



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année : 2015

Thèse n° : 27

La thrombopénie en réanimation

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/03/2015

PAR

Mr. **Adil KAIKAT**

Né le 20 Juin 1985 à Fkih Ben Salah

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS:

Thrombopénie– Réanimation– Score de gravité–Sepsis– Transfusion–Mortalité.

JURY

Mr. **L. MAHMAL**

Professeur d'Hématologie – clinique

PRESIDENT

Mr. **Y. QAMOUSS**

Professeur agrégé d'Anesthésie–Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. **M. ZOUBIR**

Professeur d'Anesthésie–Réanimation

Mr. **H. QACIF**

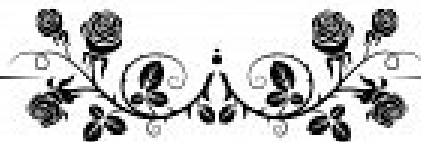
Professeur agrégé de Médecine Interne

Mr. **T. ABOU EL HASSAN**

Professeur agrégé d'Anesthésie–Réanimation

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدق الله العظيم



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

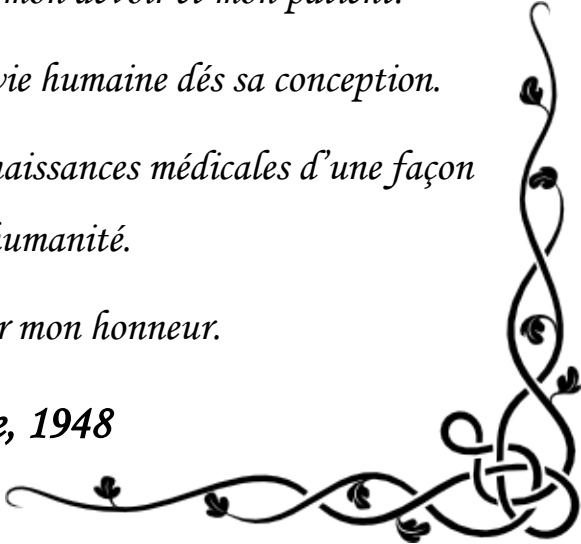
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



***LISTE DES
PROFESSEURS***

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Secrétaire Générale: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie

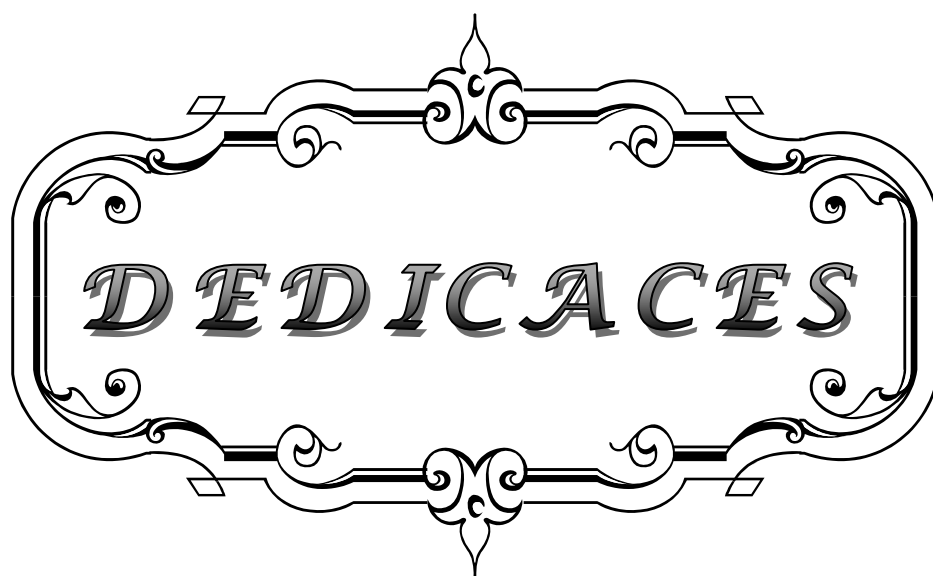
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUISS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne

EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie

EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut,
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*



Je dédie cette thèse...

*Au bon Dieu, Tout puissant
Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour votre clémence et
miséricorde*

*A mes très chers parents
El mokhtar KAIKAT et Hayat ABOUSSAD
Aucun mot ne saurait exprimer mon grand amour, mon
respect et ma reconnaissance envers le soutien que vous vous
êtes acharnés à me prodiguer durant toute ma vie.
Je dépose aujourd'hui entre vos mains, le fruit de votre long
travail. De vos sacrifices et de l'affection que vous n'avez
jamais cessé de m'entourer. Je remercie Dieu de m'avoir donné
les meilleurs parents au monde, pour mes parents, je vous
aime.
Puisse Dieu vous accorder santé et longue vie.*

*A la mémoire de ma grand-mère paternelle Lekbira
Ce travail est pour moi le fruit de tes prières. C'est à travers tes
encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et
c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.
J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.
Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur
ensemble et de t'exprimer tout mon respect.
Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence, sa
miséricorde et t'accueillir dans son saint paradis.*

*A mon cher frère Si Mohamed
et mes chères sœurs Jihad et Fatima Zahra*

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

*A mon cher grand-père paternel
et mes chers grands-parents maternels*

Je vous dédie cette thèse en témoignage de gratitude d'estime et d'attachement. Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.

A mon cher oncle paternel Ahmed

Aucune parole ne saurait traduire l'affection et l'amour que je te porte, je te souhaite du fond de mon cœur tout le succès de la vie.

A mon épouse et associée dans l'avenir Ikram

Tous les mots du monde ne peuvent suffire pour te montrer mon amour. Je te remercie pour ton soutien et ton encouragement que je le sens émaner du fond de ton cœur. Et comme a dit Francis CABREL « je t'aimais, je t'aime et je t'aimerai »

***A toute ma famille, mes oncles, mes tantes,
mes cousins et mes cousines***

Vous avez Toujours été là pour moi, à partager les moments les plus difficiles, mais aussi les plus joyeux.

Je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection, votre tendresse, votre compréhension et votre générosité avec tous mes vœux de bonheur, santé, succès et de réussite.

Je prie Dieu le tout puissant pour nous garder, à jamais, unis en pleine amour, joie et prospérité.

J'espère que vous soyez aujourd'hui fiers de moi.

A ma belle famille

Dédicace spécial à ma belle-mère Aïcha, mon beau-père Azzedine, mon beau frère Younes.

Aucun mot ne peut exprimer mon amour envers vous, ainsi que l'ampleur de votre place au sein de ma vie. Je vous remercie tous de votre soutien. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

Au Conjoints de mes oncles et mes tantes

Je vous dédie ce travail, et je vous remercie de tous l'amour et le respect que vous m'avez éprouvés. Je vous souhaite du bonheur et du succès dans la vie.

A mes très chers amis

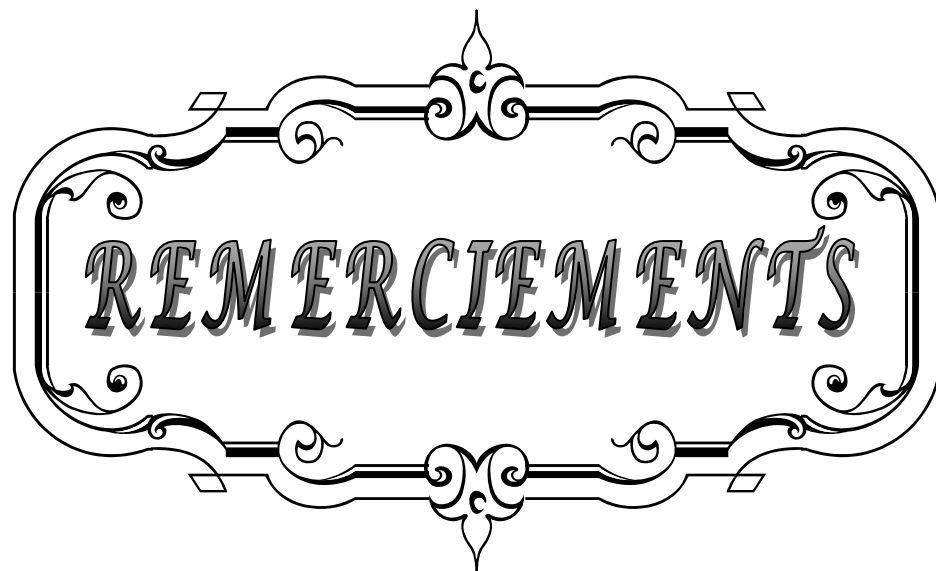
A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

*A tous ceux qui me sont chers
et que j'ai omis de citer leurs noms
Sachez que l'amour que j'ai pour vous et qui n'a pas besoin
d'être concerté sur du papier.
Votre présence m'a aidé à surmonter les épreuves.
Je vous dédie mon travail et je vous transmets mon très grand
respect.*

*Enfin j'aimerais bien dédier ce travail à tout médecin
digne de ce nom ...*



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE:

Pr. Lahoucine MAHMAI

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la
présidence de notre jury.*

*Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais
encore plus votre gentillesse et votre sympathie.*

*Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande
valeur.*

*Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères
remerciements et toute la reconnaissance que nous vous
témoignons.*

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

Pr. Youssef QAMOUISS

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier
cette thèse.*

*Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos
encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation
de ce travail.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont
suscité en moi une grande admiration et un profond respect.*

*Vos qualités professionnelles et humaines me servent
d'exemple.*

*Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et
de mon grand respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. Mohamed ZOUBIR

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.

Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. Hassan QACIF

Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury.

Votre présence nous honore.

Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. Taoufik ABOU EL HASSAN

Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter d'être membre de cet honorable jury et Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements.

Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

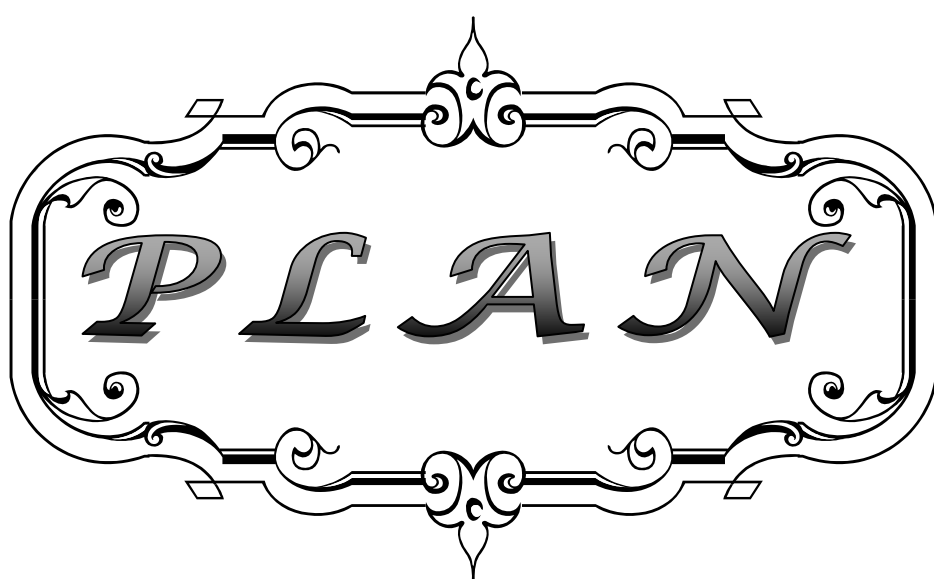
ABBREVIATIONS

A decorative horizontal frame with ornate scrollwork and flourishes. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a stylized, italicized, all-caps serif font. The frame features a central vertical axis with symmetrical scrollwork extending horizontally and vertically, creating a classic, elegant border.

Liste des abréviations

EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique.
GCS	: Glasgow Coma Score.
vWF	: Von Willebrand Factor.
F4P	: Facteur 4 Plaquettaire.
IgG	: Immunoglobuline G.
SOFA	: Sequential Organ Failure Assesement.
IGS	: Indice de Gravité Simplifié.
SAPS II	: Simplified Acute Physiology Score.
SDRA	: Le syndrome de détresse respiratoire aigue.
HNF	: Héparine non fractionné.
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire.
AVK	: Anti-vitamine K.
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à proton.
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
PFC	: Plasma frais congelé.
CG	: Culot globulaire.
CP	: Culot plaquettaire.
KTC	: Cathéter central.
VVC	: voie veineuse centrale.
CIVD	: Coagulation intra-vasculaire disséminée.
MAT	: Microangiopathie thrombotique.
SAM	: Le syndrome d'activation macrophagique.
LDH	: lactico-déshydrogénases.
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine.
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.
PTT	: Purpura thrombotique thrombocytopénique.

PTI	: Purpura thrombopénique immunologique.
PPT	: Purpura post-transfusionnel.
HELLP Syndrome	: Syndrome Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count.
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique.
SRLF	: Société de Réanimation de Langue Française.
HLA	: Human Leucocyte Antigen.
IL	: Interleukine.
CRP	: Protéine C réactive.
IFN	: Interferon.
CEC	: Circulation extra-corporelle.
CI	: Complexes immuns circulant.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
CMV	: Cytomégalovirus.
EBV	: Virus d'Epstein-Barr.
Ag/Ac	: Antigène /Anticorps.
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome.
PA IgG	: IgG associés aux plaquettes.
NS	: Non significatif.



INTRODUCTION	1
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	3
I.cellule mégacaryocytaire]:	4
II.Plaquettogenèse [10] :	4
III.Plaquette et ses fonctions:	5
1.Composition des plaquettes :	6
2.Fonctions des plaquettes :	8
IV.Régulation de la mégacaryocitose :	10
1.Régulation humorale :	10
2.Régulation moléculaire:	12
3.Mort physiologique des plaquettes:	12
PATIENTS ET METHODES	14
I.Type et durée d'étude :	15
II.Critères d'inclusion :	15
III.Critères d'exclusion :	15
IV.Recueil et analyse des données :	15
RÉSULTATS ET ANALYSES	16
I.Etude descriptive:	17
1.Fréquence :	17
2.Répartition selon l'âge :	17
3.Répartition selon le sexe :	18
4.Diagnostic d'admission :	18
5.Antécédents :	19
6.Scores de gravité	19
II.Caractéristiques de la thrombopénie :	20
1.Date d'apparition :	20
2.Profondeur de la thrombopénie :	21
3.Les étiologies de la thrombopénie	21
4.bilan clinique à l'admission :	23
III.Facteurs associés :	24
1.état de choc :	24
2.sepsis :	24
3.cathéter veineux central :	25
4.traumatisme :	25
5.transfusion sanguine :	25
6.bilan biologique :	26
IV.Evolution et complications:	27
V.Mortalité :	27
VI.La durée de séjour :	28

DISCUSSION	30
I.Epidémiologie :	31
1.Incidence :	31
2.Données démographiques :	32
II.Physiopathologie :	33
1.Mécanismes physiopathologiques :	33
2.Classification physiopathologique des thrombopénies :	34
III.Démarche diagnostique :	36
1.Confirmation de la réalité de la thrombopénie :	36
2.Apprécier le contexte clinique et le type de pathologie associée :	37
3.Appréciation du risque hémorragique :	38
4.Etiologies de la thrombopénie :	39
IV.Facteurs associés à la thrombopénie :	61
V.Traitement :	63
1.Rappel sur la transfusion des plaquettes :	64
2.Prise en charge spécifique au cours des principales causes de la thrombopénie en réanimation	67
VI.Mortalité et pronostic :	72
CONCLUSION	74
ANNEXES	76
RÉSUMÉS	83
BIBLIOGRAPHIE	87

A decorative, ornate frame with a central rectangular opening. The frame is composed of intricate scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "INTRODUCTION" is written in a bold, serif, all-caps font. The text is slightly shadowed, giving it a three-dimensional appearance as if it's floating within the frame.

INTRODUCTION

La thrombopénie est classiquement définie par une numération plaquettaire inférieure à 150.000/ mm³. Cette définition n'est cependant pas unanime. En effet, certains experts internationaux ont retenu la valeur de 100.000/ mm³ comme seuil diagnostique pour définir la thrombopénie [1].

En réanimation, la plupart des auteurs utilisent le seuil classique de 150.000/ mm³ [2,3,4,5]. 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 [6].

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, thrombopénie due à un alloanticorps) [1].

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 celle induite par l'héparine [7].

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].

Le but de ce travail est d'évaluer l'incidence de la thrombopénie au service de réanimation chirurgicale, de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, déterminer les différentes étiologies, les modalités thérapeutiques et la morbi-mortalité liée à cette thrombopénie.

***RAPPEL
PHYSIOLOGIQUE***

La constatation d'une thrombopénie est fréquente en milieu de réanimation, les causes sont multiples, cependant dans bien des circonstances, ses mécanismes physiopathologiques demeurent mal étudiés. Dans ce sens, il sera utile de comprendre la physiologie de la thrombopénie [10].

I. cellule mégacaryocytaire [10]:

La lignée mégacaryocytaire commence au moment où la cellule polypotente hématopoïétique se détermine en une cellule capable de prolifération, le progéniteur mégacaryocytaire. Après un certains nombre de mitoses la cellule arrive à un stade de transition.

Elle va alors augmenter sa taille par un processus tout à fait original en commutant son système de prolifération par mitoses (duplication de l'ADN (acide désoxyribonucléique) avec séparation cellulaire (cytokinèse) en un système de duplication de l'ADN sans cytokinèse appelé endomitose. Ces endomitoses se font sans séparation du noyau, si bien que le mégacaryocyte reconnaissable morphologiquement est une cellule contenant un seul noyau polylobé et polyploïde. Le volume de la cellule et de son cytoplasme va augmenter parallèlement à la croissance de la ploïdie amplifiant ainsi la production plaquettaire.

