu'il est supérieur ou égal à 5 [18].

XIII : Score de JAAM pour le diagnostic de la CIVD

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

Tableau XIV : score diagnostique de la CIVD décompensée selon
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>Si non : ne pas 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 ≥ 5 : compatible avec une CIVD décompensée, répéter ce score quotidiennement</p> <p>Si < 5 : évocateur (sans affirmation) d'une CIVD compensée : à répéter dans les 24-48h</p>	

e- Thrombopénie immune :

Le sepsis engendre une réponse immunitaire qui entraîne une fixation spécifique et non spécifique d'anticorps anti-plaquettes. Des anticorps de type IgG associés aux plaquettes (PAIgG) ont été décrits il y a trentaine d'années et sont mis en évidence chez 30 à 40% des patients septiques thrombopéniques. Chez ces patients, ces anticorps associés aux plaquettes peuvent se fixer sur les produits bactériens fixés à la surface des plaquettes, sur une surface plaquettaire altérée, ou encore se lier à des immuns complexes circulants. Chez un tiers des patients, ces PAIgG sont des autoanticorps dirigés contre les glycoprotéines IIb-IIIc ou Ib-IX. D'autres auteurs ont également rapporté la présence d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines Lib IX au cours d'endocardites à *Staphylococcus aureus* ou *cardiobacterium hominis*. La présence de tels anticorps a été mise en évidence aussi bien dans les infections à cocci Gram positifs qu'à bacilles Gram négatifs. L'altération

de la surface plaquettaire représente le principal mécanisme de formation des ces autoanticorps [19,20].

f- Syndrome d'activation macrophagique (SAM):

Le syndrome d'activation macrophagique ou syndrome hémophagocytaire se caractérise par une prolifération non néoplasique et une activation anormale des macrophages à l'origine d'une phagocytose des éléments figurés du sang, en particulier au niveau médullaire. Selon l'intensité du phénomène, la traduction clinico-biologique peut aller de la simple thrombopénie jusqu'à une pancytopenie profonde. La physiopathologie du SAM n'est que partiellement établie. Une dysrégulation immunitaire est à l'origine de l'activation inappropriée des macrophages, principaux acteurs du SAM. Les différents travaux mettent aussi l'accent sur le rôle des cytokines. Les 2 cytokines prépondérantes sont l'IFN- γ et le TNF- α qui agissent en synergie sur l'activation des macrophages. Les taux sanguins d'IFN et de TNF sont assez bien corrélés à la sévérité clinique du SAM et à la mortalité.

Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques. La fièvre est présente de façon constante et une splénomégalie et/ou hépatomégalie sont retrouvées une fois sur deux. Cependant dans un contexte de réanimation, l'examen clinique est assez peu contributif, et ce sont donc

les perturbations biologiques qui pourront contribuer au diagnostic. Une thrombopénie est retrouvée dans plus de 90% des cas en moyenne. Si une pancytopenie est souvent rapportée chez les patients immunodéprimés, celle-ci est inhabituelle chez le patient de réanimation. D'autres manifestations biologiques sont fréquemment décrites :

- Elévation des transaminases et/ou de la bilirubinémie.
- Hyperferritinémie.
- Elévation des lactico-déshydrogénases (LDH).
- Hypertriglycéridémie.
- Troubles de la coagulation dans deux tiers des cas.
- CIVD, elle constitue un facteur de mauvais pronostic.
- Le saignement est rare mais il est de mauvais pronostic.
- PAIgG dans 40% des cas.

Chez les patients septiques de réanimation, le SAM apparaît plus comme un marqueur supplémentaire de gravité que comme un facteur de surmortalité. Ainsi, plus de la moitié des patients va corriger sa thrombopénie en 5 jours en moyenne [21,22].

1-2 .Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

La CIVD peut être une complication de plusieurs pathologies, à savoir, le sepsis, les traumatismes, le cancer et les pathologies

obstétricales [14,15,16]. La formation de thrombus microvasculaires entraîne une altération de la microcirculation et par conséquent une défaillance multiviscérale.

La CIVD augmente le risque de saignement surtout périopératoire. En réanimation, elle est responsable de la thrombopénie dans 25% des cas [14].

1-3 .Les thrombopénies médicamenteuses :

Les médicaments peuvent induire une thrombopénie soit par :

- Suppression de l'hématopoïèse, pouvant conduire à une pancytopénie, dans ce cas la thrombopénie est d'origine centrale. Les molécules de la chimiothérapie et de l'immunothérapie sont les plus incriminées.
- Inhibition préférentielle de la mégacaryocytopoïèse.
- Accélération de la destruction des plaquettes le plus

souvent par mécanisme immunologique.

1-4-3 Les principaux mécanismes :

Les mécanismes de survenue peuvent être d'ordre immunologique ou non-immunologique.

Les formes les plus fréquentes sont les formes immunes liées à un anticorps et dans ces conditions là, la chute plaquettaire survient une à deux semaines après le début du traitement.

On distingue 6 mécanismes immunologiques :

- a- Les anticorps induits par un haptène, le type en est les antibiotiques de type pénicilline ou céphalosporine. La macromolécule se fixe sur la plaquette et l'anticorps reconnaît le complexe. Ce mécanisme est le plus fréquemment rencontré pour les anémies hémolytiques médicamenteuses.
- b- Les thrombopénies de type quinine-Quinidine : le mode d'action est assez différent, il semble que pour ce type de thrombopénie induite par la quinine, la Quinidine, la rifampicine, la ranitidine, soient impliquées des immunoglobulines naturelles préexistantes, ayant relativement une faible affinité pour les glycoprotéines de membrane plaquettaire. Si les molécules médicamenteuses en question se fixent sur les glycoprotéines, elles induisent un changement conformationnel de la séquence variable de l'immunoglobuline de telle façon qu'elles la rendent beaucoup plus affine pour l'antigène membranaire plaquettaire induisant la liaison de l'anticorps en présence de la molécule aux plaquettes. La grande majorité de ces anticorps se lie aux glycoprotéines GPIIb/IIIa ou GPIb/IX.

- c- Les thrombopénies induites par les séquences RGD mimétiques :
La séquence RGD est une séquence assez universelle de liaison protéique et en particulier elle est impliquée dans la liaison du fibrinogène aux glycoprotéines de membrane plaquettaire du groupe GPIIb/IIIa. Les deux molécules responsables sont le tirofiban et l'éptifibatide. La séquence peptidique entraîne une modification conformationnelle de GPIIb/IIIa qui la rend affine pour des anticorps naturels.
- d- Les thrombopénies induites par l'abciximab : l'abciximab est un anticorps monoclonal de souris secondairement humanisé qui reconnaît spécifiquement, une boucle peptidique du domaine bêta A de la GP IIIa. Les anticorps pathologiques reconnaissent les plaquettes normales ayant lié l'abciximab.
- e- Les molécules responsables du développement d'auto-anticorps : ces molécules sont la procainamide, la pénicillamine, le sulfaméthoxazole, la L-dopa et surtout les sels d'or. Le mode d'action n'est pas totalement élucidé.
- f- La thrombopénie liée à l'héparine : la forme la plus fréquente est due à des anticorps formés contre le complexe héparine/PF4.

1-5 Critères d'imputabilité des molécules

impliquées dans les thrombopénies immunitaires :

Critère 1 : le traitement avec la molécule suspecte précède l'apparition de la thrombopénie.

Critère 2 : récupération complète et stable de la thrombopénie après arrêt de la molécule suspecte.

Critère 3 : les autres causes ont été exclues.

Critère 4 : une réexposition à la molécule suspecte induit une récurrence de la thrombopénie.

Lorsque les critères 1, 2, 3 et 4 sont réunis l'imputabilité est définitive avec un niveau d'évidence 1.

Lorsque les critères 1, 2, 3 mais pas le 4 sont réunis l'imputabilité est probable avec un niveau d'évidence 2.

Lorsque seul le critère 1 est présent l'imputabilité est possible.

Lorsque le critère 1 n'est pas présent l'imputabilité est très peu probable.

**Tableau XV : différents mécanismes des thrombopénies
médicamenteuses**

Mécanisme	Conséquences cliniques	Molécules
Anticorps induits par un haptène	Hémorragie	Pénicilline, céphalosporine
Complexe médicament-glycoprotéine (quinine type)	Hémorragie	Quinine, quinidine, AINS, sulfamides
Ligand-site de liaison	Hémorragie	Eptifibatide, tirofiban
Médicament-anticorps spécifique	Hémorragie	Abciximab
Auto-anticorps	Hémorragie	Selsd'or, procainamide
Complexe immun	Thrombose	HNF, HBPM

Tableau XVI. Principaux médicaments incriminés dans la survenue d'une thrombopénie :

	Responsabilité certaine	Responsabilité probable
Anti-infectieux	Quinine Rifampicine Triméthoprimé-sulfaméthoxazole Amphotéricine B Vancomycine Acide nalidixique Éthambutol Isoniazide Céfalotine Pipéracilline Oxacilline	Fluconazole Ampicilline Tétracycline
Médicaments à visée cardio-vasculaire	Méthyl-dopa Digoxine Oxprénolol Amiodarone Hydrochlorothiazide Amrinone Diazoxide	Procainamide Captopril Furosémide
Analgésiques Anti-inflammatoires	Paracétamol Acide acétylsalicylique	

	Ibuprofène	
Psychotropes	Lithium	Carbamazépine
Antiépileptiques	Diazépam	Phénytoïne
	Halopéridol	

Tableau XVII : Répartition des médicaments induisant la thrombopénie selon le mécanisme.

Thrombopénie centrale	Thrombopénie périphérique
Chimiothérapie antinéoplasique	Quinine
Colchicine	Quinidine
Dérivés du benzène	Digitaliques
Thiazidiques	Sulfamides
Radiothérapie	HNF et HBPM
Antiviraux	Sels d'or
	Dépakine
	Alpha méthyl Dopa

1-6 Thrombopénies induites par l'héparine (TIH):

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie grave, secondaire à la production d'anticorps dirigés contre le complexe héparine-facteur-4-plaquettaire (PF4) et compliquant environ 2% des traitements par héparine non fractionnée (HNF) et plus rarement les traitements par héparine de bas poids moléculaire (HBPM)[23].

C'est un syndrome clinico-biologique induit par des anticorps, souvent d'isotype IgG, qui reconnaissent dans la plupart des cas le facteur 4 plaquettaire (PF4) 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.

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 mononucléés des plaquettes sensibilisées par les anticorps.

