



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 080/19

## THROMBOPENIE ET GROSSESSE

EXPERIENCE DU SERVICE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE I DU CHU HASSAN II DE FES

(À propos de 34cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/05/2019

PAR

Mlle AMMOR ZINEB

Née le 06 Juillet 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Thrombopénie-Grossesse-HELLP syndrome-Thrombopénie gestationnelle-  
Thrombopénie immunologique-Microangiopathies thrombotiques

JURY

|                                              |            |
|----------------------------------------------|------------|
| M. BANANI ABDELAZIZ .....                    | PRÉSIDENT  |
| Professeur de Gynécologie Obstétrique        |            |
| Mme. ERRAGHAY SANAE.....                     | RAPPORTEUR |
| Professeur agrégé Gynécologie Obstétrique    |            |
| Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED .....               | JUGES      |
| Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique |            |
| Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA .....         |            |
| Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique |            |
| Mme. RABHI SAMIRA .....                      |            |
| Professeur de médecine interne               |            |

# **SOMMAIRE**

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SOMMAIRE .....</b>                                            | <b>1</b>  |
| <b>ABREVIATIONS .....</b>                                        | <b>4</b>  |
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                         | <b>9</b>  |
| <b>DEFINITION.....</b>                                           | <b>11</b> |
| <b>RAPPEL .....</b>                                              | <b>13</b> |
| I. Physiopathologie .....                                        | 14        |
| II. Etiopathogénie .....                                         | 32        |
| 1. Thrombopénies spécifiques de la grossesse.....                | 33        |
| 2. Thrombopénies non spécifiques de la grossesse .....           | 43        |
| <b>MATERIEL ET METHODES.....</b>                                 | <b>55</b> |
| <b>RESULTATS .....</b>                                           | <b>58</b> |
| I. Prévalence .....                                              | 59        |
| II. Épidémiologie descriptive .....                              | 59        |
| 1. Répartition selon l'âge .....                                 | 59        |
| 2. L'âge gestationnel à l'admission .....                        | 60        |
| 3. Répartition selon le motif d'hospitalisation .....            | 61        |
| 4. Mode de recrutement .....                                     | 62        |
| 5. Répartition selon les antécédents médicaux–chirurgicaux ..... | 62        |
| 6. Parité .....                                                  | 64        |
| 7. Avortements .....                                             | 65        |
| 8. Suivi de la grossesse .....                                   | 66        |
| III. Données cliniques .....                                     | 67        |
| <b>DISCUSSION .....</b>                                          | <b>77</b> |
| I. Epidémiologie .....                                           | 78        |
| II. Diagnostic .....                                             | 87        |

|                                           |            |
|-------------------------------------------|------------|
| III. Etiologies.....                      | 98         |
| IV. Diagnostic différentiel .....         | 100        |
| V. Complications de la thrombopénie ..... | 101        |
| VI. Traitement .....                      | 111        |
| VII. Pronostic .....                      | 137        |
| VIII. Grossesse ultérieure .....          | 141        |
| <b>RESUMES.....</b>                       | <b>142</b> |
| <b>ANNEXE .....</b>                       | <b>146</b> |
| <b>CONCLUSION : CAT .....</b>             | <b>149</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                 | <b>154</b> |

## **ABREVIATIONS**

|                 |                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>ABO :</b>    | système ABO regroupant les 3 groupes sanguins A, B, O        |
| <b>Ac :</b>     | Anticorps                                                    |
| <b>Ac/Ag :</b>  | Réaction entre Antigène et Anticorps                         |
| <b>ADAMTS–</b>  | A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type I |
| <b>13 :</b>     | repeats–13                                                   |
| <b>ADP :</b>    | Adénosine Diphosphate                                        |
| <b>AINS :</b>   | Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien                            |
| <b>AG :</b>     | Anesthésie Générale                                          |
| <b>Ag :</b>     | Antigène                                                     |
| <b>ALAT :</b>   | Alanine Aminotransférases                                    |
| <b>ALR :</b>    | Anesthésie Locorégionale                                     |
| <b>AML :</b>    | Acute Myeloid Leukemia                                       |
| <b>Amp :</b>    | Ampoule                                                      |
| <b>Anti-D :</b> | Anticorps contre Antigène D                                  |
| <b>ATP :</b>    | Adénosine TriPhosphate                                       |
| <b>AVB :</b>    | Accouchement par Voie Basse                                  |
| <b>AVH :</b>    | Accouchement par Voie Haute                                  |
| <b>ASAT :</b>   | Aspartate Amino Transférase                                  |
| <b>BCF :</b>    | Bruits Cardiaques Fœtaux                                     |
| <b>BFU–MK :</b> | Burst–Forming Unit Megakaryocyte                             |
| <b>BT :</b>     | Bilirubine Totale                                            |
| <b>BC :</b>     | Bilirubine Conjuguée                                         |
| <b>BU :</b>     | Bandelette Urinaire                                          |
| <b>CAT :</b>    | Conduite A Tenir                                             |