II. Plaquetto-genèse [10] :

Les mécanismes de la formation plaquettaire par le mégacaryocyte commencent seulement à être connus. Pendant des années, il a été considéré que les membranes de démarcation délimitaient les territoires plaquettaires au sein du cytoplasme du mégacaryocyte.

Dans cette hypothèse, la plaquetto-genèse survenait après rupture de la membrane cytoplasmique du mégacaryocyte. Des travaux anciens ont montré qu'en fait avant de libérer des plaquettes, le mégacaryocyte s'allonge, prenant parfois la forme d'une pieuvre. Cet allongement se fait grâce à la réserve de membrane cytoplasmique que représentent les membranes de

démarcation, sous l'action des microtubules qui réorganisent ainsi les organelles du mégacaryocyte. Ce processus actif est actuellement appelé « formation de proplaquettes ». A intervalles réguliers, le long de ces allongements cytoplasmiques apparaissent des constriction où se concentrent les microtubules et les microfilaments qui vont ensuite rompre le cytoplasme et aboutir à la formation des plaquettes. Les plaquettes ne semblent pas être produites directement dans la moelle, mais plutôt dans la circulation vasculaire, soit par passage de ces pseudopodes du mégacaryocyte à travers l'endothélium vasculaire, soit au niveau de la circulation pulmonaire après migration des mégacaryocytes. Lors de la fragmentation, les proplaquettes ont une forme allongée avec des microtubules orientés de manière longitudinale.

Les plaquettes acquièrent leur forme définitive, discoïde, lorsque les microtubules se réorientent de manière circulaire sous la membrane plaquettaire.

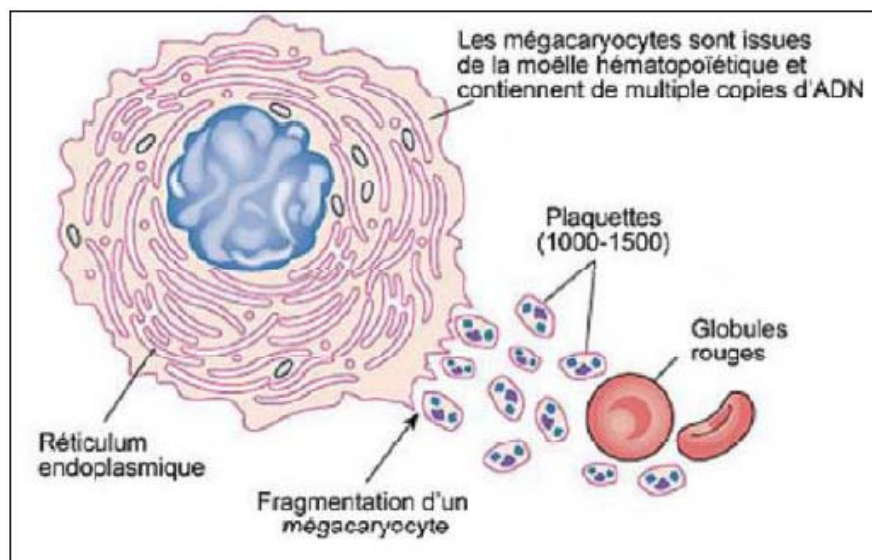


Figure 1 : illustration d'une thrombopoïèse normale [10].

III. Plaquette et ses fonctions [11,12,13]:

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 présumé de sentinelle des plaquettes.

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 celle-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 des plaquettes, 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).

- 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 de 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 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 biochimique 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.

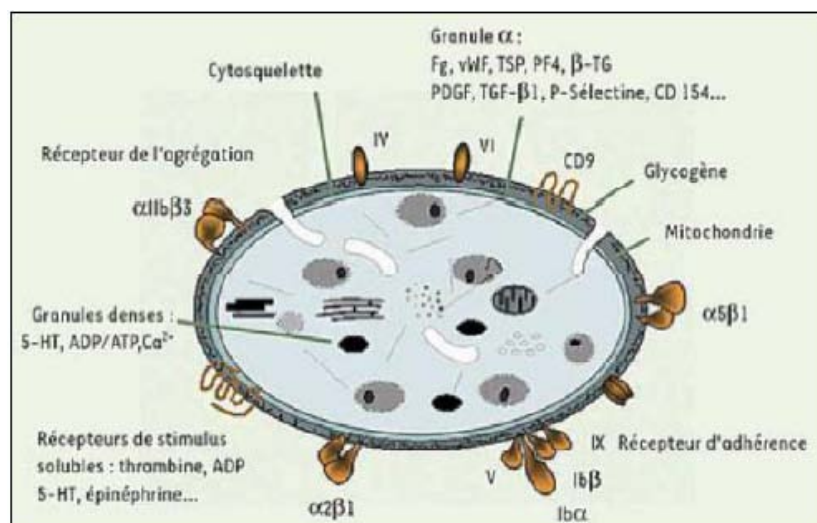


Figure 2: schéma d'une plaquette.

2. Fonctions des plaquettes :

2-1 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 du 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 événements concourt à l'activation des intégrines plaquettaires, particulièrement l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$, 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.

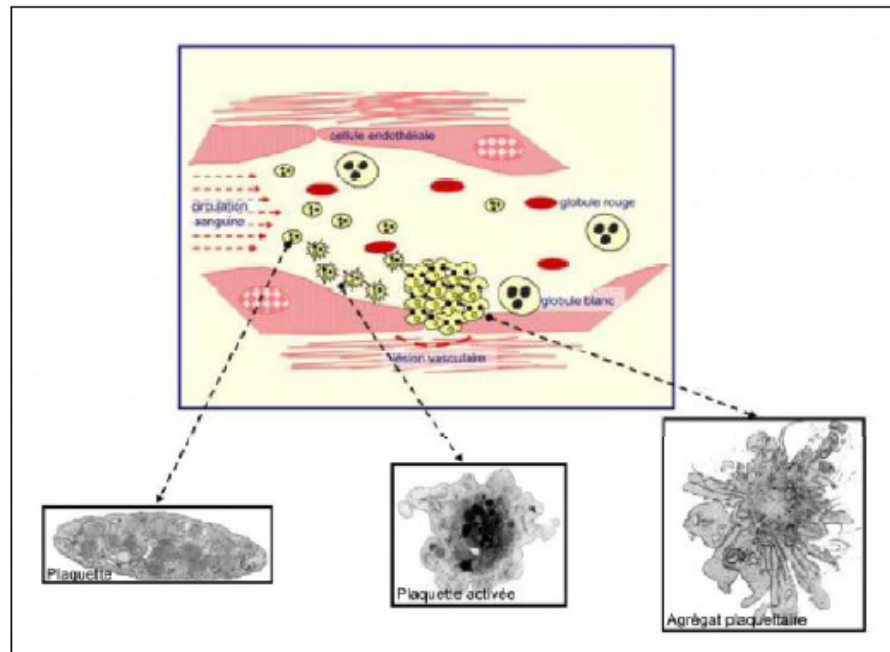


Figure 3 : Activation de la plaquette.

2-2 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.

2-3 Fibrinolyse:

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

2-4 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.

2-5 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).
- 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.

IV. Régulation de la mégacaryocytose :

1. Régulation humorale :

1-1 La thrombopoïétine :

Le développement des mégacaryocytes et la formation de plaquettes sont sous la dépendance de nombreuses cytokines, dont la principale est la thrombopoïétine ou TPO.

La découverte en 1994 de la TPO et de récepteur spécifique C-Mpl a été une avancée considérable dans la compréhension de la régulation de la mégacaryocytopoïèse [15]. Elle a été précédée par la mise en évidence de récepteur spécifique, C-Mpl, décrit par l'équipe française de recherche de Françoise Wendling et William Vainchenker [15]. La TPO est la cytokine majeure de la lignée, à l'instar de l'érythropoïétine (ETO) pour la lignée érythroblastique. Elle se fixe sur le récepteur C-Mpl, elle est produite par les cellules hépatiques et stromales et agit aussi bien sur les étapes précoces de la mégacaryopoïèse que sur les étapes tardives, dont elle favorise la

différenciation, mais contrairement à l'ETO, elle n'est pas nécessaire à la maturation terminale de la lignée, notamment à la production proplaquettaire et plaquettaire.

Le taux de TPO circulante est essentiellement régulé en feedback par le taux de plaquettes circulantes. En exprimant à leur surface le récepteur de la TPO Mpl-R, les plaquettes sont capables de faire baisser le taux de TPO par leur capacité de clairance de cette dernière. À l'inverse, si le taux des plaquettes baisse, celles-ci n'assurent plus la clairance de la TPO et le taux de TPO augmente. Toutefois, d'autres paramètres interviennent qui rendent plus complexe la compréhension de la régulation. Les mégacaryocytes médullaires expriment Mpl-R et participent à la régulation du taux de TPO, ce qui explique qu'au cours du PTI (purpura thrombopénique immunologique), le faible nombre de plaquettes ne s'accompagne pas d'une augmentation du taux de TPO [14].

1-2 Autres facteurs de croissance:

Les autres cytokines qui fonctionnent avec la TPO et ont une action sur la mégacaryopoïèse sont l'IL3, l'IL6, l'IL11, le SCF (stimulating colony factor), GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor), G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), oncostatine M, leukemia inhibiting facteur (LIF) et le c-kit ligand [16]. Certains de ces facteurs ont une activité qui n'a été démontrée qu'in vitro sur des cultures cellulaires et n'ont pas de potentiel thérapeutique in vivo (G-CSF, GM-CSF). D'autres peuvent potentialiser l'action de la TPO. L'IL6 et les membres de cette famille (IL11, oncostatine M, LIF) exercent leur action par l'intermédiaire du récepteur gp130. L'IL11 a été utilisée dans le traitement des aplasies médullaires ; finalement, l'IL3 synthétisée par les mégacaryocytes exerce une régulation autocrine et stimule la formation des proplaquettes, métabolisme étant dépendant du facteur de transcription p45 NF-E2 [17].

De plus, une régulation négative intervient. C'est le cas du transforming growth factor (TGF) β et du PF4 (platelet factor), inhibiteurs de la mégacaryopoïèse.

Enfin, le microenvironnement médullaire exerce une action sur la mégacaryopoïèse [18] : les cellules endothéliales sécrètent des cytokines et présentent des molécules d'adhésion favorisant les échanges entre les deux types cellulaires. Les glycosaminoglycanes interagissent avec le PF4 et lient certaines cytokines (IL1, IL3, IL6, GM-CSF).

2. Régulation moléculaire:

L'expression régulée des différents gènes nécessaires à la différenciation de la lignée mégacaryocytaire est rendue possible par l'action spécifique de complexes faisant intervenir des facteurs de transcription spécifiques de lignées ou ubiquitaires [19]. Notamment, du fait que les lignées érythroïdes et mégacaryocytaires dérivent d'un même progéniteur, plusieurs facteurs de transcription sont communs à ces deux lignées, par exemple GATA-1 et cofacteur friend of GATA-1 (FOG-1), mais interviennent dans la régulation d'expression de gènes différents [19].

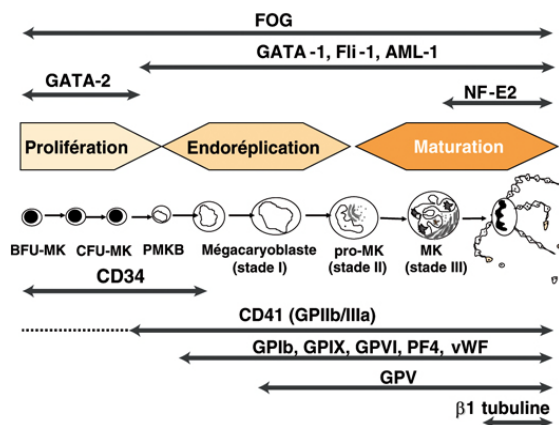


Figure 4 : régulation moléculaire de la mégacaryocytose.[14]

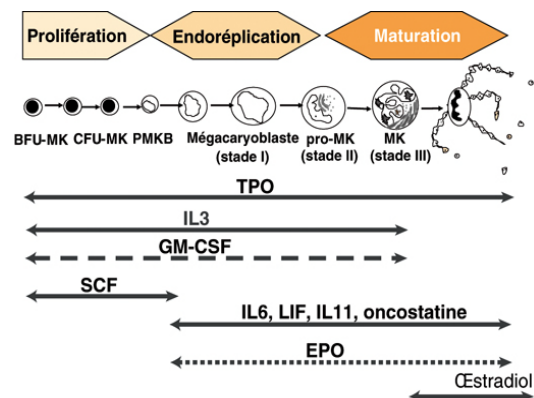


figure 5 : régulation humorale de la mégacaryocytose.[14]

3. Mort physiologique des plaquettes [14] :

La majorité des plaquettes meurent par sénescence, une minorité environ 20% est détruite au hasard : la plupart de ces dernières seraient consommées sur l'endothélium ou

l'intima, où elles contribuent grandement au maintien et à la restauration de l'intégrité vasculaire.

Le cimetière naturel des plaquettes est constitué par les phagocytes mononucléés du système histiocytaire : ils éliminent les plaquettes sénescents. La rate est l'organe principal de destruction physiologique des thrombocytes, le foie et la moelle osseuse ont une fonction complémentaire.



I. Type et durée d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective, portant sur tous les patients ayant présenté une thrombopénie au service de réanimation chirurgicale, de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 2ans, allant du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2013.

II. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients présentant une thrombopénie définie par un taux de plaquettes inférieur à $150.000/mm^3$, pris en charge au service de réanimation chirurgicale, après avoir éliminé une fausse thrombopénie.

III. Critères d'exclusion :

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

IV. Recueil et analyse des données :

Pour chaque malade recruté, une fiche d'exploitation a été établie, remplie à partir des dossiers médicaux et précisant les données épidémio-cliniques, les scores de gravité, la morbidité et la mortalité. (Voir annexe 1).

L'étude statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS. 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.

*RESULTATS
&
METHODES*

I. Etude descriptive:

1. Fréquence :

Au cours de cette période de 24 mois, 762 malades ont été admis au service de réanimation chirurgicale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Seulement 106 malades ont présenté une thrombopénie et ont répondu aux critères d'inclusion, soit une fréquence globale de 14 %. (Figure 6)

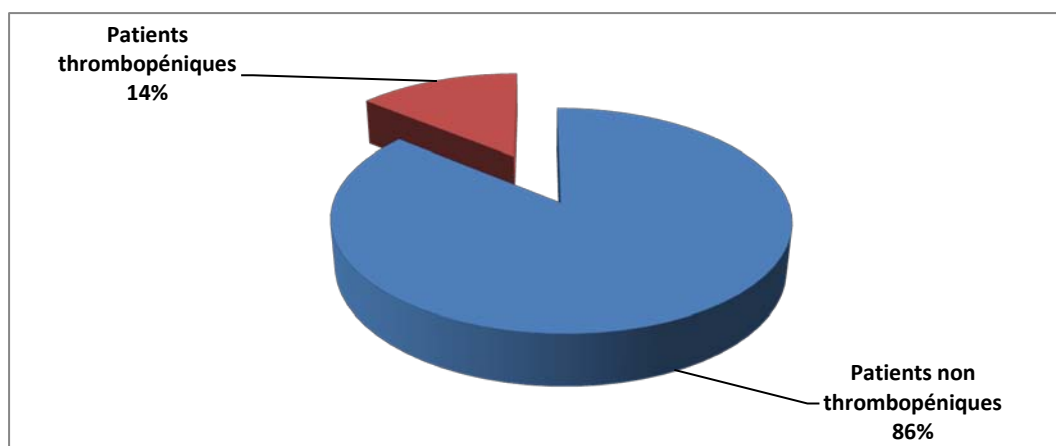


Figure 6 : Fréquence globale de la thrombopénie en réanimation.

2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients thrombopéniques était de 45 ± 21 ans (Tableau I).

Tableau I : répartition par tranche d'âge

Age	Patients thrombopéniques N(%)
16-25	13(12)
26-35	18(17)
36-45	21 (20)
46-55	27 (26)
56-65	14 (13)
66-75	11 (10)
76-85	2 (2%)

3. Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, nous avons retrouvé 70 hommes (66%) et 36 femmes (34%), soit un sex-ratio de 1,95. (Figure 7)

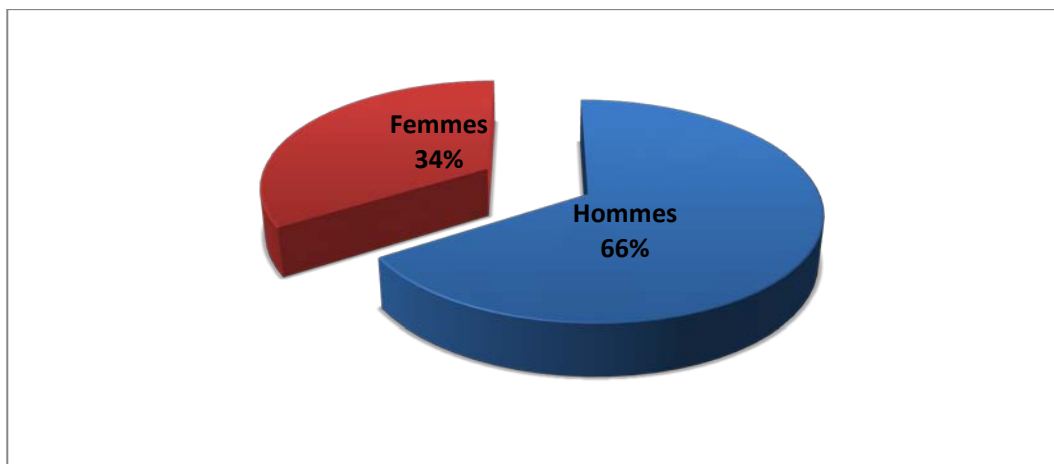


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.