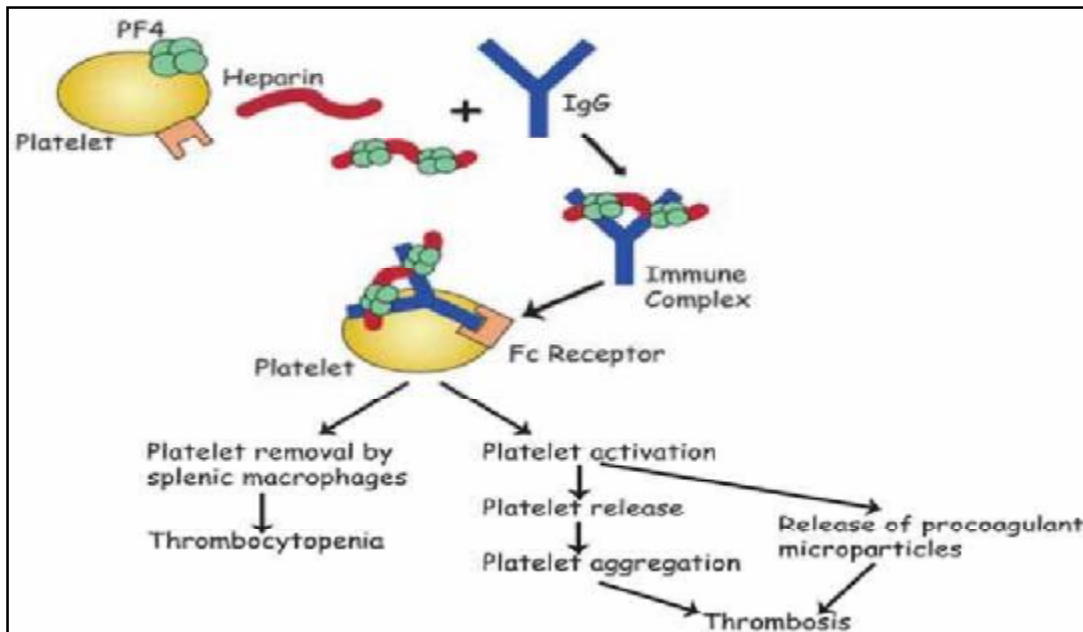


Fig 16 : mécanisme de la production d'une TIH

On distingue deux types de thrombopénie :

1-6-1 La thrombopénie de type I :

Considérée comme bénigne, d'origine non immune, de début précoce (classiquement avant le cinquième jour de traitement). Elle se traduit par une diminution de moins de 20% de la numération plaquettaire. Toujours modérée, asymptomatique et bénigne, elle se corrige spontanément malgré la poursuite du traitement. L'interaction directe des plaquettes avec l'héparine augmenterait la liaison du fibrinogène et faciliterait leur élimination par la rate. En fait, passant souvent inaperçue, sa fréquence et son mécanisme physiopathogénique restent mal connus.

1-6-2 La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

1-5-2-1 Mécanisme :

La thrombopénie induite par l'héparine ou thrombopénie de type II d'origine immune, est le plus souvent liée à des anticorps de type IgG dirigés contre le facteur 4 plaquettaire (F4P) modifié par l'héparine. Elle est d'apparition plus tardive, entre le 5^{ème} et le 15^{ème} jour après le début du traitement (1^{er} jour du traitement = j0). Dans un premier temps, les phénomènes inflammatoires et/ou l'activation plaquettaire associés au contexte médical ou chirurgical accroissent la libération de F4P et favorisent la formation de complexes héparine/F4P. L'héparine richement sulfatée et chargée négativement s'enroule autour du facteur 4 plaquettaire d'un anneau équatorial chargé positivement et constitué de résidus Lysine et Arginine. Cette association naturelle de l'héparine et de son inhibiteur physiologique modifie la conformation du F4P exprimant alors des nouveaux épitopes à sa surface. Deux sites particuliers subissent ainsi des changements : le site 1 (Proline 37) et le site 2 (Asp 7-Gln9-Pro34). Ces complexes de grande taille sont antigéniques et induisent la synthèse d'anticorps qui forment des complexes immuns et entraînent une activation plaquettaire directe par interaction du fragment Fc des immunoglobulines IgG avec les récepteurs FcγRII membranaires (CD32). Les autres isotypes IgA ou IgM

peuvent activer directement d'autres cellules du compartiment vasculaire (lymphocytes, monocytes, neutrophiles, endothélium) mais aussi indirectement les plaquettes, après fixation du complément par exemple. La TIH est ainsi, associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire, pouvant aboutir à une hypercoagulabilité majeure intravasculaire généralisée. La conjonction de ces phénomènes cellulaires et plasmatiques est responsable des thromboses et de la thrombopénie.

Dans quelques cas rares, les TIH peuvent être liées à d'autres mécanismes. Ainsi, certains patients développent des anticorps anti-F4P/héparine de type IgA et/ou IgM, dont la pathogénicité semble aussi sévère que celle des IgG. D'autres présentent des anticorps dirigés contre des chimiokines différentes, comme le neutrophil-activating peptide (NAP-2) ou l'interleukine-8 (IL-8). La grande hétérogénéité des anticorps générés et ces profils immunologiques « atypiques » pourraient expliquer en partie les discordances existant entre certains tableaux cliniques indiscutables de TIH et la négativité de la recherche des anticorps classiques.

1-5-2-2 Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque de TIH sont (tab XVIII) [24]:

- La durée de l'héparinothérapie.
- Le type d'héparine (HNF > HBPM ou fondaparinux).
- Population concernée : la chirurgie cardiaque et orthopédique sont à haut risque par rapport à l'obstétrique et à la pathologie médicale.
- Sévérité du traumatisme.
- Sexe, les femmes ont 3 fois plus de risque par rapport aux hommes.

Tableau XVIII : Incidence du TIH en fonction de la population et de type d'héparine.

Patients	Incidence (%)
Postopératoire	
HNF à dose prophylactique	1-5
HNF à dose curative	1-5
HNF en flushs	0,1-1
HBPM à dose prophylactique ou curative	0,1-1
Chirurgie cardiaque	1-3

Pathologie médicale	
Cancer	1
HNF à dose prophylactique ou curative	0,1-1
HBPM à dose prophylactique ou curative	0,6
Réanimation	0,4
HNF en flushs	< 0,1
Obstétrique	< 0,1

1-5-2-3 Le diagnostic positif :

Le diagnostic de TIH est clinico-biologique, elle se manifeste par une thrombopénie et des complications thromboemboliques artérielles et veineuses.

La caractéristique révélatrice essentielle de la TIH est une diminution brutale de la numération plaquettaire, de plus de 40 à 50% de sa valeur initiale et souvent sévère, inférieure à 100 G/L, voire proche de 20 G/L.

Quelle que soit l'héparinothérapie (HNF ou HBPM), il faut réaliser une numération plaquettaire (NP) de base à l'initiation ou dans les 24 premières heures du traitement, et tout patient exposé à de l'HNF dans les 3 derniers mois doit probablement avoir deux NP : une à

l'initiation de l'héparinothérapie (HNF, HBPM) et la seconde le lendemain. En réanimation, il faut un contrôle bihebdomadaire de la NP durant les 3 premières semaines de l'héparinothérapie.

La TIH est surtout, paradoxalement, associée à des thromboses artérielles et/ou veineuses. En cas de chute relative de la NP de plus de 50% par rapport à sa valeur préthérapeutique, le risque de thrombose est multiplié par 6 à 12. Véritable état d'hypercoagulabilité acquise d'origine immune, la TIH est associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et toutes les cellules de l'endothélium vasculaire. La thrombopénie résulte de l'activation cellulaire induite par la réaction immune en présence d'héparine et de la génération de microparticules procoagulantes issues des cellules de tout le compartiment vasculaire. Cet état d'hypercoagulabilité acquise persiste même après l'interruption de l'héparinothérapie.

L'incidence des événements thrombotiques est de 5 à 10% par jour durant la première semaine, pour atteindre plus de 50% en valeur cumulée à un mois.

Le contexte clinique influence le risque de survenue de complications thrombotiques :

- Les accidents thromboemboliques veineux surviennent surtout en contexte chirurgical postopératoire.
- Les accidents artériels sont plus fréquents chez les patients souffrant d'athérosclérose symptomatique ou d'antécédents cardio-vasculaires.
- Les dispositifs intravasculaires de type stent, cathéter, filtre ou valve cardiaque favorisent la formation de thrombus et sont des sites privilégiés à explorer dès la suspicion de TIH. Ainsi, d'une manière générale, toute lésion endovasculaire préexistante, notamment, les ponctions artérielles avec montée de sonde, constitue un facteur de risque focal de thrombose [25,26].

Le «score 4T» de Warkentin permet d'évaluer le degré de suspicion de TIH avant la réalisation des tests biologiques. La probabilité est considérée (tab XIX) [27,28] :

- Elevée pour un score entre 6 et 8.
- Intermédiaire pour un score entre 4 et 5.
- Faible pour un score entre 0 et 3.

Tableau XIX : Score de probabilité clinique de TIH établi selon la règle des « 4T » de Warkentin.

Thrombopénie	>50% ou nadir \geq 20 G/L	2
	↓30-50% ou nadir 10-19 G/L	1
	↓<30% ou nadir <10G/L	0
« Timing » de la thrombopénie	J5-j10 ou \leq j1 + exposition \leq 30j	2
	>j10 ou \leq j1 + exposition 31-100j	1
	ou timing incertain (NFS manquante) mais compatible	0
	<j4 sans exposition<100j	0
Thrombose ou signe clinique	Nouvelle thrombose documentée, nécrose cutanée ou réaction systémique aigue après bolus IV d'HNF.	2
	Extension ou récurrence de thrombose ou thrombose suspectée non documentée ou plaques érythémateuses au point d'injection.	1
	Aucune.	0
Autre cause de thrombopénie	Aucune évidente	2
	Possible	1
	définie	0

La confirmation diagnostique est obtenue grâce à deux types de tests :

- les tests fonctionnels tels que les tests d'activation plaquettaire qui montrent la présence dans le plasma d'anticorps IgG activant les plaquettes et provoquant l'agrégation. On les réalise avec des plaquettes de volontaires sains en suspension dans le plasma du patient, à la recherche d'une agrégation. La sensibilité est de 90 % et la spécificité de 80 %. D'autres méthodes existent comme le test de la sérotonine marquée, celui-ci permettant d'obtenir une sensibilité et spécificité proche de 95 %.
- Les tests immunoenzymatiques de type ELISA. Ils permettent de mettre en évidence et de quantifier les anticorps anti complexe héparine-F4P avec une sensibilité de 95 %. Mais, même si ces tests sont de réalisation simples en comparaison avec les précédents, leur spécificité n'est pas bonne car les anticorps anti héparine-F4P peuvent apparaître en dehors de TIH (lors d'une circulation extra corporelle par exemple).

1-5-2-4 Complications :

a)- Thromboses veineuses :

Les manifestations thrombotiques les plus fréquentes sont des complications thromboemboliques veineuses, habituellement distinctes de la thrombose ayant motivé la prescription d'héparine.

Il peut s'agir de thromboses veineuses profondes proximales des membres inférieurs (50%), d'embolies pulmonaires, souvent graves et étendues (25%), de thromboses des veines mésentériques ou portes, de la veine cave, des sinus veineux cérébraux, des membres supérieurs, surtout en cas d'implantation d'un cathéter veineux central (5% des cas). La localisation multifocale, à distance du foyer initial ou l'extension de la thrombose sous héparinothérapie efficace sont particulièrement évocatrices. Des phlébites bleues ont été décrites.