4. Diagnostic d'admission :

La pathologie initiale est médicale chez 36 patients (34%) et chirurgicale chez 70 patient (66%). (Tableau II)

Tableau II : Répartition des malades thrombopéniques en fonction du diagnostic d'admission

Pathologie	Nombre des cas (%)
Viscérale	25 patients (24%)
Traumatologie	21 patients (20%)
Neurochirurgie	20 patients (19%)
Urologie	4 patients (4%)
Gastro-entérologie	7 patients (6%)
Cardiologie	3 patients (3%)
Hématologie	3 patients (3%)
Néphrologie	7 patients (6%)
Neurologie	4 patients (4%)
Pulmonaire	3 patients (3%)
Intoxication	6 patients (5%)
Divers	3patients (3%)

5. Antécédents :

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

On note une prédominance du diabète, de l'HTA, des habitudes toxiques, suivi par la présence d'hépatopathies et de chirurgie antérieure, vient ensuite les cardiopathies, le séjour en zone tropicale, les pathologies rénales et respiratoires. Par ailleurs 67 de nos patients (63%) n'avaient aucun antécédent pathologique notable avant leur admission en réanimation (Tableau III).

Tableau III : ATCDs médico-chirurgicaux des malades thrombopéniques.

Antécédent	Nombre de patients(%)
Chirurgie abdominale	3 (3%)
Chirurgie thoracique	2 (<2%)
Diabète	10(9%)
HTA	8(8%)
Tabac	5(5%)
Alcool	2(<2%)
Hépatopathie	5(5%)
Néphropathie	3(3%)
Pneumopathie	3(3%)
Cardiopathie	3(3%)
Séjour en zone tropicale	3(3%)
Hémopathie	1(<1%)
Neurologique	2(<2%)
Psychiatrie	2(<2%)
cancer	1(<1%)

6. Scores de gravité : (Annexe II et III)

6-1 SAPS II : (Tableau IV)

Chez nos patients thrombopéniques la valeur moyenne était de 46 ± 24 .

Chez les malades non thrombopéniques la valeur moyenne était de 34 ± 20 .

Tableau IV : valeur de SAPS II des patients décédés et non décédés des deux groupes.

	Patients décédés	Patients non décédés
Patients thrombopéniques	61±20	36±17
Patients non thrombopéniques	56±18	32±21

Un SAPS II supérieur à 40 est un facteur prédictif de mortalité.

6-2 SOFA score : (Tableau V)

Dans notre groupe de patients thrombopéniques la valeur moyenne était de 6,1±2,8.

Chez les non thrombopéniques la valeur moyenne était de 4,9±3,6.

Tableau V : valeur de SOFA score des patients décédés et non décédés des deux groupes.

	Patients décédés	Patients non décédés
Patients thrombopéniques	8±1	5±2
Patients non thrombopéniques	9±2	3±1

Un SOFA score supérieur à 8 est un facteur prédictif de mortalité.

II. Caractéristiques de la thrombopénie :

1. Date d'apparition :

Chez 55 patients (52 %) la thrombopénie est apparue dans les premières 48h d'hospitalisation.

Chez 51 patients (48%) elle est apparue après 48h d'hospitalisation avec des extrêmes allant de 3 à 12 jours. (Figure 8)

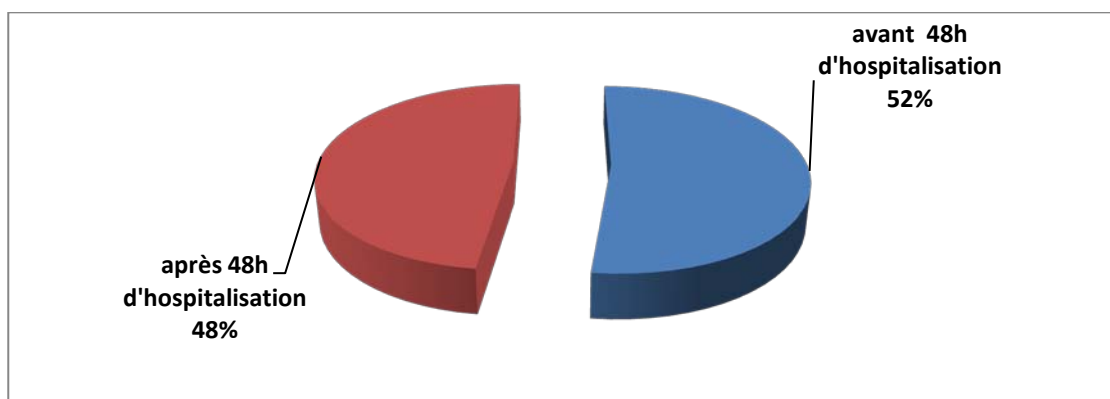


Figure 8 : Répartition des patients en fonction du délai d'apparition de la thrombopénie.

2. Profondeur de la thrombopénie :

Le taux moyen des plaquettes chez nos patients thrombopéniques était de 90.000 / mm³ avec des extrêmes allant de 4.000 à 148.000 / mm³.

30 patients thrombopéniques, soit 28% des cas ont présenté une thrombopénie avec un taux de plaquette entre 20.000 et 50.000/ mm³.

15 patients thrombopéniques, soit 14% des cas, avaient un taux de plaquettes inférieur à 20.000/ mm³, dont 3 avaient un taux inférieur à 10.000/ mm³ (Figure 9).

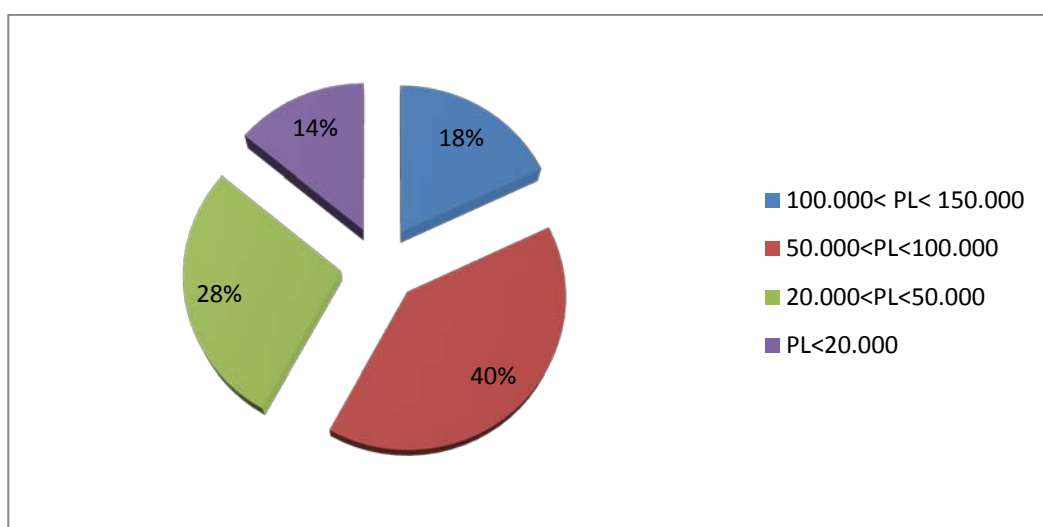


Figure 9 : Répartition des patients en fonction du chiffre plaquettaire.

3. Les étiologies de la thrombopénie : (Figure 10)

Sur les 106 malades recensés, le sepsis était incriminé comme cause de thrombopénie chez 36 patients (34%), suivi par les traumatismes, dominés par les traumatismes crâniens, chez 25 patients (24%), ensuite viennent les admissions post-opératoires des chirurgies lourdes chez 11 patients (11%), les hépatopathies chez 8 patients (7%), l'insuffisance rénale chez 7 patients (6%), SDRA chez 7 patients (6%), les causes toxiques décelées chez 5 patients (5%), et enfin viennent les transfusions massives chez 2 patients, le paludisme grave chez 2 patients, un cas d'embolie graisseuse, un cas de métastase et un cas de lymphome.

Aucun cas de thrombopénie induite par l'héparine n'a été suspecté dans le service durant la période d'étude.

Donc le sepsis, les traumatismes et les admissions postopératoires des chirurgies lourdes sont les causes les plus incriminées dans l'apparition de la thrombopénie en réanimation dans la population étudiée.

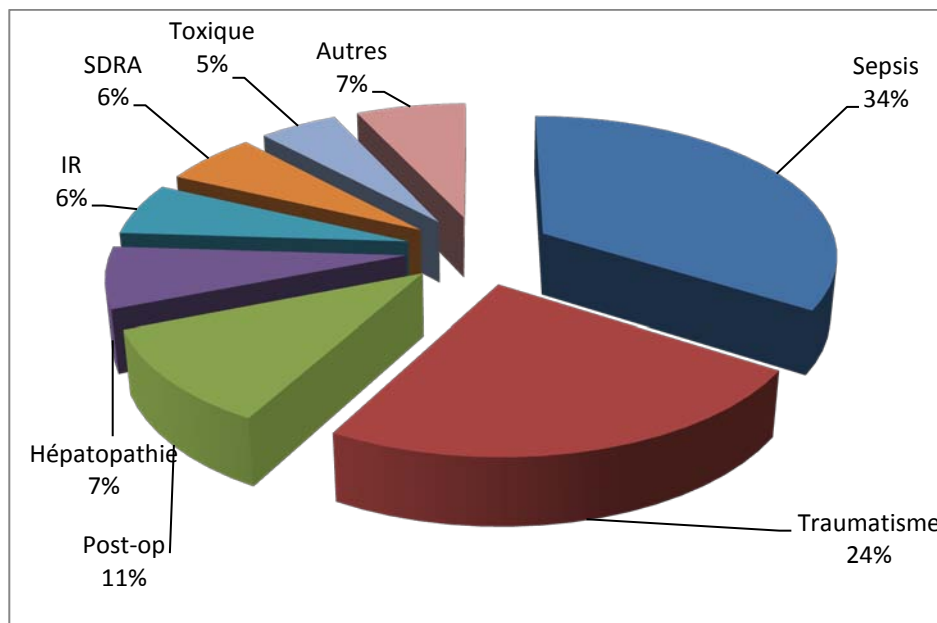


Figure 10 : causes des thrombopénies

Les principaux médicaments reçus par nos patients thrombopéniques sont :

- Les antalgiques : les analgésiques ont été pris par 95% des malades, ils sont représentés essentiellement par du paracétamol.
- Les antibiotiques : la consommation d'antibiotiques est observée chez 87% des patients, ils sont représentés essentiellement par l'amoxicilline protégée et les céphalosporines de 3^{ème} génération.
- Les hémostatiques : l'utilisation d'hémostatiques est observée chez 28% des malades, on note que 93% des patients ayant consommé ce type de médicament ont pris des HBPM à visée préventive.
- Les psychotropes : le phénobarbital a été pris par 31% de nos patients. (Tableau VI)

Tableau VI : Médicaments ayant été reçus chez les patients thrombopéniques

Médicaments		Nombre de patients (%)
Phénobarbital		33 (31%)
HBPM		29 (27%)
AVK		1 (<1%)
ATB	Ceftriaxone	41 (39%)
	Aminosides	9 (8%)
	Amoxicilline protégée	44 (41%)
	Métronidazole	19 (18%)
	Imipenème	3 (3%)
	Invanz	4(4%)
Paracétamol		101 (95%)
AINS		2 (<2%)
IPP		23 (22%)
Anti-H2		67 (63%)
Dopamine		7 (7%)
Dobutamine		9 (8%)
Noradrenaline		6 (6%)
Salbutamol		3 (3%)
Solumedrol		17 (16%)
Autres		8 (8%)

4. bilan clinique à l'admission :

4-1 état hémodynamique :

Dans notre étude, l'état hémodynamique est jugée Instable chez 39 patients thrombopéniques (37%), et chez 22% des patients non thrombopéniques.

4-2 GSC initial :

Dans notre série, on a observé que 46 patients (44%) avaient un GSC entre 9 et 14, alors que 32 (30%) patients avaient un GSC = 15 et 28 patients (26%) avaient un GSC < ou = à 8. (Figure 11)

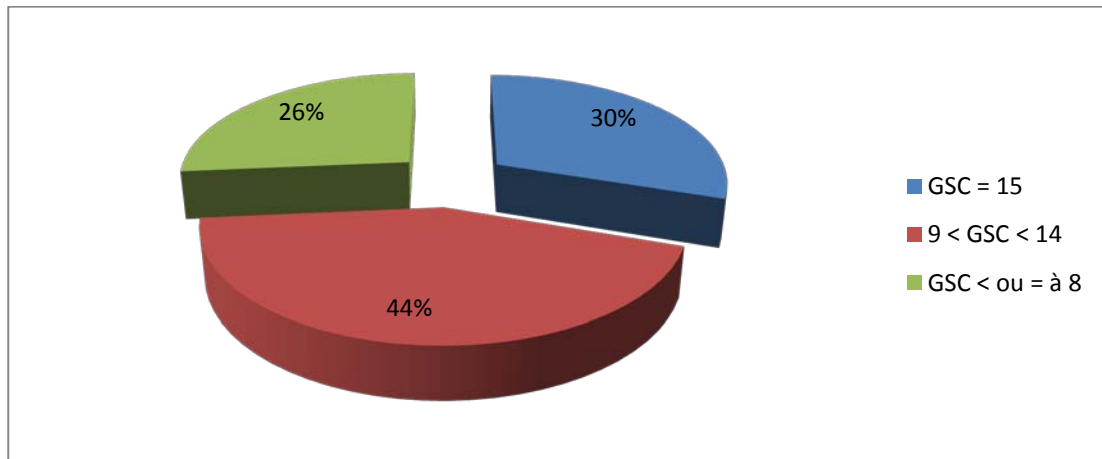


Figure 11: Répartition des patients en fonction du score de Glasgow.

4-3 Déficit neurologique :

Un déficit neurologique a été noté chez 14 de nos patients (13%). Alors qu'on n'a noté aucun déficit chez 87% des patients thrombopéniques.

4-4 ventilation mécanique à l'admission :

Dans le groupe des patients thrombopéniques la ventilation mécanique a été présente chez 66 patients (62%) et absente chez 40 malades (38%).

III. Facteurs associés :

1. état de choc :

Dans notre série, l'état de choc a été trouvé chez 34% des patients dominé par le choc septique chez 19 patients (18%), le choc hémorragique chez 12 patients (11%), ensuite viennent le choc cardiogénique chez 4 patients et le choc anaphylactique chez un seul cas.

2. sepsis :

Dans notre étude, on a objectivé un état de sepsis chez 36 patients thrombopéniques (34%).

3. cathéter veineux central :

Il a été trouvé chez 91% (96 patients) de nos patients thrombopéniques et chez 58% des patients non thrombopéniques.

Donc, la présence d'un cathéter central est un facteur associé à la thrombopénie.

4. traumatisme :

Le traumatisme était la cause d'admission en réanimation chez 39 patients thrombopéniques soit 37% (Tableau VII).

Tableau VII: différents types de traumatisme.

Type de traumatisme	Nombre de patients	
Crâne	25	
Poly traumatisme	23	
Abdomen	15	
Thorax	12	
Rachis	5	
Membre	Membre supérieur	11
	Membre inférieur	19
Bassin	2	

5. transfusion sanguine :

5-1 Plasmas frais congelé (PFC) :

37 patients thrombopéniques (35%) avaient reçu du PFC contre 14% des patients non thrombopéniques.

5-2 culots globulaires (CG) :

Dans notre étude 53 % de nos malades thrombopéniques (56 patients) avaient reçu des culots globulaires contre 41% des patients non thrombopéniques.

5-3 culot plaquettaire (CP) :

21% des patients thrombopéniques ont bénéficiés de transfusion par des concentrés plaquettaires avec en moyenne 5 ± 2 unités par malade.

6. bilan biologique :

6-1 Bilan d'hémostase :

a. Perturbation du bilan d'hémostase :

Un bilan d'hémostase perturbé était observé chez 49 malades (46%). (Tableau VIII)

Tableau VIII: perturbation du bilan d'hémostase.

	TP bas	TCA allongé
Nombre de patients thrombopéniques	47	49
Nombre de patients non thrombopéniques	69	70

b. Taux de prothrombine (TP) :

La valeur moyenne du TP chez nos patients thrombopéniques était de 52 %.

c. Taux de céphaline activé (TCA) :

Dans notre étude, le TCA moyen était de 41 %.

6-2 Bilan rénal :

41 patients thrombopéniques ont présenté une insuffisance rénale, soit 39 %, avec une valeur moyenne de l'urée à 1.4 g/l et une valeur moyenne de la créatinine à 38 mg/l.

6-3 Bilan hépatique :

Un taux de bilirubine élevé (>13 mg/l) était retrouvé chez 37 de nos patients thrombopéniques (35%), avec une valeur moyenne de la Bilirubine à 17 mg/l, une valeur moyenne de la phosphatase alcaline à 279 UI/l du GOT à 130 UI/l et du GPT à 121 UI/l.

IV. Évolution et complications:

Un syndrome hémorragique est survenu chez 21 patients, soit dans 20% des cas :

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

Plus la thrombopénie est profonde, plus le risque hémorragique est important (Figure 12).

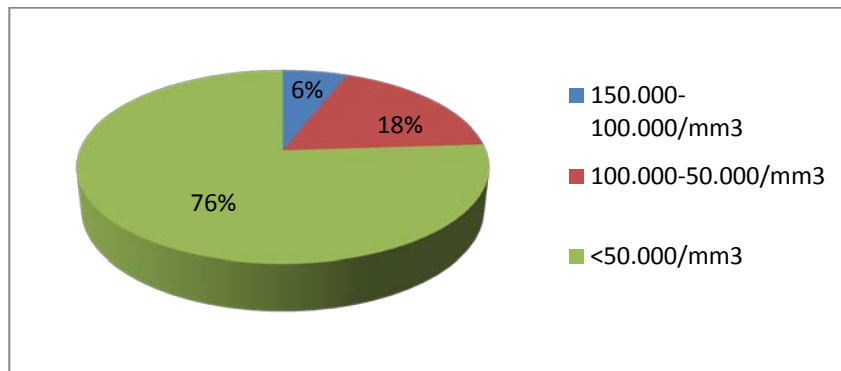


Figure 12: fréquence du syndrome hémorragique en fonction de la profondeur de la thrombopénie.

V. Mortalité :

Parmi les 106 patients thrombopéniques, 58 malades sont décédés, soit un taux de mortalité chez ces patients de 55%. Contre 20% (130malades) chez les patients non thrombopéniques (Figure 13).

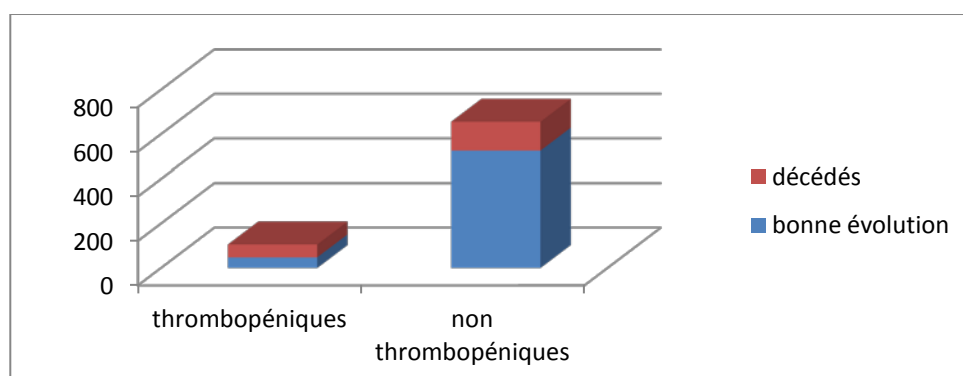


Figure 13: évolution des patients en fonction de la présence ou non de la thrombopénie.

Le délai moyen de décès était de 8 jours avec des extrêmes allant du 3 au 28^{ème} jour d'hospitalisation. Ce délai était plus court chez les patients avec état de choc septique ou en cas de syndrome hémorragique grave.

Dans notre étude la mortalité était proportionnelle à la sévérité de la thrombopénie (Tableau IX).

L'état de choc et des scores de gravité élevés étaient les facteurs associés à la mortalité chez nos malades thrombopéniques (Tableau X).

Tableau IX: Relation entre mortalité et sévérité de thrombopénie.

Taux de plaquettes (en élément /mm ³)	Nombre de malade	Nombre de décès
Entre 150–100.10 ³ / mm ³	19	5(26%)
Entre 100–50.10 ³ / mm ³	42	18(43%)
Entre 50–20.10 ³ / mm ³	30	22(73%)
< 20.10 ³ / mm ³	15	13(86%)

Tableau X: facteurs associés à la mortalité chez les patients thrombopéniques.

Facteurs associés	Patients non décédés	Patients décédés	Significativité statistique (p)
SOFA score	5±2	8±1	< 0.01
SAPS II	36±17	61±20	< 0.05
Etat de choc	11	25	< 0.05

VI. 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.

Le tableau XI compare les différents paramètres entre les patients thrombopéniques et non thrombopéniques.

Tableau XI : Différences cliniques et pronostiques entre les patients thrombopéniques et non thrombopéniques.

Paramètre		Patients thrombopéniques	Patients non thrombopéniques	Significativité statistique (p)
Age		45+/-21	47+/-19	NS
Sexe	Masculin	70(66%)	394(60%)	NS
	Féminin	36(34%)	262(40%)	NS
Instabilité hémodynamique		39(37%)	144(22%)	<0.02
Ventilation mécanique		66(62%)	354(54%)	NS
SAPSII	patients décédés	61+/-20	56+/-18	NS
	patients non décédés	36+/-17	32+/-21	NS
SOFA score	patients décédés	8+/-1	9+/-2	NS
	patients non décédés	5+/-2	3+/-1	NS
Etat de choc		36(34%)	99(15%)	<0.02
Cathéter veineux central		96(91%)	380(58%)	<0.001
Sepsis		36(34%)	59(9%)	<0.001
Traumatisme		39(37%)	112(17%)	<0.001
Insuffisance rénale		41(39%)	46(7%)	<0.001
Transfusion sanguine	PFC	37(35%)	92(14%)	<0.001
	CG	56(53%)	269(41%)	<0.01
	CP	22(21%)	0	<0.001
Taux de mortalité		55%	20%	<0.001

DISCUSSION

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes surrounds the word "DISCUSSION". The word is written in a bold, italicized, serif font with a slight 3D effect.

I. Épidémiologie :

1. Incidence :

L'incidence de la thrombopénie lors d'une hospitalisation en réanimation, varie entre 12 et 43% selon les études [20–28]. Cette disparité de l'incidence selon les études s'explique par le type de la population étudiée (chirurgicale, médicale, médico-chirurgicale, obstétricale ou pédiatrique) et la variabilité des critères d'inclusion (valeur seuil définie de la thrombopénie et durée minimale de séjour).

Dans notre étude cette incidence est de l'ordre de 14% pour un seuil de plaquettes $<150.000/\text{mm}^3$, ce qui concorde avec la littérature.

Par ailleurs, un chiffre de plaquette, même normal, lors de l'admission ne permet pas de présager de la survenue secondaire de la thrombopénie [9]. Dans notre série 48% des patients avaient un taux normal des plaquettes à l'admission.

La thrombopénie est considérée comme légère, modérée, sévère et profonde pour un taux de plaquettes respectif de 150.000, 100.000, 50.000 et 20.000/ mm^3 . En effet, la présence d'une thrombopénie sévère n'est trouvée que chez 28 patients sur les 52 patients thrombopéniques dans la série de Stéphan [24], et chez 19 sur les 67 patients thrombopéniques de la série de Vandijk [5] et chez 24 sur 145 patients thrombopéniques dans la série de Crowter [28]. Dans notre série, la thrombopénie sévère est observée chez 44 patients sur 106 malades thrombopéniques.

Le tableau XII résume les différentes incidences retrouvées selon les principales séries.

Tableau XII: incidences de la thrombopénie.

	Notre étude	Stéphan [24] France	Shakravity [20] U.K	Masrouki [9] tunisie	Bonfiglio [22] USA	Lim.SY [8] Korea	Crowter [28] Inde	Acka [25] Belgique
Nature d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
Seuil de thrombopénie (/mm³)	<150.000	<100.000	<100.000	<150.000	<150.000	<150.000	<150.000	<150.000
Nombre de malade	762	147	235	100	314	503	261	1449
Nombre de thrombopénique	106	63	89	27	124	186	62	440
Incidence (%)	14	43	38	27	40	37	23	30
Type de réanimation	médico-chirurgicale	chirurgicale	médico-chirurgicale	médico-chirurgicale	médico-chirurgicale	Médicale	médico-chirurgicale	médico-chirurgicale

2. Données démographiques :

2-1 Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients est relativement jeune (45ans), mais l'âge ne constitue pas un facteur de risque pour le développement d'une thrombopénie (Tableau XIII).

Tableau XIII: répartition selon l'âge.

	Notre étude	ELMOUHRI Fès [39]	Lim.SY Korea [8]	Aissaoui Algérie [7]
Age moyen (année)	45	48	65,5	50,1

2-2 Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, on constate une prédominance du sexe masculin, avec 66% des cas. La même chose a été rapportée dans l'étude de Aissaoui, d'ELMOUHRI et de Lim SY (Tableau XIV).

Tableau XIV: répartition selon le sexe.

	Notre étude	ELMOUHRI Fès [39]	Aissaoui Algérie [7]	Lim.SY Korea [8]
Sexe masculin (%)	66	60	60	62,4

II. Physiopathologie :

1. Mécanismes physiopathologiques [29,30] :

Classiquement on distingue des thrombopénies d'origine centrale ou périphériques :

1-1 Les thrombopénies périphériques :

Elles résultent de la destruction ou de la consommation des plaquettes d'origine immunologique ou non immunologique. On peut en rapprocher des phénomènes de dilution ou de séquestration plaquettaires.

L'hyperdestruction est le plus souvent immunologique due à la fixation d'immunoglobuline sur les plaquettes du malade. Il peut s'agir d'auto-anticorps se fixant par le fragment Fab de l'immunoglobuline et dirigé vers un antigène spécifique de la membrane plaquettaire particulièrement la GR IIb IIIa ; ou de complexes immuns se fixant sur les plaquettes par le fragment Fc de l'immunoglobuline. Les plaquettes recouvertes par les immunoglobulines sont phagocytées par les macrophages qui interagissent par le récepteur pour le fragment Fc de l'immunoglobuline.

L'hyperconsommation 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.

Ces thrombopénies périphériques sont de loin les plus fréquentes, caractérisées par un raccourcissement de la durée de vie des plaquettes, une stimulation parallèle de la

mégacaryopoïèse avec augmentation du nombre, de la taille et de la rapidité de maturation des mégacaryocytes, cependant insuffisante pour compenser les pertes plaquettaires.

1-2 Les thrombopénies centrales :

Elles correspondent à une diminution de la production plaquettaire par réduction du pool des mégacaryocytes, d'origine toxique ou non, et/ou par mégacaryopoïèse inefficace.

2. Classification physiopathologique des thrombopénies [30] :

Une classification fondée sur des critères physiopathologique est représentée dans le tableau XV. Cette classification doit être considérée comme préliminaire, car dans un contexte donné, le déterminisme de la thrombopénie est vraisemblablement plurifactoriel [7]. De ce sens de nombreux facteurs pathogène étaient susceptible de jouer simultanément, ou les un après les autres, un rôle dans la genèse de la thrombopénie. Ainsi les critères nosologiques les plus adaptés seront utilisés dans cette classification, aucune n'étant toute à fait satisfaisant prise isolément.

Tableau XV: classification physiopathologique des thrombopénies [30]

Classe physiopathologique		étiologies
Thrombopénies centrales (réduction du pool des précurseurs mégacaryocytaires ou thrombopoïèse inefficace)		Radiations ionisantes, agents cytotoxiques.
		Aplasie médullaire, maladie de Fanconi.
		hémoglobinurie paroxystique nocturne.
		Amégacaryocytose congénitale, thrombopénie familiale.
		Carence en folate et en vitamine B12.
		Alcool, thiazidique, NO.
		Infection virale (CMV, rougeole rubéole),
Thrombopénie périphériques (consommation et destruction plaquettaire)	Immunologique	Purpura thrombopénique auto-immune (PTAI) idiopathique.
		PTAI associé à maladie de système, syndrome lymphoprolifératif, infection virale (PTAI aigu de l'enfant), infection VIH, anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans)
		Syndrome des antiphospholipides.
		Thrombopénies allo-immunes : thrombopénie néonatale par incompatibilité fœto-maternelle, thrombopénie post-transfusionnelle.
		Médicaments : quinine et quinidine, héparine, sels d'or, pénicillines.
		Infections bactériennes, virales et parasitaires.
		Autres : allergie, réaction anaphylactique.
	Non immunologique	CIVD : infection, complication obstétricales, tumeur, leucémie, angiome, syndrome de Moskovitch (PTT), SHU, prothèse valvulaire.
		Pré-éclampsie, HELP-syndrome.
		Infection bactérienne, virale.
		Syndrome d'activation macrophagique (hystiocytose hémophagocytaire)
		Circuits extracorporelles, sonde de Swan-Ganz
		Brulures étendues.
Dilution/séquestration plaquettaire		Splénomégalie (congestive, infectieuse, tumorale)
		Transfusion massive.

III. Démarche diagnostique :

La thrombopénie chez les patients de réanimation, présente à l'admission ou développée au cours du séjour est un évènement fréquent dont la valeur pronostique péjorative a été soulignée par de multiples études. La définition de la thrombopénie en réanimation est définie selon les études par un chiffre de plaquettes < 150 G/L ou < 100 G/L. La diminution significative (en général 50%) du taux de plaquettes par rapport à une valeur de référence a une signification identique, et les mécanismes physiopathologiques communs justifient une démarche diagnostique similaire.

Selon l'orientation médicale ou chirurgicale des unités de réanimation, le sepsis et les pertes sanguines importantes (polytraumatisme, hémorragies per-et post-opératoires) représentent les situations cliniques les plus fréquemment associées à la survenue d'une thrombopénie [7,9, 24, 25].

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

1. Confirmer la réalité de la thrombopénie.
2. Apprécier le contexte clinique et le type de pathologie associée.
3. appréciation du risque hémorragique.
4. Identifier le mécanisme central ou périphérique.

1. Confirmation de la réalité de la thrombopénie :

Le diagnostic de thrombopénie est aisé en réanimation grâce à la prescription fréquente de numérations formules sanguines. Mais cette thrombopénie doit toujours être confirmée.

Donc il est nécessaire d'écarter une fausse thrombopénie par agglutination in vitro des plaquettes. Ce phénomène dont l'incidence est peu élevée (environ un prélèvement sur 1000) pourrait être plus fréquent en réanimation [31, 32, 33].

Cette fausse thrombopénie survient essentiellement lorsque le prélèvement est réalisé sur EDTA [33]. Ces fausses thrombopénies sont liées à la présence d'anticorps anti-plaquettes dirigés le plus souvent contre un épitope de la GPIIb/IIIa [33].

Les automates actuels permettent de détecter ces agrégats qui sont en général confirmés par examen du frottis sanguin au microscope optique. En cas de thrombopénie avec présence d'agrégats, il est donc nécessaire de contrôler la numération plaquettaire par un prélèvement sur citrate ou sur sang capillaire et qui permet de donner la valeur réelle du taux de plaquettes. Aucune conséquence physiopathologique n'est associée à ces fausses thrombopénies.

2. Apprécier le contexte clinique et le type de pathologie associée :

Si la profondeur de la thrombopénie est en elle-même peu spécifique d'une étiologie, le contexte clinique permet souvent d'orienter son diagnostic étiologique.

Le tableau XVI résume les différents mécanismes physiopathologiques impliqués selon le tableau clinique.

Tableau XVI: Mécanismes de la thrombopénie selon le contexte clinique [34]

Tableau clinique	Mécanismes impliqués
Sepsis	CIVD, hémophagocytose, anticorps anti-plaquettes
Insuffisance rénale aiguë	MAT (SHU, crise rénale sclérodermique, HTA maligne)
Anomalies neurologiques	MAT (PTT, HTA maligne)
Cirrhose	Hypersplénisme, toxicité directe de l'alcool sur les mégacaryocytes, carences nutritionnelles (folates), défaut de production de Tpo
Syndrome coronarien aigu, angioplastie coronaire	anti GPIIb/IIIa, TIH, PTT (clopidogrel), CPBIA
poly traumatisme, hémorragie massive, postchirurgical	Transfusion massive, dilution, consommation
Chirurgie cardiaque	CEC, TIH, dilution

3. Appréciation du risque hémorragique :

L'expérience acquise chez les patients d'onco-hématologie est utile pour appréhender le risque de saignement [35]. Il apparaît que le risque de saignement augmente de façon spectaculaire pour un chiffre de plaquettes inférieur à $20.10^9/l$ chez des patients ayant des risques associés de saignements tels qu'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), un traitement par héparine, une insuffisance rénale ou hépatique, un antécédent de saignement récent ou un état septique [35].

En revanche, le risque de saignement n'augmente pas de façon drastique tant que les plaquettes ne sont pas inférieures à $10.10^9/l$, voire à $5.10^9/l$ chez des patients sans autres pathologies associées [35].

Strauss et al. retrouvent un seuil de $50.10^9/l$ en deçà duquel l'incidence des saignements augmente de façon significative [36]. Dans cette étude, le nadir des plaquettes était identifié comme facteur de risque indépendant de saignement (odds ratio : 4,1 par tranche de $10.10^9/l$ de plaquettes ; intervalle de confiance à 95 % : 1,9–8,8).

Dans une autre étude prospective portant sur 329 patients de réanimation médicale, Vanderschueren et al. retrouvent en revanche un seuil de $100.10^9/l$ en deçà duquel l'incidence des saignements passe de 4 à 52 % [37]. En dessous de ce seuil, l'aggravation de la thrombopénie ne majorait pas la survenue d'un saignement [37]. L'impact des transfusions plaquettaires peut être une des explications avancées.

Dans notre étude, un syndrome hémorragique est survenu chez 21 patients, soit 20% des malades thrombopéniques. Ainsi on a observé qu'un seuil de $50.000/mm^3$ en deçà duquel l'incidence des saignements passe de 18 à 76 %.

A contrario, d'autres études ne retrouvent pas qu'une thrombopénie inférieure à $50.10^9/l$ soit un facteur de risque indépendant de saignement [28, 38].