L'embolie pulmonaire décrite dans près de 40% des cas est la principale cause de mortalité en cas de TIH. Souvent asymptomatique au début, elle doit être recherchée systématiquement en cas de forte probabilité clinique de TIH et surtout en cas d'antécédents vasculaires. L'atteinte thrombotique neurologique est aussi un facteur d'évolution péjorative, avec un risque de mortalité multiplié par 4.

Une gangrène veineuse des membres avec nécrose des extrémités peut venir compliquer une thrombose veineuse. Il n'y a pas d'occlusion des artères de grand calibre et les pouls distaux restent perçus : ce sont les veines de grand ou moyen calibre et les veinules qui sont obstruées. Cette complication dramatique est le plus souvent observée au cours de TIH lorsqu'un anticoagulant oral est prescrit pour une thrombose symptomatique sans être associé à un traitement antithrombotique de substitution efficace. En effet, l'anticoagulant oral induit rapidement une baisse sévère des taux de protéine C, dont la demi-vie est courte, générant un déséquilibre important de la balance hémostatique et une hypercoagulabilité relative liée aux facteurs procoagulants à la durée de vie plus longue tel que la prothrombine [25,29,30,31].

b)- Thromboses artérielles:

Des accidents artériels ont été observés dans la plupart des territoires vasculaires : aorte abdominale et/ou branches, artères iliaques, mésentériques, rénales, cérébrales et même coronaires [31]. La thrombose murale postérieure de l'aorte viscérale, à fort potentiel emboligène, ou celle des cavités droites est une cause majeure de mortalité au cours des TIH. Il a aussi été rapporté des infarctus du myocarde (IDM) ou des accidents ischémiques cérébraux.

Les territoires impliqués au cours des TIH ne sont pas répartis de façon aléatoire : membres inférieurs > artères cérébrales > artères coronaires, soit un ordre inverse de celui de l'athérosclérose. Des récurrences après embolectomie endovasculaire de type Fogarty sont rapportées avec parfois des microembolisations génératrices d'ischémie sévère avec nécrose. Il s'agit typiquement d'un thrombus blanc, riche en plaquettes et en fibrine : on parle ainsi de « syndrome du caillot blanc » lors des vérifications anatomopathologiques [25]. La constitution peropératoire d'un thrombus blanc est également évocatrice de TIH.

Des lésions cutanées diverses aux points d'injection de l'héparine (érythème induré, urticaire localisée ou diffuse, exanthème diffus) peuvent révéler une TIH [30], ainsi que des plaques érythémateuses ou prurigineuses et des lésions nécrotiques, parfois même sans thrombopénie associée et à distance des points d'injection. Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes avec œdème de Quincke sont rapportées [30]. Certains patients ont un livedo en rapport avec une microangiopathie et des thromboses microvasculaires du derme.

c)– Nécrose bilatérale des surrénales:

L'infarctus hémorragique uni ou bilatéral des surrénales est une complication insolite décrite au cours des TIH. Elle doit être suspectée

en cas de douleurs abdominales associées à un collapsus par hypovolémie avec hyponatrémie, fuite hydrosodée, effondrement des résistances vasculaires systémiques et mauvaise réponse au traitement adrénérgique. La thrombose des veines surrenaliennes est favorisée par l'état prothrombotique et aboutit à la nécrose hémorragique des glandes [32]. Cette complication est aussi décrite au cours du syndrome malin des antiphospholipides et de la coagulation intravasculaire disséminée.

d)- Thromboses ex vivo sur prothèses ou lors d'épuration extrarénale:

Des thromboses ex vivo de circuit extracorporel, aux conséquences parfois dramatiques en chirurgie cardiaque ou en hémodialyse, ainsi que des thromboses de prothèses vasculaires ou cardiaques, sont rapportées lors des TIH. En hémodialyse, l'occlusion par thrombose de la fistule artério-veineuse native ou du pontage prothétique a été rapportée, même en l'absence de réaction systémique de type anaphylactoïde en début de séance ou de thrombopénie patente [33].

e)- Thromboses tardives :

Des accidents thrombotiques à distance de toute héparinothérapie ont été rapportés chez des patients exposés à

l'héparine pendant une courte période. Les taux élevés d'anticorps produits chez ces patients exposés à l'héparine seraient responsables d'une activation endothéliale avec génération accrue de thrombine. Donc il faut penser à l'éventualité d'une TIH chez tout patient récemment exposé à l'héparine (moins de 30 jours) et qui présente dans le mois suivant un épisode thrombotique inopiné et/ou un nombre de plaquettes diminué [34].

f)– Symptômes non spécifiques:

Certaines réactions systémiques aux injections d'héparine témoignent du caractère multifocal de l'atteinte microcirculatoire par les thrombi plaquettaires: fièvre, détresse respiratoire (pseudo-embolie pulmonaire), douleurs abdominales, amnésie globale transitoire (amnésie aigue antérograde), flush, hypertension, tachycardie, céphalées, troubles digestifs. Ils apparaissent dans les 5 à 30 minutes qui suivent l'injection d'héparine par bolus intraveineux. Ce sont des signes d'alarme qui invitent à rechercher une TIH [31,34]. Une diminution brutale et concomitante de la numération plaquettaire est rapportée. En fait, tout signe clinique insolite survenant dans les minutes suivant un bolus d'héparine doit faire suspecter une TIH.

1-5 Thrombopénie de dilution :

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 cyclo-oxygénase

plaquettaire augmentant ainsi la génération de thrombine A2).

1-6 Les micro-angiopathies thrombotiques (MAT) :

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant différentes pathologies distinctes caractérisées par l'association [27]:

- Une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin.
- Une thrombopénie périphérique de consommation et
- De défaillances d'organes 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 (Fig 17).

Parmi ces pathologies, on distingue :

- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), forme
- particulièrement grave pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale.
- Syndrome hémolytique et urémique (SHU), où l'atteinte
- rénale est prédominante.
- HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low Platelet count).

1-6-1 Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT):

Le purpura thrombotique thrombocytopénique est une urgence diagnostique et thérapeutique. Il nécessite la réalisation des échanges plasmatiques sans délai, devant la constatation d'une anémie hémolytique mécanique associée à une thrombopénie.

Sur le plan physiopathologique, le PTT est caractérisé par un déficit héréditaire ou acquis en une enzyme plasmatique : ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats). En effet, l'ADAMTS-13 est une enzyme du groupe des métalloprotéases, dont le rôle est le clivage des mégamultimères de facteur willebrand (vWF). Le vWF est une glycoprotéine multimérique, indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous endothélium et à leur agrégation après survenue d'une brèche vasculaire. Les plus grandes multimères de vWF possèdent la plus forte capacité d'adhésion. L'ADAMTS-13 clive les multimères et régule ainsi l'activité pro adhésive. Lors du développement d'un PTT, il existe un facteur déclenchant le plus souvent infectieux responsable de libération au sein du plasma de substances procoagulantes. Celles-ci vont interagir avec les multimères de vWF et être responsables de la formation de microthrombi au sein de la microcirculation à l'origine de l'ischémie multiviscérale. Le déficit en ADAMTS-13 peut être expliqué par deux mécanismes : l'un héréditaire (5 à 10% des cas) lié à des

mutations du gène d'ADAMTS-13 et qui se superpose globalement aux rares formes pédiatriques, l'autre acquis (90 à 95% des cas) lié à des autoanticorps anti-ADAMTS-13 et qui correspond aux formes de l'adulte.

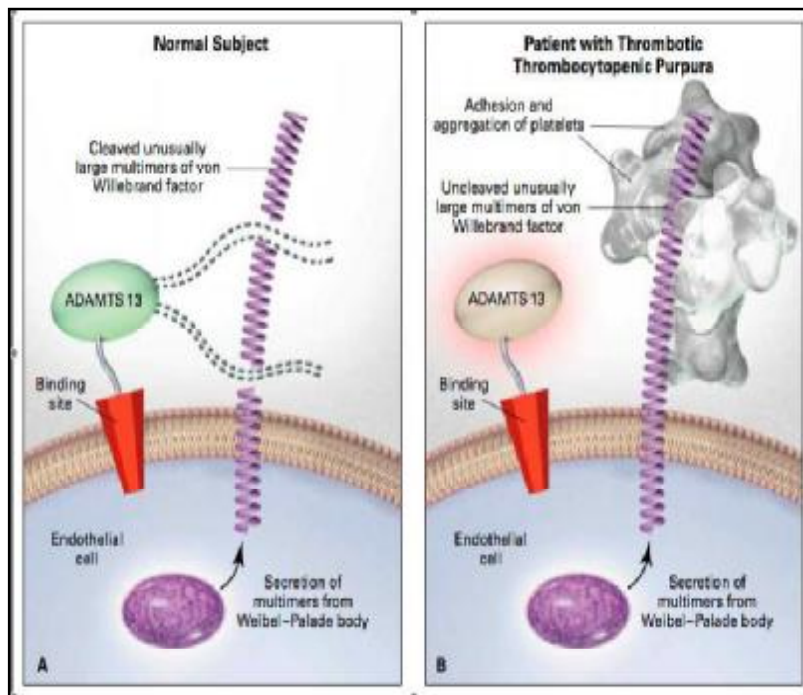


Fig 17 : physiopathologie de la micro angiopathie thrombotique

Ce syndrome associe :

- Une anémie hémolytique mécanique : profonde et régénérative.
- Une schizocytose 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/mm³).

La prise en charge consiste en la réalisation d'échanges plasmatiques + /- une corticothérapie et des immunosuppresseurs. La transfusion plaquettaire doit être évitée (peut être responsable d'une aggravation clinique).

1-6-2 Syndrome hémolytique et urémique (SHU) :

Le syndrome hémolytique et urémique est un syndrome touchant principalement le rein, entraînant une hypertension artérielle (HTA) et une insuffisance rénale aiguë (IRA). Sa pathogénie comprend une lésion/activation de l'endothélium, essentiellement au niveau rénal, induite par des entérotoxines ou shigatoxines bactériennes. Le SHU typique est la première cause d'IRA du nourrisson et de l'enfant, mais peut aussi être observé chez l'adulte, à tout âge. L'anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes, la thrombopénie sans coagulation intravasculaire disséminée et l'insuffisance rénale sont caractéristiques. Dans les SHU typiques, une diarrhée prodromique, volontiers sanglante, est observée, en rapport avec une infection par une entérobactérie pathogène, souvent le *Escherichia coli* O157:H7.

Le SHU typique post-infectieux doit être distingué du SHU atypique lié à des anomalies génétiques des facteurs de régulation de la voie alterne du complément ou des SHU médicamenteux.

Le traitement du SHU est essentiellement symptomatique, il comprend une réhydratation et une épuration extra-rénale. Le pronostic s'est amélioré, avec une survie des malades de plus de 85% à un an. L'insuffisance rénale chronique séquellaire peut être observée dans 10 à 20 % des cas.

1-8-3 HELLP Syndrome :

Le HELLP syndrome est l'association d'une hémolyse, d'une cytolyse et d'une thrombopénie. Le tableau clinique associe une hypertension artérielle et une protéinurie apparaissant après la 20ème semaine de grossesse, une hyper-réflexivité, des troubles visuels, une douleur épigastrique. Sur le plan biologique, on trouve des transaminases élevées, une thrombopénie et une hémolyse, qui doivent faire suspecter une prééclampsie. 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).