Il est donc important de tenir compte, au-delà du chiffre de plaquettes, des pathologies associées telles la fièvre, le sepsis, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale ou hépatique, les anomalies acquises des fonctions plaquettaires pour apprécier le risque potentiels de saignement.

4. Etiologies de la thrombopénie :

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 [13].

Le sepsis reste la principale cause de thrombopénie en réanimation, le plus souvent associé à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [40].

4-1 Thrombopénies périphériques :

a. 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 [40].

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 intra-vasculaire disséminée (CIVD), les mécanismes immunologiques et le syndrome d'activation macrophagique (SAM). Dans 40% des cas, plusieurs mécanismes coexistent [41,42,43].

a-1 La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) :

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) résulte de l'activation systémique des mécanismes de la coagulation aboutissant simultanément à la formation de thrombi intra-vasculaires, compromettant la microcirculation sanguine et l'oxygénation indispensable de nombreux organes, et à la survenue d'hémorragies consécutives à la consommation des facteurs procoagulants et des plaquettes [44].

La CIVD est consécutive à un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) difficile à mettre en évidence et qui aboutit à l'apparition de troubles biologico-cliniques patents mettant en jeu le pronostic vital. Le terme de CIVD est donc l'association du SASC et d'un syndrome de consommation excessive des facteurs de la coagulation et des plaquettes [45].

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 rétinienne) [46].

Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée (purpura fulminans, nécroses hémorragiques cutanées). Les dégâts tissulaires engendrés par l'infection ou l'hypoperfusion aggravent la CIVD en produisant une source supplémentaire de thrombine. La présence d'une CIVD est un facteur de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques [9].

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 [44].

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 [24]. Le principal score clinico-biologique utilisé est le score de la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM), on parle de CIVD lorsqu'il est supérieur ou égale à 5 (Tableau XVII) [24].

Tableau XVII: Score de JAAM pour le diagnostic de la CIVD [24].

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

a-2 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 complexes immuns 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 [47,48].

a-3 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 deux 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 [46,49].

Dans un contexte de réanimation, l'examen clinique est assez peu contributif et ce sont donc les perturbations biologiques qui pourront contribuer au diagnostic. 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 (Tableau XVIII) [49,50]:

- élévation des transaminases et/ou de la bilirubinémie.
- Hyperferritinémie.
- élévation des lactico-déshydrogénases (LDH).

- Hypertriglycémie.
- Des troubles de la coagulation dans plus de deux tiers des cas.
- Une CIVD, elle constitue un facteur de mauvais pronostic.
- Le saignement est rare mais il est de mauvais pronostic.
- PAIgG dans 40% des cas.

L'étude de la moelle osseuse est indispensable à l'établissement du diagnostic, le myélogramme étant plus sensible que la biopsie ostéomédullaire. Le nombre de mégacaryocytes est généralement normal ou augmenté. Le nombre de macrophages activés se situe en moyenne aux alentours de 5 % (extrêmes 2 à 15 %). L'infiltration macrophagique peut être aussi observée dans les autres organes hématopoïétiques [49].

**Tableau XVIII: critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique
(D'après HENTER 2007) [49]**

Cinq critères validant parmi huit :
Fièvre Splénomégalie Cytopénie Hémoglobine (Hb) < 9 g/dl Plaquettes < 100.000/mm ³ Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm ³ Hypertriglycémie (> 3 mmol/l) et/ou hypofibrinémie (< 1,5 G/l) Hémophagocytose moelle (ou autre tissu : ganglion, rate, etc.) Ferritine > 500 mg/l CD25 soluble > 2 400 U/ml Activité natural killer (NK) nulle ou abaissée.

Le diagnostic étiologique est parfois difficile et tient au fait que plusieurs pathologies potentiellement responsables de SAM peuvent être associées. Une hémopathie et les infections doivent être systématiquement recherchées. Les biopsies doivent être réalisées sans délai (ganglionnaire, osseuse) avant que les troubles de la coagulation n'apparaissent. Ainsi, la recherche dans le sang des virus EBV et CMV sera systématique, la tuberculose sera recherchée

au moindre doute. La sérologie pour le VIH doit être systématique et la recherche d'anticorps anti-nucléaires complète le bilan d'un SAM inexpliqué [51].

Enfin, il reste un certain nombre de cas où aucune étiologie n'est retrouvée qui doit faire rechercher une forme génétique à révélation tardive. La mise en évidence d'une cause infectieuse, à l'inverse, ne dispense pas, chez un adulte jeune en particulier, de se poser la question d'une forme génétique [51].

La prise en charge est spécialisée : elle nécessite dans tous les cas l'identification et le traitement de la cause de l'activation macrophagique [52].

Le pronostic du SAM reste sévère avec environ 50% de mortalité dans la littérature. Il dépend essentiellement du délai de prise en charge et de la pathologie sous jacente. L'existence d'une immunodépression sous jacente est un facteur de mauvais pronostic [51].

L'évolution est variable, les signes cliniques et biologiques s'amendent en quelques jours à plusieurs semaines selon l'étiologie et le traitement entrepris. Il peut persister des images d'hémophagocytose à distance, alors que le patient est asymptomatique. Les récives sont classiques dans les SAM primaires, en revanche, elles sont rares dans les SAM réactionnels mais à craindre en cas de lupus [51].

b. La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) :

La CIVD peut être une complication de plusieurs pathologies, à savoir, le sepsis, les traumatismes, le cancer et les pathologies obstétricales [40,41,42]. La formation de thrombus micro-vasculaires entraîne une altération de la microcirculation et par conséquent une défaillance multiviscérale [44].

La CIVD augmente le risque de saignement surtout péri-opératoire. En réanimation, elle est responsable de la thrombopénie dans 25% des cas [40].

Le diagnostic de CIVD biologique doit être retenu si : les D-dimères sont supérieurs à 500 mg/l (test d'agglutination au latex avec lecture automatisée) et s'il existe un critère majeur (plaquettes inférieures à 50.10^9 /l, taux de prothrombine (TP) inférieur à 50 %) ou deux critères

mineurs de consommation (plaquettes entre 50 et 100.10⁹/l, TP entre 50 et 65 %, fibrinogène inférieur à 1g/l) [44].

Le traitement de CIVD est basé sur la transfusion de CP et de PFC, traitement anticoagulant, inhibiteur naturel de la coagulation et les inhibiteurs de la fibrinolyse [54].

c. thrombopénies médicamenteuses :

L'incidence annuelle précise des thrombopénies médicamenteuses est mal connue [55]. Les personnes âgées et les patients hospitalisés, notamment dans des contextes d'urgence, semblent être plus prédisposés à développer une thrombopénie médicamenteuse [56, 57]. Certains médicaments sont par ailleurs nettement plus fréquemment pourvoyeurs de thrombopénie médicamenteuse que d'autres [57].

Ces 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 [57].

Aucun facteur génétique, ni environnemental n'a pu être identifié à ce jour comme intervenant dans l'étiopathogénie des thrombopénies médicamenteuses [57, 58]. En revanche, d'importantes avancées ont été réalisées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques effectifs de la thrombopénie [57].

Nous pouvons ainsi distinguer trois grands mécanismes :

➤ Consommation plaquettaire ou microangiopathie :

C'est un mécanisme rare, voire exceptionnel. La consommation plaquettaire fait suite à une agression endothéliale toxique provoquée par certains médicaments comme la ticlopidine mais aussi mitomycine, gemcitabine et,

plus rarement, clopidogrel), avec apparition de tableaux authentique de microangiopathie thrombotique [57].

➤ L'inhibition de la production médullaire :

Outre les chimiothérapies et les autres médicaments cytostatiques, d'autres molécules peuvent entraîner une thrombopénie par altération directe de la production médullaire. Cet effet peut être global, c'est-à-dire intéressant toutes les lignées ou sélectif de la mégacaryopoïèse. La colchicine, le tolbutamide et les diurétiques thiazidiques sont les principaux médicaments pourvoyeurs de thrombopénie centrale [58,59]. Il est à noter que les thiazidiques peuvent également causer des thrombopénies périphériques d'origine immunologique [57].

➤ Hyperdestruction immunologique :

C'est le mécanisme le plus fréquent [60]. Il est lié à l'apparition d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces anticorps ne peuvent agir qu'en présence du médicament ayant provoqué leur apparition. Les mécanismes de leur formation et de leur action antiplaquettaire sont très divers [55,58, 60]:

- inhibition de la GPIIb/IIIa : c'est une entité bien connue. Les principales molécules impliquées ne sont autres que des antiagrégants plaquettaires comme le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab dont l'action thérapeutique repose essentiellement sur le pouvoir inhibiteur exercé sur la glycoprotéine GPIIb/IIIa [61]. Initialement, la constatation de cas de thrombopénies aiguës et très rapides avait fait suspecter une origine non immune. Par la suite, on a pu identifier des anticorps spécifiques dirigés contre des ligands exposés des GPIIb/IIIa [57]. Des cas de thrombopénies tardives survenues après plusieurs semaines de prise d'abciximab ont été rapportés [61].

- haptène-dépendants : certains médicaments de faible poids moléculaire (moins de 2 à 5KDa) ne possèdent à priori aucun pouvoir immunogène. Lorsque ces molécules se mettent en contact avec les anticorps, elles se lient de manière covalente avec les glycoprotéines de membrane plaquettaire et acquièrent une capacité à provoquer une réaction immunitaire humorale dirigée contre le complexe formé qui a un poids moléculaire plus important. C'est le cas notamment des β -lactamines qui peuvent induire par ce biais des thrombopénies mais aussi des anémies hémolytiques [62].
- drogue-dépendants : la réaction immunologique fait suite ici à une liaison non covalente entre la molécule et la surface plaquettaire. Cette liaison entraîne, d'une part, une modification de la conformation membranaire plaquettaire avec exposition d'auto-antigènes jusque-là non exposés et, d'autre part, une altération qualitative de la synthèse protéique avec apparition de néoantigènes. Les anticorps impliqués dans ce type de mécanisme sont dirigés contre les glycoprotéines GPIb/IX, GPIIb/IIIa, GPV et le platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (Pecam-1). Il existe une corrélation très spécifique entre le médicament inducteur et la glycoprotéine plaquettaire impliquée. Cette spécificité permet, dans certaines situations de polymédication, l'identification du médicament responsable à travers l'identification de la glycoprotéine en question [57].
- formation de complexes immuns : le modèle le plus illustratif et le plus classique est celui de la thrombopénie induite par l'héparine. La formation de complexes héparine-facteur 4 plaquettaire induit la production d'anticorps spécifiques hautement actifs. Cette réaction se produit généralement au septième jour, le plus souvent avec les

héparines non fractionnées, beaucoup plus rarement avec les héparines de bas poids moléculaire [63].

Dans les tableaux XIX et XX , nous reprenons les principaux médicaments incriminés dans la survenue d'une thrombopénie et aussi les principales classes médicamenteuses responsables de la thrombopénie en fonction de leur mécanisme central ou périphérique de toxicité.

Tableau XIX: Principaux médicaments incriminés dans la survenue d'une thrombopénie [55].

	Responsabilité certaine	Responsabilité probable
Anti-infectieux	Quinine Rifampicine Triméthoprimesulfaméthoxazole 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	Procaïnamide Captopril Furosémide
Analgésiques Anti-inflammatoires	Paracétamol Acide acétylsalicylique Ibuprofène	
Psychotropes Antiépileptiques	Lithium Diazépam Halopéridol	Carbamazépine Phénytoïne

Tableau XX: Répartition des médicaments induisant la thrombopénie selon le mécanisme [55].

Thrombopénies centrales	Thrombopénies périphériques
Colchicine Dérivés du benzène Thiazidiques Antiviraux Antifoliques Radiothérapie	Quinine et quinidine Digitaliques Sulfamides antibactériens Sulfamides hypoglycémiants Antiviraux Héparines Sels d'or Acide valproïque Alphaméthyl dopa Vérapamil Rifampicine Vancomycine Ticlopidine

d. thrombopénies induite par l'héparine (TIH) : (Tableau XXI)

La TIH doit être distinguée des autres causes de thrombopénies car elle est souvent associée à des thromboses macro-vasculaires artérielles ou veineuses. Il existe d'ailleurs une corrélation entre le risque thrombotique et l'importance de la diminution plaquettaire [64].

La thrombopénie induite par l'héparine 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) [65].

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 [65].

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 [65].

Les principaux facteurs de risque de la TIH sont [66] :

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

Tableau XXI: Incidence de la TIH en fonction de la population et de type d'héparine [66].

	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

La TIH survient classiquement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour de la mise sous héparine. Elle peut survenir plus précocement en cas de traitement par héparine datant de moins de 100 jours. Le diagnostic est évoqué devant une thrombopénie s'aggravant (chute des plaquettes > 30%) chez un patient traité par héparine, ou la survenue d'un épisode thrombotique inexpliqué sous héparine. Le diagnostic différentiel le plus souvent évoqué est la CIVD mais elle peut également être associée à la TIH dans 15 à 20% des cas [34].

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'anticorps anti-PF4 par méthode ELISA, dont le seuil de positivité varie en fonction du contexte clinique. Par exemple il existe fréquemment des anticorps antiPF4 non pathogènes dans un contexte de post-CEC. Lorsque le taux d'anticorps anti-PF4 ne permet pas de conclure, des tests fonctionnels d'agrégation plaquettaire et le test de relargage de Sérotonine plaquettaire induite par l'héparine peuvent confirmer le diagnostic. Dans un contexte d'assistance circulatoire, le diagnostic étiologique de la thrombopénie est souvent complexe et la survenue d'une TIH est à évoquer [34].

L'héparinothérapie est une cause connue de la thrombopénie en réanimation, mais dans le service de réanimation chirurgicale, de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et durant la période d'étude aucune thrombopénie induite par l'héparine n'a été suspecté, ça pourrait être dû à l'utilisation très large des HBPM à la place de l'héparine fractionné.

e. Thrombopénies et techniques de réanimation :

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

Selon une étude visant à comparer l'efficacité des techniques intermittentes et continues d'épuration extra-rénale au cours de l'insuffisance rénale aiguë, une thrombopénie < 50 G/L est développée chez 12% et 18% des 5 patients respectivement ($p=0.12$), sans différence en terme de saignements [67].

Cependant, la contribution respective de la technique et de la pathologie sous-jacente dans le développement d'une thrombopénie est difficile à préciser dans ce contexte.

L'utilisation de ballons de contre-pulsion intra-aortique a également été incriminée dans la consommation de plaquettes, une diminution du taux de plaquettes $>50\%$ ayant été rapportée chez 26% à 58% des patients traités par Contre-pulsion diastolique par ballonnet intra-aortique [68].

La présence d'un matériel étranger dans les vaisseaux peut être un inducteur d'une thrombopénie, dont le mécanisme est la constitution d'un thrombus au contact du cathéter. Cette thrombopénie est peu sévère et rare depuis l'utilisation vaste des cathéters héparinés [26].

L'utilisation de techniques d'assistance cardiaque est souvent responsable d'une destruction mécanique des plaquettes. La chirurgie cardiaque est ainsi associée à une incidence élevée de thrombopénie postopératoire, notamment liée à la circulation extracorporelle responsable d'une diminution précoce et parfois prolongée du taux de plaquettes [69].

f. Thrombopénies de dilution [70, 71] :

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).

Dans ce contexte la transfusion prophylactique de plaquettes est très discutée. Par contre le point est mis actuellement sur l'efficacité de l'administration postopératoire pendant 3 jours

de prostaglandine E1, qui permet d'inhiber la chute de taux de plaquettes liée à une transfusion massive dans les chirurgies majeures.

g. Les microangiopathies thrombotiques (MAT) :

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant différentes pathologies distinctes caractérisées par l'association [72] :

- Une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin.
- Une thrombopénie périphérique de consommation et des 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 artéioles de la microcirculation [73].

Parmi ces pathologies, on distingue :

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

g-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 [73].

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 adhésion des plaquettes au sous endothélium et à leur agrégation après la 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 [74].

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 [74] :

- 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.

Ce syndrome associe [75] :

- 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 ($< 50.000 / \text{mm}^3$).

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) [75].

g-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 [72].

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 intra-vasculaire 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 l'*Escherichia coli* O157:H7 [75].

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 [75].

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 [73].

g-3 HELLP Syndrome :

Le développement d'une thrombopénie au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse doit faire craindre dans tous les cas La survenue d'une maladie obstétricale sévère : pré-éclampsie et/ou HELLP syndrome [76,77].

Le HELLP syndrome est l'association d'une hémolyse, d'une cytolyse et d'une thrombopénie. Il est considéré comme un variant de la pré-éclampsie, mais peut survenir de manière isolée dans 15 % des cas [76].

Le tableau clinique associe une douleur épigastrique en barre présente dans 65 à 86 % des cas, une HTA et une protéinurie apparaissant après la 20^{ème} semaine de grossesse qui sont observées dans plus de 80 % des cas, une hyper-réflexivité et des troubles visuels. Sur le plan biologique, le HELLP syndrome se manifeste principalement par une thrombopénie $<100.000/mm^3$, une augmentation des ASAT >70 UI/L et une hémolyse microangiopathique caractérisée

par une anémie hémolytique avec présence de schizocytes et une élévation des LDH (Low Density Lipoproteins) >600 UI/L [75].

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) [77].

h. 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 [78]. Sa physiopathologie est en fait beaucoup plus complexe, faisant intervenir la réponse immunitaire humorale et cellulaire, ainsi qu'un défaut de production médullaire [79].

Il est dû à l'existence d'auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines de la membrane plaquettaire qui, en se fixant sur la plaquette, vont entraîner sa destruction par le système des phagocytes 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 aigüe ou chronique, en particulier par le VIH [79].

Il reste un diagnostic d'élimination et aucun test diagnostique spécifique n'est disponible. Le diagnostic repose sur les éléments suivants [78] :

- Thrombopénie isolée sans anomalies des autres lignées.
- Absence d'anomalies d'hémostase
- Examen clinique normal en dehors de la présence d'éventuels signes hémorragiques.
- Absence de causes médicamenteuse.
- Myélogramme, s'il est réalisé, montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes.

- La présence d'anticorps antiplaquettaires fixés sur la surface des plaquettes et/ou dans le sérum, si cette recherche est réalisée, elle est positive dans 60% des cas en utilisant des tests immunochimiques d'immunocapture.

Le traitement est rarement indiqué chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$. Bien que plusieurs traitements de première ligne du PTI soient disponibles, les options thérapeutiques en cas de maladie persistante ou récidivante se limitaient principalement, il y a encore peu de temps, à la splénectomie ou aux immunosuppresseurs [80].

Le romiplostim est un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine indiqué dans le traitement du PTI chronique chez les patients adultes splénectomisés qui n'ont pas répondu à d'autres traitements ou en tant que traitement de deuxième ligne pour les patients non splénectomisés chez lesquels une intervention chirurgicale est contre-indiquée [80].

Le rituximab, un anticorps chimérique monoclonal recombinant anti-CD20 actuellement indiqué chez l'adulte pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens, des leucémies lymphoïdes chroniques et de la polyarthrite rhumatoïde, est souvent utilisé hors AMM comme traitement de deuxième ligne pour traiter le PTI chez l'adulte [80].

i. Embolie graisseuse [81,82] :

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

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

- une diminution du taux de prothrombine et un allongement du temps de céphaline avec activateur.
- l'augmentation des produits de dégradation du fibrinogène.

j. Purpura post-transfusionnel :

Le purpura post-transfusionnel (PPT) est une cause rare de thrombopénie mais sévère pouvant engager le pronostic vital en raison de la thrombopénie profonde des patients [83].

La physiopathologie de ce syndrome est complexe. Le PPT est lié à l'allo-immunisation lors de la transfusion de culots globulaires [84]. Ainsi il survient dans les deux à quatorze jours post-transfusion, et est lié à une sensibilisation aux antigènes HPA (une allo-immunisation liée à la présence d'Anti-HPA-1a) [85,86, 87].

L'allo-immunisation contre les antigènes plaquettaires peut survenir pendant la grossesse, après transfusion ou après transplantation [85]. Elle est la conséquence de la présence dans la circulation du receveur de plaquettes portant des antigènes étrangers. Les anticorps sont dirigés contre ces antigènes présents sur ces plaquettes étrangères et absents sur les plaquettes du receveur [88].

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 [88].

L'examen retrouve une thrombopénie habituellement très sévère et profonde avec une numération plaquettaire inférieure à $20 \times 10^9/l$, et s'accompagne de signes hémorragiques tels que pétéchies, purpura, hémorragies muqueuses. Dans les cas les plus graves, des hémorragies viscérales voire intracrâniennes peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Parfois la symptomatologie est plus fruste [83].

Les examens d'immunologie plaquettaire revêtent toute leur importance en identifiant chez le patient des allo-anticorps spécifiquement antiplaquettaires dirigés contre un antigène

(ou des antigènes en cas d'immunisation multiple) que ce patient ne possède pas, cela étant vérifié par son génotypage. Ces anticorps sont habituellement caractérisés par des techniques sensibles et reproductibles d'immuno-capture (MAIPA-test) [83].

Ces méthodes permettent la mise en évidence d'anticorps spécifiquement antiplaquettaires, parfois d'association de plusieurs spécificités, et la présence d'anticorps anti-HLA non responsables de l'accident mais qui peuvent rendre le diagnostic plus difficile lors de l'utilisation de méthodes globales de recherche d'anticorps.

Les allo-anticorps antiplaquettaires sont souvent de titre élevé et peuvent persister longtemps après l'épisode transfusionnel, des mois voire des années. Ainsi des auto-anticorps sont parfois mis en évidence en phase aiguë, et aussi de rares cas des iso-anticorps sont identifiés [89].

Le traitement de choix est l'immuno-modulation par l'administration d'immunoglobulines intraveineuses à une dose de (1g/kg/j, 2 jours de suite) associé ou non à une corticothérapie. Une 2^{ème} possibilité est de dépléter le patient de ses anticorps par plasmaphérèse ou échange plasmatique. Sous traitement adéquat l'évolution est favorable dans la plupart des cas [87, 90].

La récurrence du PPT lors d'un nouvel épisode transfusionnel est imprévisible, même lorsque les recommandations d'utilisation de culots globulaires congelés et lavés ont été suivies. De ce fait, en cas d'indication transfusionnelle ultérieure, la transfusion compatible est recommandée : transfusion autologue, plaquettes phénotypées [83].

4-2 Thrombopénies centrales [1] :

Elles sont objectivées par un myélogramme ne retrouvant pas ou peu de mégacaryocytes et sont souvent associées à une atteinte des autres lignées et elles sont rares en réanimation. Les principales causes sont :

- Les hémopathies malignes (syndromes myélodysplasiques en particulier après l'âge de 60 ans, hémopathies lymphoïdes, leucémies aiguës).

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

Au total, Levi.M, Schultz.M. retrouvent que les principales causes de thrombopénie en réanimation sont le sepsis, la CIVD, la thrombopénie induite par les médicaments, les hémorragies massives, et plus rarement les thrombopénies immunes, la thrombopénie induite par l'héparine et la microangiopathie thrombotique [40].

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

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

IV. Facteurs associés à la thrombopénie :

Selon les facteurs de risque étudiés par Aissaoui, la présence d'un saignement, d'un sepsis, d'un score IGS2 élevé ou l'utilisation d'un cathéter intra-vasculaire invasif étaient significativement associés au développement de la thrombopénie [7].

Selon la série de Masrouki, les principaux facteurs de risque dégagés sont : le sepsis, le traumatisme et la dysfonction hépatique [9].

Dans la série de Hanes, les traumatismes crâniens, le trauma score élevé, la durée d'hospitalisation aux soins intensifs et le nombre de culots sanguins transfusés sont les facteurs de risque de la thrombopénie. Par contre le médicament, semble être un facteur peu important pour le développement de la thrombopénie et ne devrait pas être automatiquement interrompu [21].

Selon Bonfiglio, l'association sepsis grave et défaillance respiratoire est fortement liée à la thrombopénie. Egalement associé les anomalies de la fonction hépatique, notamment dans les thrombopénies sévères ($<20.000/\text{mm}^3$). Par ailleurs la présence d'un cathéter dans l'artère pulmonaire, l'exposition à l'héparine est la prescription de la Vancomycine sont corrélés significativement à la thrombopénie [22].

Dans la série de Stéphan, et à coté du sepsis, les autres facteurs de risques indépendamment liés sont : l'hémorragie, les transfusions et les admissions après chirurgie. Dans la même série peuvent être considérés comme facteurs protecteurs une pression artérielle moyenne de première 24h $>80\text{mmHg}$ et un compte plaquettaire à l'arrivée en réanimation $>185.000/\text{mm}^3$ [24].

Enfin dans la série de Shalansky, les facteurs de risques constatés sont : l'administration de PFC, le sepsis, la pathologie traumatologique, présence d'un cathéter dans l'artère pulmonaire, pathologie gastro-intestinale, administration de culots globulaires et l'admission pour une pathologie respiratoire non chirurgicale [26].

Dans notre série d'étude, les facteurs les plus probables ou les plus incriminés dans l'apparition de thrombopénie en milieu de réanimation sont : le sepsis, les traumatismes, l'état de choc, en particulier septique, la transfusion massive ainsi que la présence d'un cathéter veineux central et les admissions postopératoires des chirurgies lourdes, ensuite viennent l'insuffisance rénale et un taux de prothrombine bas

Donc la thrombopénie en réanimation est souvent multifactorielle, et ces facteurs varient d'une série à l'autre. Seul le sepsis est admis par la plupart des études comme facteur prédictif de mortalité fortement lié à la thrombopénie.

Le tableau XXII montre les différents facteurs associés au développement de la thrombopénie selon les principales séries.

Tableau XXII: principaux facteurs associés à la thrombopénie selon les séries.

Facteurs associés	Notre étude	Aissaoui [7] Algérie	Masrouki [9] Tunisie	Bonfiglio [22] USA	Stéphan [24] France	Shalansky [26] Canada
âge	-	-	-	-	-	-
Sepsis	+	+	+	+	+	+
Etat de choc	+	+	+	+	+	+
Transfusion de CG	+	+	-	-	+	+
polytraumatisme	+	+	+	-	-	+
Post-opératoire	+	+	-	-	+	+
PFC	+	+	-	-	-	+
SDRA	-	-	-	+	-	-
Score de gravité	-	+	+	-	-	-
KT dans artère pulmonaire	-	+	-	+	-	+
KTC	+	+	-	-	-	+
Inotrope+	-	-	-	+	-	-
héparine	-	-	-	+	-	-
Vancomycine	-	-	-	+	-	-
⤴ créatinine	+	-	-	+	-	-
⤴TP	+	+	-	-	-	+
⤴ bilirubine	-	-	-	+	-	-

V. Traitement :

La thrombopénie est fréquente chez les patients de réanimation. Elle impose au réanimateur, de confirmer la réalité du chiffre anormal de plaquettes, de procéder rapidement au bilan diagnostique et de débiter une stratégie thérapeutique. Cette stratégie associe une éventuelle modification des traitements administrés lors de la survenue de la thrombopénie, un traitement spécifique selon l'étiologie et une transfusion en tenant compte de ses potentiels effets secondaires [91].

La difficulté de cette prise en charge repose sur la complexité des patients de réanimation, atteints le plus souvent de pathologies intriquées, mêlant les antécédents d'hypertension artérielle, de fièvre, de sepsis sévère, d'insuffisance rénale ou hépatique et/ou les autres anomalies acquises des fonctions plaquettaires [91].

Une stratégie thérapeutique en réanimation ne peut être évoquée qu'individuellement, selon les risques propres de chaque patient, en connaissant et traitant les pathologies sous jacentes. L'aspect thérapeutique d'une thrombopénie acquise en réanimation rend incontournable l'évaluation au cas par cas du ratio bénéfice/risque d'une stratégie essentiellement transfusionnelle. La décision de traiter la thrombopénie doit intégrer [92]:

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

1. Rappel sur la transfusion des plaquettes :

1-1 Les produits plaquettaires [93, 94] :

Les deux produits sanguins disponibles sont le concentré de plaquettes standard (CPS) et le concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA).

Le CPS préparé par centrifugation à partir de l'unité de sang total (au maximum 400 ml) collecté au cours d'un don de sang simple, contient au minimum $0.5 \cdot 10^{11}$ plaquettes (=1 unité de plaquettes) dans un volume de plasma inférieur à 70 ml.

Le CPA obtenu directement du donneur par cytophérèse ou par plasmaphérèse à l'aide d'un appareil permettant la séparation des composants du sang, contient 4 à 16 fois plus de plaquettes que le CPS.

Il y a également des produits plaquettaires HLA compatibles, déleucocytés, déplasmatisés, irradiés, qui permettent de diminuer le risque des complications des transfusions (l'allo-immunisation anti-HLA par exemple).

1-2 Principes de transfusion plaquettaire :

Toutes les recommandations suivantes doivent être discutées sur chaque lieu de prescription avec les médecins prescripteurs seniors et les hémodiagnostes, afin d'être adaptées, le cas échéant, aux conditions locales. Les protocoles transfusionnels doivent être consignés par écrit et vérifiés par l'hémodiagnoste. En l'absence d'urgence, toute modification du protocole transfusionnel doit être motivée au cas par cas, et les raisons de cette modification consignées par écrit. Lors de la première transfusion, les protocoles transfusionnels sont définis et un dossier transfusionnel est réglementairement établi pour chaque patient retraçant les conditions spécifiques de prescription [93].

Le poids du malade et la numération plaquettaire (NP) doivent figurer réglementairement sur l'ordonnance. Ils permettent de choisir au mieux un CP apportant une quantité suffisante de plaquettes. L'augmentation de la dose de plaquettes transfusées permet d'allonger l'intervalle entre deux transfusions de plaquettes et de réduire le nombre de donneurs [93].

Chez les patients thrombopéniques justifiant des transfusions de plaquettes, lorsqu'il existe des causes surajoutées de consommation plaquettaire (fièvre, infection, splénomégalie, CIVD, complication d'une allogreffe...), il est alors préférable de transfuser des CP ayant la durée de conservation la plus courte possible, car le taux de recirculation et la durée de vie des plaquettes sont d'autant plus élevés que les produits sont moins longtemps conservés. En pratique, ce principe peut cependant se heurter aux difficultés de disponibilité de CP récents [95].

Chez les malades sans cause surajoutée de consommation plaquettaire, l'utilisation de produits conservés (jusqu'à 5 jours) ne doit pas faire modifier la dose de plaquettes transfusées [95].

Pour les thrombopénies centrales, l'efficacité clinique de la transfusion plaquettaire sera appréciée sur le contrôle du syndrome hémorragique en cas de transfusion curative ou l'absence de signes hémorragiques en cas de transfusion prophylactique. L'efficacité d'une transfusion plaquettaire doit être appréciée par une numération plaquettaire effectuée dans les 24 heures [94].

Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire constatée après deux transfusions successives définit un état réfractaire [94].

Il y a une efficacité transfusionnelle plaquettaire quand 1 à 24 heures après une 2ème transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO compatibles, et conservés depuis moins de 48 h, le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) est compris entre 0,20 et 0,75 ou le « corrected count increment » (CCI) entre 7 et 30 (Tableau XXIII) [96].

La recherche d'anticorps anti-HLA et/ou anti-HPA n'est utile qu'en cas d'état réfractaire [97].

Tableau XXIII: formules du RTP et du CCI [96]

- Le Rendement Transfusionnel Plaquettaire (RTP) ou Pourcentage de Récupération =	
$\frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{poids (kg)} \times 0,075}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x } 10^{11})}$	
- Le « Corrected Count Increment » (CCI) =	
$\frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{surface corporelle (m}^2) \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x } 10^{11})}$	
NP exprimée en G.L ⁻¹ .	

1-3 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. En plus, il est probablement recommandé de ne pas transfuser des plaquettes en prophylaxie en cas de CIVD. 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 [96].

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 que microbiologique qu'allergique ou immunologique, voire même thromboembolique chez les patients de réanimation [94].

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 qui doit être évalué en fonction de la situation clinique et de facteurs pouvant influencer l'hémostase primaire ou secondaire [94].

Le seuil de transfusion prophylactique en réanimation doit respecter les recommandations de la SRLF [91,96]:

- 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 plaquettaires 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 plaquettes pour 7 ou 10 kg de poids chez l'adulte et pour 5 kg chez l'enfant [94].

1-4 Transfusion plaquettaire curative [96]:

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

2-1 Thrombopénie périphérique par consommation (CIVD) [54] :

La prise en charge thérapeutique d'une CIVD, dont le pronostic est souvent réservé, dans ce contexte de morbi-mortalité importante, est basée sur un traitement étiologique précoce et efficace. Ainsi, en cas d'origine infectieuse, le traitement antibiotique approprié est en première ligne, en cas de complication obstétricale majeure, la chirurgie est le traitement clé indispensable.

Le traitement de ce syndrome complexe requiert à la fois des mesures de substitution pour la compensation des déficits multiples et des stratégies plus spécifiques en fonction de

l'origine physiopathogénique de la CIVD. Ainsi, le schéma thérapeutique de la CIVD doit suivre les étapes suivantes [54]:

- **Traitement de l'affection causale** : Antibiothérapie du sepsis, Traitement d'un état de choc, Traitement d'un accident gravidique.
- **Traitement substitutif transfusionnel** : Correction du déficit en facteur de la coagulation plasma frais congelé (PFC), Concentrés plaquettaires.
- **Traitement anticoagulant (exceptionnel)** : Héparine (risque hémorragique).

a. Transfusion d'unité plaquettaire et de PFC :

La thrombopénie et le déficit en facteurs de la coagulation exposent les patients à un risque hémorragique accru. Le rendement transfusionnel au cours de la CIVD est généralement faible et l'efficacité limitée au mieux à quelques heures. La transfusion de plaquettes n'est indiquée qu'en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/l et de situation hémorragique ($0,5 \times 10^{11}$ plaquettes/7 kg de poids) [98].

Le déficit en fibrinogène et en facteurs de la coagulation est corrigé par l'apport de plasma frais congelé (PFC) sécurisé (provenant d'un donneur unique). Il est indiqué en cas de chute du TQ (< 40 %) avec hémorragie active ou potentielle (10 à 15 ml/kg avec une vitesse initiale de 20 à 30 ml/min) [99].

L'utilisation des concentrés de facteurs type PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B) est contre-indiquée car ils contiennent des traces de facteurs activés pouvant aggraver la coagulopathie [54].

Cependant, il n'y a pas de bénéfice à utiliser des concentrés de fibrinogène pour corriger le déficit (rendement de 0,4 g/l par gramme perfusé chez l'adulte). Ainsi, une unité de cryoprécipité pour 10 kg de poids accroît le fibrinogène plasmatique de 0,5 g/l [99].

b. Inhibiteurs naturels de la coagulation [54] :

L'antithrombine : Plusieurs études cliniques randomisées ont montré l'effet bénéfique sur les paramètres biologiques la durée de la CIVD et les fonctions organiques des patients en choc

septiques traités par des concentrés d'antithrombine pour maintenir un taux plasmatique supérieur à 70% [100].