Tableau XX : Données cliniques et biologiques des différents syndromes de la microangiopathie 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
Nausées, vomissements	40 %	Fréquents	Fréquents
Douleur abdominale	60-80 %	Fréquente	Fréquente
Atteinte cérébrale	40-60 %	60-70 %	
Thrombopénie	> 20 G/l	≤ 20 G/l	> 20 G/l
Hémolyse	50-100 %	100 %	100 %
Anémie	< 50 %	100 %	100 %
CIVD	< 20 %	Rare	Rare
Hypoglycémie	Non	Non	Non
Insuffisance rénale	50 %	30 %	100 %
Hyperbilirubinémie	50-60 %	100 %	
Élévation des Transaminases	100 %	Modérée	Modérée

1-9 Purpura post transfusionnel :

Il s'agit d'une cause rare de thrombopénie, liée à l'allo-immunisation lors de la transfusion de culots globulaires. Elle survient dans les deux à quatorze jours post transfusion, et est liée à une sensibilisation aux antigènes HPA (une allo immunisation liée à la présence d'Anti HPA-1a).

L'allo-immunisation contre les antigènes plaquettaires peut survenir pendant la grossesse, après transfusion ou après transplantation. 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 des plaquettes du receveur.

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.

L'examen retrouve des manifestations hémorragiques allant du purpura jusqu'à l'hématurie. La thrombopénie est le plus souvent profonde en dessous de $15000 \text{ mm}^3/\text{L}$.

Le traitement de choix est l'immuno-modulation par l'administration d'immunoglobulines intraveineuses à une dose de 2g/kg associé ou non à une corticothérapie. Une 2^{ème} possibilité est de dépléter le patient de ses anticorps par plasmaphérèse ou échange plasmatique. Chez les patients de réanimation, l'utilisation fréquente d'héparine fait que l'on évoque beaucoup plus facilement un diagnostic de thrombopénie à l'héparine qu'un diagnostic de purpura post transfusionnel.

1-8 Thrombopénie par interaction avec les surfaces vasculaires altérées ou étrangères :

1-8-1 Thrombopénies au cours de l'assistance circulatoire :

L'assistance circulatoire revêt deux aspects en réanimation médicale : d'une part, L'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygénation) a pour objectif de suppléer des poumons défaillants, au cours notamment d'un syndrome de détresse respiratoire aigu à l'origine d'une hypoxémie réfractaire. Elle permet de faire circuler le sang dans un oxygénateur mis en circuit veino-veineux. D'autre part, l'ECLS (ExtraCorporeal Life Support) a pour objectif la prise en charge complète de la fonction cardiaque. Elle est faite en artério-veineux et nécessite aussi l'interposition d'un oxygénateur, en raison du shunt droit-gauche qu'elle nécessite. De nombreux matériels sont disponibles pour

l'assistance circulatoire :

- Contre-pulsion diastolique par ballonnet intra-aortique.
- Circulation extracorporelle (CEC) conventionnelle par stérnotomie.
- Ventricules pneumatiques ou prothèse orthotopique.
- Circulation extracorporelle périphérique.

La CEC est à l'origine d'une activation, d'une dysfonction et d'une réduction du nombre de plaquettes. Plusieurs mécanismes concourent à la survenue au cours d'une assistance circulatoire de ces anomalies plaquettaires :

- Activation et consommation des plaquettes sur les surfaces de CEC : l'activation plaquettaire (adhésion, sécrétion et agrégation) fait suite à l'activation de la coagulation générant de la thrombine au contact avec le circuit de CEC, par le système de contact de l'hémostase (chaîne déclenchée par l'activation du facteur XII). L'activation de la plaquette entraîne une réorganisation de ses phospholipides membranaires, une augmentation d'expression des glycoprotéines à sa surface (dont le GPIIb-IIIa et le récepteur au fibrinogène), une stimulation de la libération de ses médiateurs, une activation de son adhésion. Les surfaces du circuit absorbent à des degrés

divers les protéines plasmatiques créant un environnement fortement prothrombotique.

- Formation de micro-agrégats circulants de plaquettes : les plaquettes activées forment des micro-agrégats qui peuvent adhérer aux cellules endothéliales, dans les zones de circulation à basse pression (avec séquestration dans certains organes comme le foie, la rate et le poumon) ou être éliminés par le système réticulo-endothélial, contribuant à l'apparition d'une thrombopénie.
- Apparition de thrombopathies : les thrombopathies acquises en CEC sont multifactorielles (structurelles et fonctionnelles) et contribuent à accroître le risque de saignement. Plusieurs études montrent une altération au cours de CEC des fonctions plaquettaires (réduction de l'aggrégabilité et de la force contractile contribuant à la rétraction du caillot), une réduction de l'expression à leur surface de certaines protéines (glycoprotéines membranaires, P-selectines, récepteurs à la thrombine et au facteur Von Willebrand) et une déplétion, de leur contenu en granules alpha, à l'origine de l'augmentation du temps de saignement.
- Activation des plaquettes suite aux phénomènes inflammatoires : l'activation initiale de la coagulation provoque

une activation des lignées leucocytaires et notamment des polynucléaires neutrophiles, entraînent la libération de microparticules portant le facteur tissulaire et contribuant alors à l'activation en cercle vicieux de la coagulation des plaquettes.

- Mécanismes complémentaires : c'est le cas des saignements au cours de la pose chirurgicale, de l'hémodilution et de la consommation périphérique des plaquettes au cours d'un sepsis éventuel.

1-8-2 Utilisation chronique des membranes de dialyse:

Les circuits d'épuration extracorporelle (hémodialyse et hémofiltration) sont également des CEC 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.

1-8-3 Mise en place de cathéters:

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.

C'est une thrombopénie qui est peu sévère et rare depuis l'utilisation vaste des cathéters héparinés.

1-9 Les thrombopénies auto immunes :

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. 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'autoanticorps 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 mononucléés, en particulier spléniques et peuvent participer à un défaut de production médullaire. Il peut être isolé ou compliquer l'évolution d'un lupus, d'une hémopathie lymphoïde ou d'une infection virale aigue ou chronique, en particulier par le VIH.

Il reste un diagnostic d'élimination et aucun test diagnostique spécifique n'est disponible. Le diagnostic repose sur les éléments suivants :

- 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, est positive dans 60% des cas en utilisant des tests immunochimiques d'immunocapture.

Le traitement est essentiellement basé sur les résultats d'études non contrôlées. La prednisone et les immunoglobulines intraveineuses sont les traitements de première ligne. La splénectomie reste le traitement de référence chez les patients atteints de PTI chronique. De nouvelles voies thérapeutiques et en particulier le rituximab et les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont en cours de développement avec des résultats très prometteurs. La mortalité par hémorragie est inférieure à 3%.

3- Les thrombopénies centrales:

Elles se caractérisent par une moelle pauvre en mégacaryocytes et par une atteinte fréquente des autres lignées hématopoïétiques. 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. Il ne faut cependant pas méconnaître les causes bénignes rapidement réversibles telles qu'une carence aiguë en folates ou une intoxication alcoolique aiguë. Les thrombopénies centrales constitutionnelles sont plus rares [6].

Au total, les principales causes de thrombopénie en réanimation sont le sepsis, la CIVD, la thrombopénie induite par les médicaments, les hémorragies massives, et plus rarement la thrombopénie immune, la thrombopénie induite par l'héparine et la microangiopathie thrombotique [14].

Tableau XXI : incidence des thrombopénies en réanimation en fonction de la cause

Cause	Incidence (%)
Sepsis	52
CIVD	25
Thrombopénie induite par médicaments	10
Saignement massif	8
Thrombopénie immune	3
TIH	1
Microangiopathie thrombotique	1

La découverte d'une thrombopénie en réanimation impose une démarche diagnostique spécifique. Si la profondeur de la thrombopénie est en elle-même peu spécifique d'une étiologie, c'est le contexte clinique qui permet souvent d'orienter le diagnostic étiologique. Selon l'orientation médicale ou chirurgicale des unités de réanimation, le sepsis et les pertes sanguines importantes (polytraumatisme, hémorragie per et postopératoire) représentent les situations cliniques les plus fréquemment associées. La démarche diagnostique devant une thrombopénie en réanimation comporte les étapes suivantes et doit nécessairement s'intégrer dans le contexte clinique :

- Eliminer les fausses thrombopénies.
- Apprécier le contexte clinique et le type de pathologie associée.
- Rechercher les manifestations hémorragiques et thrombotiques.
- Identifier le mécanisme central ou périphérique.

Dans une étude cohorte, prospective, 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 (béta-lactamines, carbapénèmes, céphalosporines, quinolones bêtabloquants, antiplaquettaires), TIH dans 2,9% des cas. La cause était indéterminée dans 10,1% des cas.

Dans notre étude, vu le caractère rétrospective, c'est difficile de déduire avec exactitude, les causes de la thrombopénie. Les causes les plus probables dans notre étude sont le sepsis, le saignement et la leptospirose. Les principaux facteurs associés sont le sepsis, le saignement et le monitoring invasif. Pour l'origine médicamenteuse les patients étaient sous plusieurs médicaments susceptibles de provoquer une thrombopénie (héparine, bêta-lactamines, quinolones, amiodarone, IPP..).

Les thrombopénies en rapport avec une insuffisance médullaire (aplasie médullaire, hémopathie, métastase médullaire) avec la chimiothérapie myélotoxique ont été exclus dans notre étude.

IV. Prise en charge thérapeutique:

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 un traitement transfusionnel en tenant compte de ses potentiels effets secondaires.

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

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 [27].

La décision de traiter la thrombopénie doit intégrer :

- 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.

1. Principes généraux :

1.1.Principes de transfusion plaquettaire :

La nécessité de transfusion plaquettaire doit être argumentée par l'évaluation du risque hémorragique. Ce risque hémorragique est évalué au cas par cas, en fonction des antécédents du patient (HTA, anticoagulation...), d'une dysfonction plaquettaire associée (néphropathie, antiagrégants...) et de la nécessité éventuelle d'une procédure invasive. Les principaux facteurs de risques sont les suivants :

- Existence et intensité d'un syndrome hémorragique spontané ou provoqué par un traumatisme mineur.
- Antécédents hémorragiques ou transfusionnels lors d'interventions chirurgicales minimales ou de gestes invasifs.
- Pathologie de l'hémostase associée notamment en cas de CIVD.
- Altérations des fonctions plaquettaires induites par des médicaments ou des pathologies associées : hémopathies, pathologies rénales.
- Hypothermie.
- Anémie.
- Hypersplénisme.
- Etat de choc persistant.
- Infection.
- Hypertension artérielle.

Le risque hémorragique est défini selon l'échelle suivante :

Tableau XXII : Evaluation du risque hémorragique.

Grade 0	Absence d'hémorragies.
Grade 1	Hémorragies mineures (pétéchies, ecchymose, purpura, saignement des muqueuses, hémorragie rétinienne sans altération de la vue).
Grade 2	Perte sanguine patente, sans nécessité de transfusion globulaire (méléna, hématomèse, hémoptysie).
Grade 3	Perte sanguine patente nécessitant une transfusion de globules rouges.
Grade 4	Perte sanguine présentant une morbidité importante (hémorragie rétinienne avec altération de la vue, hémorragie cérébro-méningée, ou hémorragie provoquant le décès du patient).

Les concentrés de plaquettes sont considérés comme indispensables pour le support transfusionnel de toutes les thrombopénies centrales.

Deux types de concentrés plaquettaires sont préparés :

- Mélange de concentrés de plaquettes standards (MCPS) : à partir de dons de sang total. Ils sont préparés à partir de la couche leucoplaquettaire séparée des globules rouges et du plasma après une centrifugation forte. Ils sont un mélange généralement issu de 4 à 8 dons. Ils sont déleucocytés et le taux résiduel de leucocytes est inférieur à 10^6 .
- Culots plaquettaires d'aphérèse (CPA): à partir d'un donneur unique. Ils permettent de diminuer le risque d'allo-immunisation anti érythrocytaire, dont l'incidence est de 0,29‰ par rapport à 0,86‰ pour les MCPS. Le CPA rend possible le choix de plaquettes HLA compatibles, provenant

d'un donneur phénotypés, en cas d'immunisation anti-HLA chez le receveur.

Par contre, le TRALI, les réactions fébriles non hémolytiques, les allergies, les transfusions inefficaces, les surcharges, les accidents retardés et les accidents d'origine inconnue ont une incidence au moins deux fois supérieure pour les CPA que pour les MCPS [35].

Les MCPS pourraient être utilisés en réanimation en première intention [36].

La transfusion de plaquettes ABO et RH1 compatibles est recommandée, pour prévenir les épisodes transfusionnels plaquettaires inefficaces. L'incompatibilité mineure reste le second choix, avant l'incompatibilité majeure, qui débouche sur une réduction de l'efficacité immédiate de la transfusion. Les définitions sont rapportées dans le tableau XXIII.

Tableau XXIII : différents types d'incompatibilité

Compatibilité totale	Groupes ABO identiques
Incompatibilité mineure	Patient A ou B recevant des plaquettes O
Incompatibilité majeure	Patient O recevant des plaquettes A ou B

Chez un receveur RH1 négatif de sexe féminin en âge de procréer et sans immunosuppression profonde, lorsque la transfusion de plaquettes RH1 positif est inévitable, la prévention de l'immunisation anti-D dans les 72 heures de 100 µg d'immunoglobulines anti-D doit être effectuée.

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.

La demi-vie des plaquettes transfusées est de 3 à 6 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. Une thrombopénie est dite réfractaire lorsque le rendement après transfusion est inférieur à 20% au décours d'au moins 2 épisodes transfusionnels successifs [238]. Il n'est pas nécessaire de toujours calculer le rendement transfusionnel plaquettaire. Néanmoins, en fonction du tableau clinique des défaillances d'organes et du risque hémorragique, un contrôle du taux sanguin de plaquettes dans l'heure suivant la fin d'une transfusion semble utile. L'évaluation de l'efficacité de la transfusion plaquettaire peut être plus précise par le calcul du rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) ou le corrected count increment (CCI) :

RTP (%) =

$$\frac{[\text{taux plaquettes après T} - \text{taux plaquettes avant T}(10^9/\text{L})] \times \text{VS(L)} \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées}(10^{11})}$$

Corrected count increment : CCI (plaquettes/ μL) =

$$\frac{[\text{taux de plaquettes après T} - \text{taux de plaquettes avant T}(10^9/\text{L})] \times \text{SC}(\text{m}^2)}{\text{Nombre de plaquettes transfusées}(10^{11})}$$

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 [38].

En cas de d'infection fongique, la transfusion de plaquettes doit être réalisée le plus à distance possible (au moins 2 heures) de la perfusion d'Amphotéricine B.

On distingue deux types de transfusion plaquettaire, la transfusion prophylactique pour prévenir la survenue d'hémorragie chez un patient à risque et la transfusion curative pour corriger une hémorragie patente.

1-2. Transfusion plaquettaire prophylactique :

Toute transfusion prophylactique est contre indiquée en cas de purpura post-transfusionnel, purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou une TIH de type II, risquant d'aggraver alors la symptomatologie thrombotique (tab XXIV). En plus, il est probablement recommandé de ne pas transfuser des plaquettes en prophylaxie en cas de CIVD [38]. Les thrombopénies périphériques relèvent du traitement spécifique de la maladie causale puisque les plaquettes transfusées seront détruites comme les plaquettes autologues, sauf en cas de saignement engageant le pronostic vital.

Tableau XXIV : Contre indications de la transfusion prophylactique en réanimation [43]

Purpura post-transfusionnel (PPT).
Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).
Syndrome hémolytique et urémique (SHU).
Syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAPL).
Thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II).
Coagulation intravasculaire disséminée (accord faible).

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.

Le risque hémorragique d'une thrombopénie ne doit pas être défini par le seul taux-seuil brut de plaquettes mais par une numération plaquettaire inférieure à 50 G/L doit être évalué en fonction de la situation clinique et de facteurs pouvant influencer le reste de l'hémostase primaire ou secondaire.

Le seuil de transfusion prophylactique en réanimation selon les recommandations de la SRLF (2011) sont [38,43]:

- La transfusion plaquettaire prophylactique ne doit pas être systématique tant que la numération plaquettaire est supérieure à 20 G/L lors d'une thrombopénie centrale ou périphérique (accord fort).
- Il faut probablement effectuer des transfusions plaquettares prophylactiques en cas de thrombopénie centrale inférieure à 20 G/L (accord faible).
- Il faut probablement transfuser des plaquettes quand la numération plaquettaire est inférieure ou égale à 50 G/L dans les situations suivantes (accord faible) :
 - Sepsis sévère, avec risque hémorragique sévère ou utilisation d'anticoagulant
 - Procédure invasive
 - Contexte pré-ou post-chirurgical.
- Il faut probablement transfuser des plaquettes quand la numération plaquettaire est inférieure ou égale à 100 G/L (accord faible) :
 - Après une chirurgie intéressant le système nerveux central (SNC), le foie, l'œil et les gros vaisseaux.
 - Chez le polytraumatisé.

Les doses recommandées sont 0,5 à 0,7 x 10¹¹ pour 7 ou 10 kg de poids chez l'adulte et pour 5 kg chez l'enfant.

Tableau XXV : Seuil de transfusion prophylactique en réanimation [43]

Seuil (G/L)	Indications	Type d'accord (recommandations de SRLF 2011)
< 10	Transfusion systématique	Accord fort
≤ 20	Thrombopénie centrale	Accord faible
> 20	Pas de transfusion	Accord fort
≤ 50	-Sepsis sévère avec risque hémorragique sévère ou utilisation d'anticoagulants. -Procédures invasives. -Contexte pré ou post-chirurgical.	Accord faible
≤ 100	-Chirurgie : SNC, foie, œil, gros vaisseaux. -polytraumatisé	Accord faible

1-3 .Transfusion plaquettaire curative [38]:

En cas d'hémorragie sévère, il est recommandé de faire des transfusions plaquettaires quand la numération plaquettaire est inférieure ou égale à 50 G/L (accord fort).

En cas d'hémorragie aigue, il faut probablement transfuser des plaquettes quand la numération plaquettaire est inférieure ou égale à 100 G/L (accord faible).

2. Gestion du traitement antiagrégants et anticoagulants chez les patients thrombopéniques en réanimation [43]:

Le bien-fondé des traitements antiagrégants, anticoagulants curatifs ou anticoagulants préventifs chez le patient thrombopénique de réanimation doit mettre en balance d'une part le risque hémorragique (intensité de la thrombopénie, thrombopathie associée) et d'autre part le risque d'accident thromboembolique (accord fort).

Il faut probablement prescrire systématiquement une prophylaxie antithrombotique par HNF ou HBPM chez tout patient adulte admis en réanimation sauf en cas de numération plaquettaire inférieure à 30 G/L ou en cas de risque hémorragique majeur (accord fort).

En cas de nécessité d'arrêt de traitement antiagrégant plaquettaire chez un patient de réanimation, il faut une durée d'interruption de celui-ci la plus brève possible, d'autant plus que le patient est porteur d'un stent actif (accord fort).

En cas d'hospitalisation en réanimation d'un patient déjà sous antiagrégants plaquettaires, il faut probablement arrêter ce traitement s'il existe un risque hémorragique (numération plaquettaire < 50 G/L, autres facteurs de risque...) (accord faible).

3. Prise en charge spécifique au cours des principales causes de la thrombopénie en réanimation [43]:

3-1. Sepsis :

La prescription d'immunoglobulines chez les patients septiques thrombopéniques n'est pas recommandée (accord fort).

En dehors de l'administration parentérale immédiate d'une première dose d'antibiotique dès la suspicion d'un purpura fulminans infectieux (PFI), aucune proposition thérapeutique spécifique à la prise en charge du PFI, en comparaison des autres étiologies du choc septique de l'enfant n'est recommandée (accord fort).

Dans les thrombopénies d'origine infectieuse, l'administration systématique de traitements spécifiques de l'hémostase (protéine C activée ou non, antithrombine III, anticoagulants, fibrinolytiques) n'est pas recommandée en raison du risque important d'hémorragie ; elle pourrait être envisagée dans les cas les plus sévères après une réévaluation individualisée du rapport bénéfice/risque (accord fort).

3-2. Thrombopénies d'origine médicamenteuse :

Le traitement des thrombopénies médicamenteuses doit reposer sur l'arrêt de la molécule en cause, ce qui conforte rétrospectivement le diagnostic (accord fort).

Dans les formes gravissimes (numération plaquettaire < 5 G/L ou avec hémorragie menaçante) de thrombopénies médicamenteuses de mécanisme

immun, il est possible de recourir aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV), voire à la plasmaphérèse (accord faible).

3-3. Thrombopénie post-chimiothérapie :

En cas de thrombopénie post-chimiothérapie d'origine centrale, la transfusion plaquettaire est recommandée pour une numération plaquettaire inférieure à 20 G/L avec signes hémorragiques et doit être systématique pour une numération plaquettaire inférieure à 10 G/L. (accord fort).

3-4. Thrombopénie post-transfusionnel (PPT):

Il faut évoquer un PPT lors de la survenue d'une thrombopénie profonde chez la femme multipare ou chez le patient polytransfusé, et un traitement par IgIV peut être proposé (accord fort).

3-5. Epuration extra-rénale :

Chez les patients à haut risque hémorragique sans insuffisance hépatocellulaire, le citrate doit être l'anticoagulation de choix pour les épurations rénales intermittentes et continues (accord fort).

3-6. Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

3-6-1. Traitement préventif :

La prévention primaire des TIH consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie non fractionnée et à éviter une prescription prolongée. Le

traitement par l'héparine doit être le plus court possible, ce qui impose de réaliser un relai précoce par les AVK.

L'utilisation des nouveaux antithrombotiques non hépariniques inhibiteurs directs du facteur Xa (Rivaroxaban) ou du facteur IIa (dabigatran) peut contribuer à réduire l'incidence des TIH.

La prévention secondaire repose sur l'information du médecin traitant et du patient, auquel sera remise une carte mentionnant l'intolérance à l'héparine.