La protéine C (PC) est convertie en PC activée en présence du complexe thrombine-thrombomoduline à la surface endothéliale, elle est alors capable d'inhiber les facteurs Va et VIIIa et de limiter ainsi la génération de thrombine. Elle possède aussi des activités connexes de type anti-inflammatoire, modulant l'expression de NF Kappa B («Nuclear Factor Kappa B»), de type antiapoptotique et même profibrinolytique.

L'inhibition de la voie du facteur tissulaire (TFPI) est logiquement susceptible de limiter le processus d'initiation de la CIVD en inhibant le facteur tissulaire, déclencheur de la cascade de la coagulation [98].

c. les anticoagulants [54] :

L'utilisation de faibles doses d'héparine non fractionnée (5 UI/kg/h) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (5000 à 10.000 UI/j) se sont révélées efficaces dans certains cas de CIVD associée à des anévrysmes ou des malformations angiomateuses importantes.

Le déficit plasmatique en antithrombine et son cofacteur naturel, limite l'efficacité biologique de l'héparine [101].

L'efficacité des héparines dans le traitement de la CIVD n'est donc pas nettement prouvée, malgré les études expérimentales et les séries limitées de patients ayant souligné l'intérêt de l'héparinothérapie pour inhiber la génération de thrombine au cours des CIVD [98].

En cas de symptomatologie thrombotique, un traitement antithrombotique efficace est indiqué mais sa surveillance doit être particulièrement soigneuse pour rester dans un ratio bénéfice /risque optimal [45].

d. Les inhibiteurs de la fibrinolyse :

Il n'y a en fait pas de preuve en faveur de l'utilisation des inhibiteurs de la fibrinolyse dans des études randomisées, malgré une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la survie dans quelques études expérimentales [98].

2-2 Thrombopénies périphériques par destruction immunologique [1] :

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

a. Traitement pendant la phase aiguë [1] :

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

En cas de syndrome hémorragique modéré, une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone (Cortancyl®) est proposée. Ce traitement est administré pendant une période de 3 semaines puis interrompu en quelques jours.

Les transfusions de plaquettes sont réservées aux situations où le pronostic vital est immédiatement mis en jeu, car leur intérêt est très discutable au cours des thrombopénies périphériques dans la mesure où les plaquettes transfusées sont immédiatement détruites.

Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux plus important, il est justifié d'utiliser un traitement par immunoglobuline (Ig) IV et/ou une corticothérapie à forte dose. Les Ig IV sont utilisées à la dose totale de 2 g/kg administrée en 48 heures. Les corticoïdes à forte dose sont administrés sous la forme de un à trois bolus intraveineux de 15 mg/kg de méthylprednisolone (Solumédrol®), en ne dépassant pas une dose totale de 1 g par perfusion.

Ces traitements permettent d'augmenter transitoirement le chiffre de plaquettes chez la majorité des patients et de maîtriser une complication hémorragique. Ainsi en cas de récurrence de la thrombopénie, une abstention thérapeutique (ou pour certains un traitement par la dapsone [Disulone®]) peut être proposée si le risque de syndrome hémorragique grave est considéré comme faible ou absent.

b. Prise en charge des formes chroniques [1] :

Une abstention thérapeutique est la règle lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à $50 \times 10^9/L$ et qu'il n'y a pas de complications hémorragiques.

Entre 30 et 50 x 10⁹ plaquettes/L, l'attitude thérapeutique dépend du terrain et de l'existence de complications hémorragiques.

Lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à 30 x 10⁹/L, la splénectomie reste le meilleur traitement et permet d'obtenir une guérison ou un chiffre de plaquettes supérieur à 50 x 10⁹/L mettant le patient à l'abri de complications hémorragiques dans plus de 80 % des cas. La prise de pénicilline V pendant plusieurs années au décours de la splénectomie est justifiée en raison du risque d'infection grave à pneumocoque.

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

2-3 Traitement des thrombopénies centrales [1] :

Le traitement des thrombopénies centrales repose sur la transfusion plaquettaire, associée au traitement de la maladie causale. L'objectif est d'obtenir un chiffre de plaquettes supérieur à 20 x 10⁹/l.

On dispose de concentrés plaquettaires standards qui nécessitent pour constituer une dose thérapeutique chez l'adulte de prélever une dizaine de donneurs et des concentrés plaquettaires d'aphérèse, prélevés chez un seul donneur par cytaphérèse. Ainsi, l'utilisation de concentrés plaquettaires d'aphérèse doit donc être privilégiée lorsqu'il existe une pathologie qui va nécessiter des transfusions répétées pendant une période prolongée et que le pronostic de la maladie causale n'est pas péjoratif à court terme.

Dans tous les cas, le rendement de la transfusion plaquettaire doit être apprécié en mesurant le chiffre de plaquettes 12 à 18 heures après son administration.

Le rythme des transfusions dépend du rendement transfusionnel et de la situation clinique.

VI. Mortalité et pronostic :

En présence d'une thrombopénie, la mortalité en réanimation s'élève significativement entre 38 et 53% [27,29]. 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, 9,11].

Dans une étude cohorte, au service de réanimation en Corée du sud, Lim.SY 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].

Vanderschueren.S 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 [37].

A contrario, dans la série de l'Aissaoui, il n'y a pas d'impact de la thrombopénie sur taux de mortalité [7].

Dans notre étude la thrombopénie était également associée à la surmortalité, ainsi chez les patients thrombopéniques, le taux de mortalité était de 55% contre 20% chez les malades non thrombopéniques. (Tableau XXIV)

Tableau XXIV: Taux de mortalité chez les patients thrombopéniques et non aux services de réanimation.

		Notre étude	Lim.SY Korea [8]	Masrouki Tunisie [9]	Vanderschueren.S Belgique [37]	Aissaoui Algérie [7]
Mortalité (%)	Patients thrombopéniques	55	39,1	53	33,8	32
	Patients non thrombopéniques	20	12	25	9,3	21

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.

Cependant, plusieurs facteurs associés à une surmortalité ont été identifiés dans notre série étudiée : SOFA score élevé, SAPS 2 élevé et l'état de choc.

Selon Masrouki, un sepsis, IGS2 élevé et une dysfonction hépatique étaient les éléments de mauvais pronostic et associés à une surmortalité chez les patients thrombopéniques [9].

Selon Stéphan, un score APACHE II > 19 et la présence d'une CIVD sont des facteurs de mauvais pronostic, par contre une PAM des premières 24h > 68.5, et la correction de la thrombopénie ont été identifiées comme des facteurs de bon pronostic [24].

Pour la durée de séjour en unité de soins intensifs elle est plus élevée pour les patients thrombopéniques pour la majorité des auteurs [5, 9, 20, 24, 25, 28].

Dans la série d'Aissaoui, il n'y a pas de surélévation de durée de séjour chez les patients thrombopéniques en réanimation [7].

Dans la série étudiée, la durée moyenne de séjour des patients thrombopéniques était de 7,6 jours par rapport à 4,2 jours chez les patients non thrombopéniques.

Donc la thrombopénie est un facteur de surmortalité en service de réanimation et dans la population étudiée.

CONCLUSION

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

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

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

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

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

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

ANNEXES

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork and floral motifs at the top and bottom centers. The word "ANNEXES" is written in a bold, serif, all-caps font with a slight 3D shadow effect, centered within the frame.

Annexe I :

Service de réanimation chirurgicale
Hôpital militaire Avicenne

Dossier :
Date d'admission :

Fiche d'exploitation **LA THROMBOPENIE EN REANIMATION**

Identité

Age : Sexe : Origine : Résidence : Niveau
Socio-économique : Téléphone :

Motif d'admission :

Service d'origine :

ATCDS :

- Médicaux :
 - tares associées : oui (.....) non
 - infectieux oui (.....) non
 - prise médicamenteuse : oui (.....) non
 - toxique : oui (.....) non
- Chirurgicaux : oui (.....) non
- Autres :

Histoire de la maladie

- Date de début :
- Symptômes de début :
- Facteurs déclenchant :
- Signes associées :

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 de l'infection:

• Germes responsables :

• Contexte :

o Communautaire :

o Nosocomiale :

o Postopératoire :

➤ Monitoring invasif :

	VVC	Cathéter artériel	Cathéter de dialyse	Sonde vésicale	Prothèse trachéale
Site					
Délai					
Signe d'infection					

➤ Traumatisme : oui (.....) non

➤ Intoxication : oui (.....) non

➤ Post-opératoire: oui (.....) non

➤ Signes hémorragiques : oui (.....) non

➤ Site d'hémorragie:

➤ Splénomégalie : oui non

➤ Autres :

Examen paraclinique :

➤ NFS :

• Plaquettes :

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	
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 :

➤ Procalcitonine :

➤ CRP :

- Bilan rénal :
- Bilan hépatique :
- Bilan d'hémostase :
- D-dimères :
- Fibrinogène :
- Bilan infectieux :
- Autres :

Traitement:

- Intubation-ventilation : oui non
- Transfusion:

	Culots plaquettaires	Culots globulaires	PFC
Délai			
Quantité			
Rendement			
Répétition			

- Remplissage massif :
- Dialyse :
- Transfusion massive :
- Médicaments :
 - Héparine :
 - o HNF :
 - o HBPM :
 - Aspirine :
 - Paracétamol :
 - AVK :
 - Ticlopidine :
 - Abciximab :
 - Amiodarone :
 - Digoxine :
 - Captopril :
 - Dopamine :
 - Dobutamine :
 - Noradrénaline :
 - ATB/antifongiques :
 - o Rifampicine :
 - o Sulfaméthoxazole :
 - o Vancomycine :
 - o Fluconazole :
 - o Amphotéricine B :
 - o Linézolide :

- o Amoxicilline protégée
- o Aminoside :
- o Métronidazole :
- o Céphalosporine de 3^{ème} génération :
- o Autres :
- AINS :
- Phénobarbital :
- Solumédrol :
- Acide valproïque :
- Diazépam :
- Carbamazépine :
- Antiulcéreux :
 - o Cimétidine :
 - o Ranitidine :
 - o Oméprazole :

Evolution et complications :

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

Durée d'hospitalisation:

Scores de gravité :

- SOFA score : (annexe II)
- SAPS II : (annexe III)

Annexe II :

SOFA Score [102]

Organe	Caractère	chiffre
Respiration : paO ₂ /fiO ₂	<400 +/- ventilation assistée	1
	< 300 +/- ventilation assistée	2
	< 200 +/- ventilation assistée	3
	< 100 +/- ventilation assistée	4
Coagulation : plaquettes	<150	1
	<100	2
	<50	3
	<20	4
Cardio-vasculaire : catécholamines en gamma/kg.min	PAM<70	1
	DOPA < ou = 5 ou dobutamine	2
	DOPA>5 ou AD /NAD< ou = 0.1	3
	DOPA >15 ou AD/NAD >0.1	4
Glasgow	13 -14	1
	10-12	2
	6-9	3
	<6	4
Hépatique : bilirubine	12-19 (mg/l)...20-32 (µmol/l)	1
	20-5933-101	2
	60-119 102-204	3
	>12..... >204	4
Rein : créatinine ou diurèse	12-19(mg/l)...110-170 (µmol/l)	1
	20-34 171-299	2
	35-49300-440 ou <500ml/j	3
	>50.....>440 ou < 200ml/j	4

Annexe III : SAPS II [103]

Critère	caractère	valeur
Mode d'admission	Chirurgie urgente	8
	Médecine	6
	Chirurgie programmée	0
Maladie chronique	Aucune	0
	Cancer métastasé	9
	Maladie hématologique	10
	SIDA	17
Score de Glasgow	<6	26
	6-8	13
	9-10	7
	11-13	5
	14-15	0
Age	< 40A	0
	40-59	7
	60-69	12
	70-74	15
	75-79	16
	>Ou = 80	18
Pression artérielle systolique	<70	13
	70-99	5
	100-199	0
	>OU = 200	2
Fréquence cardiaque	< 40	11
	40-69	2
	70-119	0
	120-159	4
	>Ou = 160	7
température	< 39	0
	>OU = 39 120-159	3
PaO2/FiO2 SI ventilation mécanique ou CPAP	<100	11
	100-199	9
	>ou = 200	6
diurèse	< 0.5 l	11
	0.5-0.999	4
	> ou = 1L	0

RESUMES

Résumé

La thrombopénie est la présence d'un nombre de plaquettes inférieur à un seuil, déterminé dans notre étude à $150.000/\text{mm}^3$. C'est une anomalie fréquente en milieu de réanimation, où les mécanismes et les étiologies sont souvent multiples, avec une large prédominance des causes périphériques. Elle constitue un facteur de morbidité et de surmortalité.

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

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée dans le service de réanimation chirurgicale, de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 24 mois (1er Janvier 2012 au 31 Décembre 2013).

Au cours de cette période d'étude, 762 patients ont été hospitalisés au service de réanimation, nous avons recensé 106 épisodes de thrombopénie, soit une incidence de 14 %.

Les principaux facteurs associés à la thrombopénie chez nos patients sont Le sepsis, la présence d'un état de choc, les traumatismes, la transfusion massive, la présence d'un cathéter central et les admissions post-opératoires des chirurgies lourdes, ensuite viennent l'insuffisance rénale et un taux de prothrombine bas. Les principales étiologies relevées dans notre étude sont le sepsis (34%) et les traumatismes, dominés par les traumatismes crâniens (24%).

Le taux de mortalité chez les patients thrombopéniques était de 55% par rapport à 20% chez les patients non thrombopéniques.

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

Abstract

Thrombocytopenia is the presence of a platelet count below a threshold, determined in our study 150.000/mm³. This is a common abnormality in intensive care unit, where mechanisms and causes are often multiple, with a predominance of the peripheral causes. It is a factor of morbidity and mortality.

This work aims to identify the incidence of thrombocytopenia in intensive care, the factors associated with its occurrence, the causes and the morbi-mortality related to this thrombocytopenia.

This is a retrospective study in the intensive care surgical of the Military Hospital Avicenne of Marrakech over a period of 24 months (1st January 2012– 31th December 2013).

During this study period, 762 patients were hospitalized in the ICU, we identified 106 episodes of thrombocytopenia, that to say an incidence of 14%.

The main factors associated with thrombocytopenia in our patients were the sepsis, the presence of shock, trauma, massive transfusion, the presence of a central line and the admissions of post-operative surgeries, followed by the kidney failure and a rate of prothrombine low. The main causes found in our study are the sepsis (34 %) and the trauma, dominated by the head trauma (24%).

The mortality rate at the patients with thrombocytopenia was 55 %, Compared to the patients without at 20%.

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 for further prospective studies at large scales in the future.

ملخص

يعرف النقص في عدد الصفيحات الدموية بوجود عدد من الصفيحات أقل من عتبة، حددت في دراستنا في 150.000 في كل ملم³ من الدم. و تعتبر ظاهرة منتشرة في قسم العناية المركزة، حيث الآليات و الأسباب غالبا ما تكون متعددة، مع غلبة الأسباب الطرفية. ويعد عاملا مضخما لعدد الوفيات في قسم الإنعاش. ويهدف هذا العمل لتوضيح تردد حالات نقص الصفيحات في العناية المركزة، العوامل المرتبطة بظهورها، المسببات، الاعتلال و الوفيات المرتبطة بهذا النقص في الصفيحات. وقد تمت الدراسة بشكل رجعي في وحدة العناية المركزة للمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على فترة 24 شهر (من 1 يناير 2012 حتى 31 دجنبر 2013).

على مدى فترة الدراسة، تم استشفاء 762 مريضا في وحدة العناية المركزة، و تم إحصاء 106 حالة نقص في الصفيحات، بنسبة 14%. العوامل الرئيسية المرتبطة بنقص الصفيحات كانت هي الإنتان، وجود حالة صدمة، الحوادث، نقل كثيف للدم، وجود قسرة مركزية و قبول ما بعد الجراحة، يليهم الفشل الكلوي و النقص في البروثرومبين. وكانت الاسباب الأساسية التي تم تحديدها في دراستنا هي الإنتان (34%) و الحوادث مع هيمنة صدمات الجمجمة (24%).

كان معدل الوفيات لدى مرضى نقص الصفيحات 55% مقارنة مع 20% لدى المرضى دون نقص الصفيحات.

إذا هذه الدراسة تؤكد على سوء نقص الصفيحات في العناية المركزة وعلى أهمية وضع بروتوكول واضح وبسيط لنقص الصفيحات بالإنعاش والحاجة إلى إجراء مزيد من الدراسات بأثر تتبعي على مستوى أكبر في المستقبل.

BIBLIOGRAPHIE

A decorative horizontal frame with ornate scrollwork and flourishes. The word "BIBLIOGRAPHIE" is centered within the frame in a stylized, italicized serif font.