En cas d'antécédent de TIH, les héparines sont proscrites et l'utilisation d'un anticoagulant non héparinique est recommandée (accord fort).

En réanimation, en cas d'antécédent de TIH, le danaparoïde est l'anticoagulant de première intention (accord fort).

3-6-2. Traitement curatif :

Chez un patient suspect de TIH avec un score 4T supérieur ou égal à 2, l'arrêt de l'héparinothérapie doit probablement être considéré (accord faible).

Chez un patient suspect de TIH avec un score 4T supérieur ou égal à 4, l'héparinothérapie doit être substituée immédiatement par un traitement non héparinique empirique à posologie curative (accord fort) :

- Danaparoïde sodique (Orgaran®)
- Lépirudine (Refludan®)

- Bivalirudine (Angiox®)

Pour le danaparoïde sodique, la dose de charge varie selon le poids est de 1250 U en intraveineux (IV) pour un poids ≤ 55 kg, 2500 U en IV pour un poids entre 55 et 90 kg, 3750 U en IV pour un poids supérieur à 90 kg. La dose d'entretien par voie intraveineuse est de 400 U/h pendant les 4 premières heures, 300 U/h pendant les 4 heures suivantes, puis 150 à 200 U/h, à ajuster en fonction de l'activité anti-Xa plasmatique. La dose d'entretien par voie sous-cutanée est de 1500 U en sous-cutanée 2 fois par jour pour un poids ≤ 55 kg, 2000 U en sous-cutanée 2 fois par jour pour un poids entre 50 et 90 kg, 1750 U en sous-cutanée 3 fois par jour pour un poids supérieur à 90 kg.

La fourchette thérapeutique de danaparoïde est de 0,5 à 0,8 U anti-Xa.

En réanimation, le fondaparinux (Arixtra®) n'est probablement pas recommandé comme traitement substitutif à la phase aigue d'une TIH (accord faible).

L'introduction des antivitamines K (AVK) à la phase aigue est contre-indiquée (accord fort).

Chez les patients atteints de TIH avec une thrombopénie sévère, la transfusion de plaquettes doit être réservée en cas de saignement ou lors de la réalisation d'un geste invasif [27].

3-7. Hémorragie massive :

Plusieurs auteurs préconisent aujourd'hui un recours précoce à la transfusion de plasma et de plaquettes, en cas d'hémorragie massive, avec un ratio de transfusion concentré globulaire/plasma/concentré plaquettaire de 1/1/1 [36].

3-8. Microangiopathie thrombotiques (MAT):

Le traitement de première ligne de MAT doit reposer sur les échanges plasmatiques (EP) en urgence, contre plasma (60ml/kg). En cas d'impossibilité initiale des échanges plasmatiques, en attendant de les réaliser, il faut perfuser du plasma si possible à 20 ml/kg (accord fort).

Il faut les poursuivre quotidiennement au moins 5 à 7 jours et jusqu'à la normalisation de la numération plaquettaire, stable pendant au moins 48 heures. La décroissance du rythme est progressive et doit être décidée au cas par cas (accord fort).

En absence de saignement grave menaçant le pronostic vital immédiat, les transfusions plaquettaires sont formellement contre-indiquées (accord fort).

Chez l'adulte, en cas de MAT, la réalisation d'un acte invasif n'est pas une indication de transfusion plaquettaire prophylactique systématique en raison des effets secondaires potentiellement létaux (accord fort).

Dans le traitement spécifique de la MAT, il faut considérer que les perfusions

d'héparine, de fibrinolytiques, de prostacycline ou de vitamine E sont inutiles, voire dangereuses. Les antiagrégants plaquettaires n'ont pas fait preuve de leur efficacité (accord fort).

Chez l'enfant, en cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU), les transfusions plaquettaires prophylactiques systématiques doivent rester limitées aux gestes invasifs à très haut risque hémorragique (accord fort).

Le traitement de première ligne des SHU atypiques doit être constitué par les EP en urgence, contre plasma (60 ml/kg). En cas d'impossibilité initiale et en attendant de les réaliser, il faut perfuser du plasma si possible 10–20 ml/kg (accord fort).

Alors que dans les SHU à *Escherichia coli* producteurs de Shiga toxines (STEC), les EP n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et ne sont probablement pas recommandés (accord faible).

Au cours du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), une corticothérapie par méthyl-prednisolone peut être proposée en l'absence de contre-indication en association avec les échanges plasmatiques.

V. Mortalité et pronostic :

En présence d'une thrombopénie, la mortalité en réanimation s'élève significativement entre 38 et 53% [42–45]. Chez les patients non thrombopéniques à l'admission (lorsqu'elle est d'apparition tardive) une simple diminution de 10% de la numération plaquettaire, mesurée au quatrième jour est associée à une surmortalité, et la mortalité est d'autant plus élevée que la diminution est importante [8,9,10].

So Yeon Lim dans une cohorte, au service de réanimation en Corée du sud a montré que le taux de mortalité était de 39,1% chez les patients thrombopéniques par rapport à 12% chez les patients non thrombopéniques [8]. Masrouki.S a montré dans une étude rétrospective incluant 100 patients de réanimation, que la mortalité chez les patients thrombopénique était de 53% par rapport à une mortalité globale de 25% [9]. Sprunger a rapporté que la présence d'une thrombopénie et d'un sepsis est associée à une surmortalité de 1,7 [46]. Vanderschueren a noté chez les patients de soins intensifs thrombopéniques, une mortalité plus importante (33,8% vs 9,3%) et une durée de séjour plus prolongée (8 vs 5 jours) par rapport aux patients sans thrombopénie [43]. Dans notre étude le taux de mortalité chez les patients thrombopéniques était de 40% par rapport à 16,25% chez les patients non thrombopéniques.

Tableau XXVI : Taux de mortalité chez les patients thrombopéniques et non au services de réanimation.

Etude	Mortalité (%)	
	Patients thrombopéniques	Patients non thrombopéniques
So.yeon.Lim	39,1	12
Masrouki	53	25
Vanderschueren	33,8	9,3
Aissaoui	32	21
Notre étude	40	16,25

En réanimation, les pathologies conduisant à l'apparition d'une thrombopénie, sont des pathologies sévères qui sont, en elles-mêmes, associées à une mortalité élevée. Il est ainsi, difficile de déterminer si la thrombopénie est la cause ou la conséquence de la gravité de la pathologie.

Certaines études ont démontré que la thrombopénie est un facteur pronostic indépendant [8].

La courbe de survie est la représentation la plus employée pour décrire la dynamique de survenue au cours du temps des décès. Elle représente en fonction du temps le taux de survie c'est à dire la proportion des sujets initialement inclus dans l'essai toujours vivants au temps t. C'est la probabilité de survivre au moins jusqu'au temps t.

L'estimation des courbes de survie fait appel principalement à la technique de Kaplan–Meier. Le taux de survie est réactualisé à chaque temps de survenue d'un décès, ce qui donne un aspect en marche d'escalier aux courbes.

L'analyse de la survie chez nos patients a montré que le taux de survie diminue avec l'importance de la baisse de la numération plaquettaire au cours de l'hospitalisation, ce qui démontre que la cinétique du taux de plaquettes est un facteur pronostique [7].

Conclusion

Conclusion:

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.

Son incidence est d'environ 40%. Elle est responsable d'une morbi-mortalité importante, avec un risque plus important de saignement, d'hospitalisation prolongée et un taux de mortalité plus élevé. Elle constitue un facteur pronostique indépendant.

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.

Le risque hémorragique, impose au réanimateur, en un même temps, 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 un traitement transfusionnel en tenant compte de ses potentiels effets secondaires.

Le sepsis reste la principale cause en réanimation, le plus souvent associé à une coagulation intravasculaire disséminée.

RESUME

RESUME

Introduction : 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. Elle est responsable d'une morbi-mortalité importante, avec un risque plus important de saignement, d'hospitalisation prolongée et un taux de mortalité plus élevé. Elle constitue un facteur pronostique indépendant.

But du travail : Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques, l'incidence, les facteurs associés, les étiologies et la morbi-mortalité liés à la thrombopénie en réanimation.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur tous les patients ayant présenté une thrombopénie au service de réanimation polyvalente A4 du CHU Hassan II de Fès sur une période de 18 mois, allant du 1^{er} janvier 2011 au 30 juin 2012.

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients âgés plus de 16 ans, pris en charge au service de réanimation polyvalente ayant présentés une thrombopénie. Ont été exclus de cette étude, les patients ayant séjournés moins de 24 heures ou ayant des antécédents

d'hémopathie et les patients ayant bénéficié récemment d'une chimiothérapie et les fausses thrombopénies.

Résultats : Au cours de cette période, 1300 patients ont été hospitalisés au service de réanimation polyvalente A4 au CHU Hassan II de Fès.

750 patients seulement ont répondu aux critères d'inclusion, dont 350 ont présenté une thrombopénie, soit une fréquence globale de 47%. L'âge moyen des patients était de 48 ans avec des extrêmes allant de 16 à 90 ans avec une prédominance masculine (60%). La durée moyenne de séjour des patients thrombopéniques était de 7,6 jours par rapport à 4,2 jours pour les patients sans thrombopénie, avec des extrêmes allant de 2 à 31 jours.

Les scores de gravité étaient plus élevés chez les patients ayant une thrombopénie par rapport aux patients non thrombopéniques, avec un IGS II à 21,4 vs 15 et un score de SOFA de 2 vs 1. Le taux moyen des plaquettes chez nos patients était de 95.000 /mm³ avec des extrêmes allant de 4000 à 149 .000 /mm³.

67 patients thrombopéniques, soit 9% des cas ont présentés une thrombopénie inférieure à 50000/mm³.

Les principaux facteurs associés à la thrombopénie chez nos patients sont un score d'IGS II élevé, le saignement, la notion de traumatisme, le SDRA, L'instabilité hémodynamique, la présence d'un cathéter veineux central, l'insuffisance rénale, une bilirubine élevée, un taux de prothrombine bas, une transfusion massive et surtout la présence d'un sepsis. Les principales étiologies relevées dans notre étude sont le sepsis (56%) et le saignement (25%). Les thrombopénies liées aux médicaments sont plus rare (1%), cette incidence faible, peut être expliquée par le caractère rétrospectif de l'étude et l'intrication de plusieurs facteurs chez le même patient de réanimation.

Le taux de mortalité chez les patients thrombopéniques était de 40% par rapport à 16,25% chez les patients non thrombopéniques.

Conclusion : 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 d'une étude prospective dans l'avenir.

SUMMARY

Introduction: the thrombocytopenia is the most frequent haemostatic in the critically ill population, where mechanisms and causes are often multiple, with a predominance of the peripheral causes. It is responsible for an important morbi-mortality: a more important risk of bleeding, prolonged hospitalization and a higher mortality rate. And it is an independent prognostic factor.

The goal of the work: study the epidemiological, clinical aspects, the incidence, the associated factors, the causes and the morbi-mortality related to the thrombocytopenia in the ICU.

Material and methods: This is a retrospective study, concerning all the patients who presented a thrombocytopenia in the ICU A4 of the CHU Hassan II of Fez over a period of 18 months

[January 1st 2011–June 30th 2012].

All the patients who are older than 16 years and who presented thrombocytopenia were included in this study. The patients having remained less than 24 hours, or having histories of blood disease, the patients having recently benefited from chemotherapy and the false thrombocytopenia were excluded from this study.

Results: during this period, 1300 patients were hospitalized in the ICU A4 in the CHU Hassan II of Fez.

750 patients only met the criteria of inclusion, which 350 presented a thrombocytopenia, that is a global frequency of 47 %. The average age of the patients was of 48 years with extremes ranging from 16 to 90 with and a male ascendancy (60 %). The length of hospital stay for the patients with thrombocytopenia was 7.6 days compared to the patients without thrombocytopenia was 4.2 days, with extremes going from 2 to 31.

The scores of gravity were more raised at the patients with thrombocytopenia compared to the patients without thrombocytopenia, (IGS II in 21,4 vs 15 and a score of SOFA of 2 vs 1). The average platelet count at was 95.000 / mm³ with extremes going from 4000 to 149 .000 / mm³. 67 patients, that is 9 % of the cases had a platelet count less than 50000 /mm³.

The main factors associated with thrombocytopenia were : patients with a high score IGS II, the bleeding, the notion of trauma, the SDRA, The hemodynamic instability, the presence of a central venous catheter, the renal failure, increased bilirubine, a rate of prothrombine low, a massive transfusion and especially the presence of a sepsis.

The main causes found in our study are the sepsis (56 %) and the bleeding (25 %). The drug induced thrombocytopenia is rarer (1 %), this low incidence can be explained by the retrospective character of the study and the entanglement of several factors at the same patient. The mortality rate at the patients with thrombocytopenia was 40 %.

Compared to the patients without 16,25%

Conclusion: this study confirms the pejorative character of the thrombocytopenia in resuscitation and underlines the importance of establishing a clear and simple protocol to thrombocytopenia and the need of a prospective study in the future.

ملخص

مقدمة: نقص الصفائح هو اضطراب في وحدة العناية المركزة شائع ، حيث الآليات والأسباب غالبا ما تكون متعددة، مع غلبة الأسباب الطرفية. وهي مسؤولة عن قسط كبير الاعتلال والوفيات، مع زيادة خطر النزيف، والاستشفاء لفترة طويلة وارتفاع معدل الوفيات. وإن له قيمة توقعية مستقلة الغرض من هذا العمل : دراسة الجوانب السريرية، الويائية، معدل الإصابة، العوامل المرتبطة، الميسبات الاعتلال والوفيات المرتبطة بنقص في الصفائح في وحدة العناية المركزة .

المواد والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي لجميع المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح في وحدة العناية المركزة للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى فترة 18 شهرا من 1 يناير 2011 حتى 30 يونيو 2012

وقد أدرج في هذه الدراسة جميع المرضى الذين تزيد عمرهم عن 16 عاما، الذن عولجو في وحدة العناية المركزة و الذين قدمو نقص في الصفائح. وقد استثنى المرضى الذين مكثو أقل من 24 ساعة أو لديهم تاريخ من الامراض الدموية الخبيثة والمرضى الذين تلقوا مؤخرا علاج كيميائي وقلّة الصفائح الكاذبة **النتائج:** تم خلال هذه الفترة استشفاء 1300 مريض بوحدة العناية المركزة ، 750 مريضا فقط اجابو لمعايير الاشتمال، منهم 350 حالة اظهرت قلة الصفائح، معدل الحدوث 47%. وكان متوسط عمر المرضى 48 عاما مع اطراف 16 و 90 عاما مع غلبة الذكور (60%). كان متوسط مدة الإقامة لمرضى نقص الصفائح 6،7 يوم مقارنة مع 4.2 يوم للمرضى بدون نقص الصفائح، مع مدة تتراوح بين 2 إلى 31 يوما

وكانت سلايم الخطورة أعلى لدى المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح المرضى بالنسبة مجموعة بدون نقص في الصفائح: 21,4 مقابل 15 بالنسبة لسلم IGS II. 2. مقابل واحد بالنسبة لسلم SOFA.

وكان متوسط معدل الصفائح الدموية لمرضانا 95 ألف صفيحة في كل ملم مكعب مع اطراف تتراوح من 4000 الى 149000/ملم مكعب

من الحالات قدمو نقص في الصفائح بنسبة تقل عن 50 الف صفيحة في كل ملم مكعب. 9%

العوامل الرئيسية المرتبطة بنقص الصفائح كانت هي:

المرضى الذين لديهم أعلى درجة من سلم iGSII النزيف، وجود صدمة، التدهور الحاد للجهاز التنفسي، عدم الاستقرار في ضغط الدم، وجود لقطار وريدي مركزي، القصور الكلوي ، ارتفاع البيليروبين، نقص في البروثرومبين، التحاقن الضخم الوقت منخفضة وخاصة الانتان .

وكانت الأسباب الرئيسية التي تم تحديدها في دراستنا الإنتان (56٪) والنزف (25٪). و نقص الصفائح المتصلة بالادوية كان نادرا (1٪)، ويمكن تفسير هذا الانخفاض في نسبة الوقوع لكون الدراسة لها أثر رجعي وتشابك عدة عوامل لدى نفس المريض بقسم الانعاش كان معدل الوفيات لدى مرضى نقص الصفائح 40٪ مقارنة مع 16.25٪ لدى المرضى دون نقص الصفائح.

الخلاصة:

هذه الدراسة تؤكد سوء نقص الصفائح في العناية المركزة وعلى أهمية وضع بروتوكول واضح وبسيط لقلّة الصفائح بالانعاش والحاجة إلى دراسة باثر تنبعي في المستقبل.

Bibliographie

- [1] Adibi.P, Faghih Imani.E, Talaei.M, Ghanci.M. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int J Lab Hematol* 2007 ;29 :195-9.
- [2] Rodeghiero.F, Stasi.R, Gernsheimer.T, Michel.M and al. Standardisation of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.
- [3] Provan.D, Stasi.R, Newland.AC and al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
- [4] Vandijck.DM, Blot.SI, Dewaele.JJ. Hoste.EA and al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill with bloodstream infection. *Heart lung* 2010;39:21-6.
- [5] Bizzaro.N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol* 50:103-109.
- [6] Godeau.B, Bierling.P. Thrombopénies. *EMC Traité de médecine Akos* 2012 ; 7(1) :1-9(4-0080).
- [7] Aissaoui.Y, Benkabou.A, Alilou.M, Moussaoui.R, El hijri.A, Azzouzi.A, Slaoui.A. La thrombopénie en réanimation chirurgicale. *Presse Med.* 2007 ;36 :43-9.

- [8]Lim.SY, Jeon.EJ, Kim.HJ, Jeon.K, Um.sw. Koh.WJ, Chung.MP, Kim.H, Kwon.OJ, Suh.GY. The incidence, causes and prognosis significance of new onset thrombocytopenia in intensive care units: a prospective cohort study in a Korean hospital. J Korean Med Sci 2012 ;27 :1418–1423.
- [9]Masrouki.S, Mebazaa.M.S, Mestiri.T, Ben Ammar.M.S. Analyse des facteurs de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques en réanimation. AFAR ; 23(2004) :783–787.
- [10]Garraud.O, Cognasse.F. Immunologie plaquettaire et réponse immune. Transfusion clinique et biologique (2009), vol 16, n°2 :106–117.
- [11]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.
- [12] Jaudrot.M, Nurden.P. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. La revue de médecine interne (2010), vol 31,n°S3 :319–323.
- [13] Crowther.MA, Cook.DJ, Meade.MO, Griffith.LE. Thrombocytopenia in medical–surgical critically ill patients :prevalence, incidence and risk factors. J.Crit Care. 2005 Dec.20(4):348–53.
- [14] Levi.M, Schultz.M. Coagulopathie and platelet disorders in critically ill patients. Minerva Anestesiologia; vol76: 851–859.

- [15] Van der Linden.T, Souweine.B, Dupic.L, Soufir.L, Meyer.P. Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded). *Annals Of Intensive Care* 2012;2:42
- [16] Souweine.B, Van der Linden.T, Dupic.L, Soufir.L, Meyer.P. Prise en charge des ;Thrombopénies en réanimation. *Réanimation* (2011) 20 :264–270.
- [17] Levi.M, Opal.SV. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* 2006 ;10 :222.
- [18] 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;115:1363–70.
- [19] Stéphan.F, Thiolière.B, Verdy, Tulliez.M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997;25:1159–64.
- [20] François.B, Trimoreau.F, Vignon.P. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome : role of hemophagocytosis and macrophage colony–stimulating factor. *Am J Med* 1997;103:114–20.
- [21] Gando.S, Iba.T, Eguchi.Y. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated intravascular coagulation study group. *Crit Care Med* 34:625–31.

- [22]Stéphan.F, Cheffi.MA, Kaplan.C. Autoantiibodies against platelet glycoproteins in thrombocytopenic critically ill patients. Am J Med 200;108:554–60.
- [23] Van der Lelie.J. Platelet autoantibodies in septicemia. Br J Haemat. 1984; 58:755–760.
- [24] Akashi.K, Hayashi.S. Involvement of interferon- γ and macrophage colony-stimulating factor in pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Br J Haematol 1994;87:243–50.
- [25] Lay JD, Tsao.CJ. Upregulation of tumor necrosis factor- α gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in EBV infected cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. J Clin Invest 1997; 100:1969–79.
- [26] Bargues.L, Foissaud.V, Jault.P, Samson.T, Carsin.H. Thrombopénie induite par l'héparine de type II:description de quatre observations chez le brulé grave. AFAR 25(2006) :1135–1139.
- [27] Lori-Ann Linkins, Antonio L.Dans, Col Lisa K.Moores, Robert Bona, Bruce L.Davidson, Sam Schulman, Mark Crowther. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia.CHEST 2012;141(2) (suppl):e495S–e530S.
- [28]Hong.AP, Cook.DJ, Sigouin.CS, Warkentin.TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating

immune heparin-induced thrombocytopenia. Blood
2003;101:3049-51.

[29] Jang.IH, Hursting.MJ, When heparins promote thrombosis. Review of
heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 2005;111:2671-83.

[30]Warkentin.TE, Aird.WC, Rand.JH. Platelet-endothelial
interactions:sepsis, HIT,and antiphospholipid syndrome.Hematology
Am Soc Hematol Educ Program (2003):497-519.

[31]Coppo.P, Veyradier.A. Microangiopathies thrombotiques :
physiopathologie, diagnostic et traitement. Réanimation 14
(2005) :594-603.

[32] Warkentin.TE, Roberts.RS. Hirsh.J, Kelton.JG. Heparin-induced skin
lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced
thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. Chest
2005;127:1857-61.

[33] Arepally.GM, ortel.TL? Heparin-induced thrombocytopenia. Annu
Rev Med. 2010;61:77-90.

[34] Warkentin.TE. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor
therapy for the management of heparin-induced thrombocytopenia
(HIT)-bridging the River coumarin. Thromb Haemost 2008;99:2-3.