1. **Godeau. B, Bierling. P.**
Thrombopénies.
EMC Traité de médecine Akos 2012 ; 7(1) :1-9(4-0080).
2. **Adibi. P, Faghih Imani. E, Talaei. M, Ghanci. M.**
Population-based platelet reference values for an Iranian population.
Int J Lab Hematol 2007; 29:195-199.
3. **Rodeghiero. F, Stasi. R, Gernsheimer. T, Michel. M, Provan. D, Arnold. DM et 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.
4. **Provan. D, Stasi. R, Newland. AC, Blanchette. VS, Bolton-Maggs. P, Bussel. JB et al.**
International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.
Blood 2010; 115:168-186.
5. **Vandijck. DM, Blot. SI, De Waele. JJ, Hoste. EA, Vandewoude. KH, Decruyenaere. JM.**
Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection.
Heart Lung 2010; 39:21-26.
6. **Bizzaro. N.**
EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up.
Am J Hematol (1995) ; 50:103-109.
7. **Aissaoui. Y, Amine. B, Mustapha. A, Rachid. M, Ahmed. EH, Redouane. A, et al.**
La thrombopénie en réanimation chirurgicale : incidence, analyse des facteurs de risque et impact sur le pronostic.
Presse Med 2007; 36 (1):43-49.
8. **Lim.SY, Jeon.EJ, Kim.HJ, Jeon.K, Um.sw, Koh.WJ, et al.**
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. MS, Mestiri. T, Ben Ammar. MS.**
Analyse des facteurs de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques en réanimation.
Ann Fr Anesth Reanim 2004; 23(8):783-787.

10. **Vainchenker. W, Debili. N, Wendling. F.**
Mégacaryocytopoïèse et plaquetto-genèse.
Hématologie 1996;13:19-40.
11. **Garraud. O, Cognasse. F.**
Immunologie plaquettaire et réponse immune.
Transfusion clinique et biologique (2009), vol 16, n°2 :106-117.
12. **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.
13. **Jaudrot. M, Nurden. P.**
Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques.
La revue de médecine interne (2010), vol 31, n°S3 :319-323.
14. **Cramer-Bordé. E.**
Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire.
Hématologie 2008; 13:19-40.
15. **Wending. F, Maraskovsky. E, Debili. N, Florindo. C, Teepe. M, Titeux. M, et al.**
cMpl ligand is a humoral regulator of megacaryocytopoiesis.
Nature 1994; 369 (6481):571-4.
16. **Kaushansky. K, Broudy. VC, Lin. N, Jorgensen. MJ, McCaarty. J, Fox. N, et al.**
Thrombopoïétine, the Mpl ligand, is essential for full megacaryocyte development.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995; 92:3234-8.
17. **Nagata. Y, Yoshikawa. J, Hashimoto. A, Yamamoto. M, Payne. AH, Todokoro. K.**
Proplatelet formation of megakaryocytes is triggered by autocrine synthesized estradiol.
Genes Dev 2003; 17:2864-9.
18. **Slayton. WB, Wainman. DA, Li X. M, Hu. Z, Jotwani. A, Cogle. CR, et al.**
Developmental differences in megakaryocyte maturation are determined by the microenvironment.
Stem Cells 2005; 23:1400-8.
19. **Romeo. PH, Prandini. MH, Joulin. V, Mignotte. V, Prenant. M, Vainchenker. W, et al.**
Megakaryocytic and erythrocytic lineages share specific transcription factors.
Nature 1990; 344:447-9.

20. **Chakraverty. R, Davidson. R, Peggs. K, Stroops. P, Garrard. C, Littlewood. TJ.**
The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population.
Br. J. Hematol 1996; 93:460–3.
21. **Hanes. SD, Quarles. DA, Boucher. BA.**
Thrombocytopenia in critically ill Trauma patients.
Ann. Pharmacotherapy 1997; 31(3):285–9.
22. **Bonfiglio. MF, Treager. SM, Kier. KL, Martin. BR, Hulisz. DT, Verbeck. SR.**
Thrombocytopenia in intensive care patients: a comprehensive analysis of risk factors in 314 patients.
Ann pharmacotherapy 1995; 29(9):835–42.
23. **Robert. P, Lower. EE, Flesa. H.**
Thrombocytopenia in the intensive care unit.
Chest 1993, 104(4):1243–7.
24. **Stéphan. F, Hollande. J, Richard. O, Cheffi. A, Maier–Redelsperger. M, Flahault. A.**
Thrombocytopenia in a surgical intensive care unit : incidence, risk factors and outcome.
Chest 1999; 115(5):1363–70.
25. **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.
26. **Shalansky. SJ, Verna. AK, Levine. M, Spinelli. JJ, Dodek. PM.**
Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients.
Pharmacotherapy 2002; 22(7):803–13.
27. **Stephan. F, Montblanc. Jd, Cheffi. A, Bonnet. F.**
Thrombocytopenia in critically ill surgical patients : a case–control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements.
Crit Care 1999; 3(6):151–8.
28. **Crowther. MA, Cook. DJ, Meade. MO, Griffith. LE, Guyatt. GH, Arnold. DM et al.**
Thrombocytopenia in medical–surgical critically ill patients : prevalence, incidence, and risk factors.
Journal of Critical Care 2005; 20:348–53.
29. **Philippe. P.**
Conduite à tenir devant une thrombopénie.
La revue de médecine interne 2010; 31:159–82

30. **Delmer. A.**
Thrombopénie : physiopathologie et conduite à tenir.
SRLF. Actual. Réanim. Urg. 1996:159–82.
31. **Berkman. N, Michaeli. Y, Or. R, Eldor. A.**
EDTA-dependent pseudothrombocytopenia : a clinical study of 18 patients and a review of the literature.
Am J Hematol 1991; 36:195–201.
32. **Mori. M, Kudo. H, Yoshitake. S, Ito. K, Shinguu. C, Noguchi. T.**
Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis.
Intensive Care Med 2000; 26:218–220.
33. **Bizzaro. N.**
EDTA-dependent pseudothrombocytopenia : a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up.
Am J Hematol 1995; 50:103–109.
34. **Pène. F, Ajzenberg. N.**
Thrombopénie en réanimation : démarche diagnostique.
35. **Slichter. SJ.**
Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients.
Transfus Med Rev 2004; 18:153–167.
36. **Strauss. R, Wehler. M, Mehler. K, Kreutzer. D, Koebnick. C, Hahn. E.**
Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome.
Critical Care Medicine 2002; 30(8):1765–1771.
37. **Vanderschueren. S, De Weerdt. A, Malbrain. M, Vankersschaever. D, Frans. E, Wilmer et al.**
Thrombocytopenia and prognosis in intensive care.
Crit Care Med 2000; 28(6):1871–1876.
38. **Ben Hamida. C, Lauzet. JY, Rézaiguia-Delclaux. S, Duvoux. C, Cherqui. D, Duvaldestin. P, et al.**
Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation.
Intensive Care Med 2003; 29(5):756–762.
39. **Elmouhri. G.**
La thrombopénie en réanimation (Apropos de 350 cas)
Thèse Doctorat Médecine, Fès; 2013, n° 47, page 25.

40. **Levi. M, Schultz. M.**
Coagulopathie and platelet disorders in critically ill patients.
Minerva Anesthesiologia; 2010; vol76: 851–859.
41. **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
42. **Souweine. B, Van der Linden. T, Dupic. L, Soufir. L, Meyer. P.**
Prise en charge des ; Thrombopénies en réanimation.
Réanimation (2011); 20: 264–270.
43. **Levi. M, Opal. SV.**
Coagulation abnormalities in critically ill patients.
Critical Care 2006 ; 10 :222.
44. **Bollaert. PE, Annane. D, Aube. H, Bedos. JP, Cariou. A, du Cheyron. D, et al.**
Coagulations intra-vasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes).
Réanimation 2002; 11(8):567–574.
45. **Ho. LW, Kam. PC, Thong. CL.**
Disseminated intravascular coagulation.
Curr Anesth Crit Care 2005; 16: 151–161.
46. **Stephan. F.**
Thrombopénies en réanimation.
Réanimation 2008; 17(4):339–347.
47. **Stéphan. F, Thiolière. B, Verdy. E, 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.
48. **François. B, Trimoreau. F, Vignon. P.**
Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony stimulating factor.
Am J Med 1997; vol.103 (2):114–120.
49. **Stéphan. F.**
Syndrome d'activation macrophagique en réanimation. Actualités en réanimation et urgences 2003.
Ed. SRLF. Paris: Elsevier 2003: 201–212.

50. **McCrae. KR.**
Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management.
Blood Rev 2003; 17:7–14.
51. **Lambotte. O.**
Syndrome d'activation macrophagique.
La revue de médecine interne 35S (2014) A24–A30.
52. **Trabelsi. B, Hajjej. Z, Gharsallali. H, Ferjani. M, Laayouni. S.**
Syndrome d'activation macrophagique en milieu de réanimation.
Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 33S (2014) A267–A272.
53. **Stéphan. F, Cheffi. MA, Kaplan. C.**
Autoantibodies against platelet glycoproteins in thrombocytopenic critically ill patients.
Am J Med 2000; 108 (7):554–560.
54. **Elalamy. I.**
Coagulation intra-vasculaire disséminée.
EMC, HEMATOLOGIE 2006; 20:13–22.
55. **Aster. RH, Bougie. DW.**
Drug-induced immune thrombocytopenia.
N Engl J Med 2007; 357:580–7.
56. **Van den Bernt. PM, Meyboom. RH, Egberts. AC.**
Drug-induced immune thrombocytopenia.
Drug Saf 2004; 27:1243–52.
57. **Visentin. GP, Liu. CY.**
Drug-induced thrombocytopenia.
Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21:685–696.
58. **Carey. PJ.**
Drug-induced myelosuppression : diagnosis and management.
Drug Saf 2003; 26:691–706.
59. **Rutherford. CJ, Frenkel. EP.**
Thrombocytopenia. Issues in diagnosis and therapy.
Med Clin North Am 1994; 78:555–575.
60. **Greinacher. A, Eichler. P, Lubenow. N, Kiefel. V.**
Drug-induced and drug-dependent immune thrombocytopenias.
Rev Clin Exp Hematol 2001; 5(3): 166–200.

61. **McCorry. RB, Johnston. P.**
Fatal delayed thrombocytopenia following abciximab therapy.
J Invasive Cardiol 2006; 18 (6):E173–4.
62. **Weltzien. HU, Padovan. E.**
Molecular features of penicillin allergy.
J Invest Dermatol 1998; 110 (3):203–6.
63. **Arepally. GM, Ortel. TL.**
Heparin-induced thrombocytopenia.
N Engl J Med 2006; 355:809–17.
64. **Warkentin. TE, Levine. MN, Hirsh. J, Horsewood. P, Roberts. RS, Gent. M, et al.**
Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin.
N Engl J Med 1995; 332:1330–1336.
65. **Van der Lelie. J.**
Platelet autoantibodies in septicemia.
Br J Haematol. 1984; 58:755–760.
66. **Akashi. K, Hayashi. S.**
Involvement of interferon- γ and macrophage colony-stimulating factor in pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults.
Br J Haematol 1994; 87:243–250.
67. **Vinsonneau. C, Camus. C, Combes. A, Costa de Beauregard. MA, Klouche. K, Boulain. T, et al.**
Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial.
Lancet 2006; 368:379–85.
68. **Vonderheide. RH, Thadhani. R, Kuter. DJ.**
Association of thrombocytopenia with the use of intraaortic balloon pumps.
Am J Med 1998; 105:27–32.
69. **Martin. JF, Daniel. TD, Trowbridge. EA.**
Acute and chronic changes in platelet volume and count after cardiopulmonary bypass induced thrombocytopenia in man.
Thromb Haemost 1987; 57: 55–58.

70. **Kaeffer. N, Pamion. H, Menguey. E, Feillon. C.**
Thrombopénie réfractaire par immunisation anti-HLA chez une patiente polytransfusée.
Ann. Fr. Anesth-Réanim 1993; 12(1):60-63
71. **Locker. GJ, Staudinger. T, Knapps. S, Laczika. KF.**
Prostaglandin E1 inhibits platelets decreases after massive blood transfusions during major surgery: influence on coagulation cascade.
J. Traumatol 1997; 42(3):525-31.
72. **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
73. **Coppo. P, Veyradier. A.**
Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement.
Réanimation 14 (2005) :594-603.
74. **Retornaz. F, Soubeyrand. J.**
Le purpura thrombotique thrombocytopénique: physiopathologie et traitement
Réanimation (2002), vol. 11, n° 5, pp. 333-340
75. **Laure. F, Serraj. K, Maloisel. F, Emmanuel. A**
Thrombopénie et grossesse: du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique.
Presse Med 2008; 37(9):1299-1307.
76. **McCrae. KR, Samuels. P, Schreiber. AD.**
Pregnancy associated thrombocytopenia: pathogenesis and management.
Blood 1992; 80 (11):2697-714.
77. **Redman. CW, Sargent. IL.**
Latest advances in understanding preeclampsia.
Science 2005; 308:1592-4.
78. **Société française d'hématologie.**
Thrombopénies auto-immunes.
Hématologie 2007, 11. 363-5.
79. **Stephan. F, Cheffi. MA, Kaplan. C.**
Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia.
Am J Med 2009; 108, 554-560.

80. **Chiche. L, Perrin. A, Stern. L, Kutikova. L, Cohen-Nizard. S, Lefrère. F.**
Coût par patient répondeur associé au traitement du purpura thrombopénique immunologique primaire par romiplostim et rituximab chez l'adulte en France.
Transfusion Clinique et Biologique (2014), vol. 21(2) : 85-93.
81. **David. JS, Guillaume. C, Gueugniaud. PY.**
Embolie graisseuse.
Le Praticien en Anesthésie Réanimation 2006; 10(4):291-295.
82. **Capdevilla. X, Rickwayert. Y, Place. C.**
Diagnostic et traitement des embolies graisseuses.
Encyclopédie médico-chirurgicale 2001; 10:725-736.
83. **Cécile. K.**
Le purpura post-transfusionnel.
Hématologie 2006; 12(1):61-65.
84. **Blanloeji. Y, Trossaert. M, Rigal. JC.**
Effets des solutés de remplissage vasculaire sur l'hémostase.
Annales françaises d'anesthésie et de réanimation A. 2002, vol. 21, n° 8, pp. 648-667.
85. **Gabriel. A, Lassnigg. A, Kurz. M, Panzer. S.**
Post-transfusion purpura due to HPA-1a immunization in a male patient : response to subsequent multiple HPA-1a-incompatible red-cell transfusions.
Transfus Med 1995; 5:131-4.
86. **Anolik. JH, Blumberg. N, Snider. J, Francis. CW.**
Post-transfusion purpura secondary to an alloantibody reactive with HPA-5a (Br(b)).
Transfusion 2001; 41:633-6.
87. **McFarland. JG.**
Detection and identification of platelet antibodies in clinical disorders.
Transfus Apheresis Sci 2003; 28:297-305.
88. **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.
89. **Bierling. P, Godeau. B, Fromont. P.**
Post-transfusion purpura-like syndrome associated with CD36 (Naka) isoimmunization.
Transfusion 1995; 35:777-82.

90. **Mueller-Eckhardt. C, Kiefel. V.**
High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited.
Blut 1988; 57(4):163-7.
91. **Souweine. T, Van der Linden. T, Dupic. L, Soufir. L, Meyer. P.**
Prise en charge des thrombopénies en réanimation (pathologies gravidiques exclues).
Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la SRLF, GFRUP, GEHT et SFH.
Réanimation 2011; 20 :264-270.
92. **Linkins. LA, Dans. AL, Moores. LK, Bona. R, Davidson. BL, Schulman. S, et al.**
Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia.
CHEST 2012; 141(2-suppl):e495S-530S.
93. **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.
94. **Andreu. G, Vasse. J, Tardivel. R, Semana. G.**
Transfusion de plaquettes : produits, indications, dose, seuil, efficacité.
Transfusion clinique et biologique 2009,16(2):118-133.
95. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.**
Transfusion des plaquettes : produits, indications.
Recommandations. juin 2003. <http://www.Afssaps.fr>.
96. **Kruskall. M.**
The perils of platelet transfusions.
N.Engl.J.Med.1997; 337:1914-1915.
97. **Kaeffer. N, Pamion. H, Menguey. E, Feillon. C.**
Thrombopénie réfractaire par immunisation anti-HLA chez une patiente polytransfusée.
Ann. Fr. Anesth-Réanim 1993; 12(1):60-63.
98. **Fourrier. F.**
Coagulations intra-vasculaires disséminés.
Sang Thrombose Vaisseaux 2003; 15(6):333-9.
99. **Dempfle. CE.**
Coagulopathy of sepsis.
Thromb Haemost 2004; 91:213-24.

100. **Warren. BL, Eid. A, Singer. P, Pillay. SS, Carl. P, Novak. I, et al.**
Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial.
JAMA 2001; 286(15):1869–78.
101. **Reeves. JH, Cumming. AR, Gallagher. L, O'Brien. JL, Santamaria. JD.**
A controlled trial of weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration.
Crit Care Med 1999; 27(10):2224–8.
102. **Vincent. J-L.**
L'utilisation pratique des marqueurs de gravité.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2001; 25(1):49–51.
103. **Le Gall. JR.**
A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study.
JAMA 1993; 270(24):2957–63.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بأدلا وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأستُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله،

بأدلا رعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ من علّمني، وأعلّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أبا لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ ورَسُولِهِ والمُؤمِنينَ.

واللهَ على ما أقولَ شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة 27

سنة 2015

النقص في عدد الصفائح الدموية في قسم العناية المركزة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 16 / 03 / 2015
من طرف

السيد عادل كيكاط

المزداد في 20 يونيو 1985 بالفقيه بن صالح

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

نقص الصفائح الدموية – قسم العناية المركزة – مقياس الخطر – الإنتان –
نقل الدم – معدل الوفيات.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ل. مهمال

أستاذ في أمراض الدم السريرية

ي. قاموس

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

م. زوبير

أستاذ في الإنعاش والتخدير

ح. قاصف

أستاذ مبرز في الطب الباطني

ت. أبو الحسن

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيد

السيد

السيد

السيد

السيد