[35] Murray.PT, Hursting.MJ. Heparin-induced thrombocytopenia in
patients administred heparin solely for hemodialysis. Ren Fail
2006;28:537-9.

- [36] Rice.L, Attisha.WK, Drexler.A, francic.JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann intern Med* 2002;136:210-5.
- [37] Elalamy.I, Lecrubier.C, Horellou.MH, Corard.J, Samama.MM. Heparin induced thrombocytopenia: laboratory diagnosis and management.*Ann Med* 2000;32(suppl 1):60-7.
- [38]Kruskall.M. The perils of platelet transfusions. *N.Engl.J.Med.*1997;337:1914-1915.
- [39]Andreu.G, Vasse.J, Herve.F. Introduction en pratique transfusionnelle des concentrés de Plaquettes en solution de conservation. Avantages, inconvénients et intérêt pour les patients. *Transfusion Clinique et Biologique* 2007 ; 14 :100-106.
- [40] Andreu.G, Vasse.J,Tardivel.R. Transfusion de plaquettes : produits, indications, dose, seuil, efficacité. *Transfusion Clinique et Biologique* 2009 ;16 :118-133.
- [41] Drews.RE, Weinberger.SE. Thrombocytopenic. Disorders in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:347-351.*Transfusion de Plaquettes: produits, indication. Afssaps* 2003.
- [42] Philippe.P. Conduite à tenir devant une thrombopénie. *La revue de médecine interne* 31S (2010) :S324-S328 ;
- [43] Souweine.T, Van der Linden.T, Dupic.L, Soufir.L, Meyer.P. Prise en charge des thrombopénies en réanimation (pathologies gravidiques

exlues). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la SRLF, GFRUP, GEHT et SFH. *Réanimation* 2011 ;20 :264–270.

- [44] Holcomb.JB, Wad .CE, Michalek.JE. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008;248:447–458.
- [45] Stéphan.F, Hollande.J, Richard.O, Cheffi.A, Maier–redelsperger.M, Flahault.A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 1999;115:1363–70.
- [46] Vanderschueren.S, De Weerdts.A, Malbrain.M, Vankersschaever.D, Frans.E, Wilmer.A. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit care Med* 2000;28:1871–6.
- [47] Strauss.R, Wehler.M, Mehler.K, Kreutzer.C, Hahn.EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit care Med* 2002;30:1765–71.
- [48] 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.
- [49] Sprung.CL, peduzzi.PN, Shatney.CH, Schein.RM, Wilson.MF, Sheagren.JN, Hinshaw.LB. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The veterans Administration Systemic sepsis cooperative Study Group. *Crit Care Med* 1990;18:801–6.

- [50] Stasi.R. How to approach thrombocytopenia. American society of Hematology. Hematology 2012.
- [51] David.JS, Roumagnac.A, Rulliat.E, Bernet.C, Rugeri.L, Marcotte.G, Levrat.A. Diagnostic et prise en charge de la coagulation post-traumatique. Transfusion clinique et Biologique (2012), article in press.
- [52] Martinaud.C, Chastagnet.N, Sailliol.A, De Jaureguiberry.JP,Aguilon.P. Evaluationdes pratiques transfusionnelles plaquettaires. Transfusion Clinique et Biologique 19 (2012) :25–31.
- [53] Morel.N, Morel.O, Chimot.L, Lortet.V, Julliac.B, Lelias.A, Merson.L, Dabadie.Ph. Prise en charge transfusionnelle du choc hémorragique d'origine traumatique à la phase aigue :quoi de neuf en 2009. AFAR 28 (2009) :222–230.
- [54] Rekik.R, Morazin.F, Lumborso.A, Stirnemann.J, montravers.P, Gauzit.R. Syndrome d'activation macrophagique réactionnel :une cause sous-estimée de défaillance multiviscérale en réanimation ?.AFAR 23 (2004) :1189–1191.
- [55] Montagnac.R, Brahim.S, Janian.P, Melin.JP, Bertocchio.JP, Wynckel.A. Intérêt du fondaparinux en hémodialyse dans les thrombopénies induites par l'héparine de type II. 0 propos d'une nouvelle observation. Néphrologie et thérapeutique 6 (2010) :581–584.

- [56] Godier.A, Samama.M, Susen.S. Gestion de la coagulopathie des hémorragies massives. Le praticien en anesthésie réanimation (2011) ;15 :19-25.
- [57] Stephan, F, Montblanc, J, Cheffi, A, et al Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. Crit Care (Lond) 1999; 3, 151-158
- [58] Nijsten, MW, ten Duis, HJ, Zijlstra, JG, et al Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. Crit Care Med 2000; 28, 3843-3846
- [59] Dunois-Larde C. ; Baruch D. Production de plaquettes In vitro platelet production. Transfusion clinique et biologique (Paris) A. 2011, vol. 18, n° 2, pp. 158-164
- [60] Texte de consensus. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). Réanimation 2002 ;11 :567-574
- [61] Lerolle Nicolas ; Borgel Delphine ; DIEHL Jean-Luc. Coagulation intravasculaire disséminée en réanimation : physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique Hématologie (Montrouge) A. 2007, vol. 13, n° 6, pp. 409-420

- [62] Baccus Ch, Hans. P, Brichant. J. F, Heparin-induced thrombocytopenia. *Revue médicale de Liège A*. 2009, vol. 64, n° 9 : 450–456.
- [63] De francesco Daher E, Olivera Neto F. H, Ramires S. M. Evaluation of hemostasis disorders and anticardiolipin antibody in patients with severe leptospirosis. *Rev.Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 44 (22) Sao Paulo Mar. / APR. 2002.
- [64] Kinasewitz.GT, Yan.SB, Basson. B. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit Care* 2004; 8, R82–R90
- [65] Heffner JE, Sahn SA, Repine JE .The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. Culprits or Bystanders?. *American Review Respiratoire Disease* 1987 ; 135 ;482–492.
- [66] Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007 ; 357 :580–7
- [67] Swisher KK, Li X, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review, 2008. *Drug Saf*. 2009;32(1):85–86.
- [68] Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2006; 133: 259e69.

- [69] De Maistre Emmanuel ; Gruel Yves Management of heparin induced thrombopenia Canadian journal of anesthesia A. 2006, vol. 53, SUP, [S123–S134]
- [70] Lecompte T, Toussaint–Hacquard M. Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. EMC – Hématologie. 2005 Mar;2(1):35–51.
- [71] Brenet.O. ; Le Rolle.T. ; Chapillon.M.. Purpura post–transfusionnel : une cause de thrombopénie postopératoire grave Annales françaises d'anesthésie et de réanimation A. 1998, vol. 17, n° 2, pp. 126–129
- [72] Blanloeji.Y, Trossaert.M, Rigal.J.C. Effets des solutés de remplissage vasculairesurl'hémostase.Annales françaises d'anesthésie et de réanimation A. 2002, vol. 21, n° 8, pp. 648–667
- [73] Société française d'hématologie. Thrombopénies auto immunes .Hématologie 2007,11. ;363–5
- [74]Godeau.B. Purpura thrombopénique immunologique: physiopathologie et traitement ; Transfusion clinique et biologique (Paris) A. 2009, vol. 16, n° 2, pp. 101–105
- [75] Stephan, F, Cheffi, MA, Kaplan, C, et al Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. Am J Med 2000; 108, 554–560
- [76]Bahloul.M. ; Dammak.H, Kallel.H. ; Les microangiopathies thrombotiques. Incidence, physiopathologie, tableau clinique, prise

en charge thérapeutique et pronostic ; Journal des maladies vasculaires A. 2007, vol. 32, n° 2, pp. 75–82

[77]Retornaz.F. ; Soubeyrand.J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique: physiopathologie et traitement Réanimation (Paris. 2001) A. 2002, vol. 11, n° 5, pp. 333–340

[78]Transfusion de plaquettes: produits, indications, dose, seuil, efficacité
Transfusion clinique et biologique (Paris) A. 2009, vol. 16, n° 2, pp. 118–133

[79] Slichter SJ Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients .Transfus Med Rev 2004 ; 18 :153–167

[80] Zimmerman JL.Use of blood products in sepsis : an evidence–based review.Crit Care Med 2004 ;32(Suppl.) :S542–7

[81] Recommandations pour la Pratique Clinique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, juin 2003 Transfusion de plaquettes, produits et indications. Argumentaire. Page 27 chapitre 3.3.3.

[82] Morel N, Morel O, Chimot L, Lortet V, Julliac B, Lelias A, et al. Prise en charge transfusionnelle du choc hémorragique d'origine traumatique à la phase aiguë : quoi de neuf en 2009 ? Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2009 Mar;28(3):222–

230.

- [83] Stéphan F. Thrombopénie et mortalité en réanimation : un marqueur simple à ne pas négliger ! Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2004 Aoû;23(8):777–778.
- [84] Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in massively transfused civilian trauma patients. Ann. Surg. 2008 Sep;248(3):447–458.

ANNEXE : LES SCORES

A. Le SCORE SOFA :

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ / FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10 ³ /mm ³	≤ 150 10 ³ /mm ³	≤ 100 10 ³ /mm ³	≤ 50 10 ³ /mm ³	≤ 20 10 ³ /mm ³
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 - 32 μmol/L	33 - 101 μmol/L	102 - 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Syst. Nerveux Cent. GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 - 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour
Total =					

B. LE SCORE IGS II

Variable IGS II	Définition de la variable
Fréquence cardiaque (b · min ⁻¹)	Noter la valeur la plus anormale pendant les 24 premières heures (bradycardie ou tachycardie) l'arrêt cardiaque (11 points) la tachycardie (> 160) (7 points), exemple Si AC = tachycardie < 160 : compter 11 points
Pression artérielle systolique	Si la PAS varie de 60 à 205 mmHg : compter 13 points (correspondant à une PAS de 60)
Température centrale	Tenir compte de la température la plus élevée
Rapport PaO ₂ /FIO ₂	Prendre la valeur la plus basse du rapport Si le malade n'est ni ventilé, ni sous CPA : compter 0
Débit urinaire	Si le malade ne reste pas 24 heures, noter la diurèse totale observée pendant la durée de séjour et extrapoler la diurèse de 24 heures (exemple : 1 L en 8 heures, 3 L en 24 heures)
Urée sanguine	Prendre la valeur la plus élevée en mmol · L ⁻¹ ou g · L ⁻¹
Globules blancs	Prendre la valeur la plus anormale (haute ou basse). Diviser les chiffres donnés par 1000 (exemple : 22 000 blancs – 22 et 900 blancs – 0,9)
Kaliémie Natrémie – HCO ₃	Prendre la valeur la plus anormale haute ou basse en mmol · L ⁻¹

Bilirubinémie Prendre la valeur la plus anormale haute ou basse en $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

Score de Glasgow Noter la valeur la plus haute en $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ou en $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

Type d'admission Prendre la valeur la plus basse des 24 heures, avant sédation

Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation, par l'interrogatoire ou les données de l'observation

Sida Malade chirurgical : malade opéré, dans la semaine qui précède ou suit l'admission

Malade programmé : malade dont l'intervention chirurgicale est prévue au moins 24 heures avant l'opération

Malade non programmé : malade dont l'intervention chirurgicale n'était pas prévue 24 h avant l'opération.