|                     |                                                    |
|---------------------|----------------------------------------------------|
| <b>CCMH :</b>       | Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine |
| <b>CD34 :</b>       | Cluster de Différentiation 34                      |
| <b>CD 41 :</b>      | Cluster de Différentiation 41                      |
| <b>CFU-MK :</b>     | Colony-Forming Unit Megakaryocyte                  |
| <b>CHU :</b>        | Complexe Hospitalier Universitaire                 |
| <b>CMV :</b>        | CytoMégaloVirus                                    |
| <b>CO :</b>         | Contraception Orale                                |
| <b>CP :</b>         | Culot Plaquettaire                                 |
| <b>CU :</b>         | Contraction Utérine                                |
| <b>CTAPIII :</b>    | Connective Tissue Activating Peptide III           |
| <b>EDTA acide :</b> | Ethylène Diamine Tétracétique acide                |
| <b>ELISA :</b>      | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay                  |
| <b>EPO :</b>        | Erythropoïétine                                    |
| <b>EV :</b>         | Enfants Vivants                                    |
| <b>fL :</b>         | femtolitre $10^{-15}$ litre                        |
| <b>FII :</b>        | Facteur Prothrombine                               |
| <b>FV :</b>         | Proaccélérine                                      |
| <b>FVII :</b>       | Proconvertine                                      |
| <b>FX :</b>         | Prothrombinase                                     |
| <b>FVIII :</b>      | Facteur anti-hémophilique A                        |
| <b>FXI :</b>        | Facteur Rosenthal                                  |
| <b>FXIII :</b>      | Facteur de stabilisation de fibrine                |
| <b>FvW :</b>        | Facteur von Willebrand                             |
| <b>G.P. :</b>       | Gestité et Parité                                  |
| <b>G/L :</b>        | Giga /Litre ( $Giga = 10^9$ $1L = 10^6$ $mm^3$ )   |

|                 |                                                                                       |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GB :</b>     | globules blancs                                                                       |
| <b>GP :</b>     | Glycoprotéine                                                                         |
| <b>g/l :</b>    | concentration massique<br>$1 \text{ g l}^{-1} = 1 \text{ kg m}^{-3}$ — et le g/100 ml |
| <b>GM-CSF :</b> | Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor                                      |
| <b>GOT :</b>    | Glutamic–Oxaloacetic Transaminase                                                     |
| <b>GPT :</b>    | Glutamic Pyruvic Transaminase                                                         |
| <b>Hb :</b>     | Hémoglobine                                                                           |
| <b>HBPM :</b>   | Héparine Bas Poids Moléculaire                                                        |
| <b>HELLP :</b>  | Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelets count                                 |
| <b>HLA :</b>    | Human Leucocyte Antigen                                                               |
| <b>HPA :</b>    | Human Platelet Antigen                                                                |
| <b>HRP :</b>    | Hématome Rétroplacentaire                                                             |
| <b>HSCF :</b>   | Hématome Sous Capsulaire du Foie                                                      |
| <b>HTA :</b>    | Hypertension Artérielle                                                               |
| <b>HU :</b>     | Hauteur Utérine                                                                       |
| <b>IgE :</b>    | Immunoglobuline E                                                                     |
| <b>IgG IV :</b> | Immunoglobuline G en Intraveineux                                                     |
| <b>IL :</b>     | Interleukin                                                                           |
| <b>Inj :</b>    | Injection                                                                             |
| <b>IV :</b>     | Intra–veineux                                                                         |
| <b>LDH :</b>    | Lactates–Déshydrogénase                                                               |
| <b>LED :</b>    | Lupus Erythémateux Disséminé                                                          |
| <b>LIF :</b>    | Leukemia Inhibiting Factor                                                            |
| <b>mm :</b>     | Millimètre                                                                            |

|                         |                                                                 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>mm<sup>3</sup> :</b> | Millimètre cube, 10 <sup>-9</sup> m <sup>3</sup>                |
| <b>µm :</b>             | Micromètre, 10 <sup>-6</sup> mètre                              |
| <b>MAIPA :</b>          | Monoclonal Antibody Specific Immobilization of Platelet Antigen |
| <b>MAP :</b>            | Menace d'Accouchement Prématuro                                 |
| <b>MAT :</b>            | Micro-Angiopathie Thrombotique                                  |
| <b>MFIU :</b>           | Mort Fœtale In Utero                                            |
| <b>N :</b>              | Normale                                                         |
| <b>NFS :</b>            | Numération Formule Sanguine                                     |
| <b>OMI :</b>            | Œdèmes des Membres Inférieurs                                   |
| <b>PAD :</b>            | Pression Artérielle Diastolique                                 |
| <b>PAS :</b>            | Pression Artérielle Systolique                                  |
| <b>PDGF :</b>           | Platelet Derived Growth Factor                                  |
| <b>PE :</b>             | Prééclampsie                                                    |
| <b>PF4 :</b>            | Platelet Factor4                                                |
| <b>PFC :</b>            | Plasma Frais Congelé                                            |
| <b>PLQ :</b>            | Plaquette                                                       |
| <b>PL :</b>             | Phospholipide                                                   |
| <b>PMKB :</b>           | Promégacaryoblaste                                              |
| <b>PMO :</b>            | Prélèvement de la Moelle Osseuse                                |
| <b>PNB :</b>            | Polynucléaires Basophiles                                       |
| <b>PNDs :</b>           | Protocole National de Diagnostic et de Soins                    |
| <b>PNN :</b>            | Polynucléaires Neutrophiles                                     |
| <b>Pro-Mk</b>           | Promégacaryocyte                                                |
| <b>PTAI :</b>           | Purpura Thrombopénique Auto-Immune                              |
| <b>PTI :</b>            | Purpura Thrombopénique Immunologique                            |

|                |                                                 |
|----------------|-------------------------------------------------|
| <b>RCF :</b>   | Rythme Cardiaque Fœtal                          |
| <b>RCIU :</b>  | Retard de Croissance Intra-Utérin               |
| <b>ROT :</b>   | Réflexes Ostéotendineux                         |
| <b>RCP :</b>   | Réunion de Concertation      Pluridisciplinaire |
| <b>RCF</b>     | Rythme Cardiaque Fœtal                          |
| <b>SA :</b>    | Semaines d'Aménorrhée                           |
| <b>Sd :</b>    | Syndrome                                        |
| <b>SCF :</b>   | Stem Cell Factor                                |
| <b>SAPL :</b>  | Syndrome des Anticorps Antiphospholipides       |
| <b>SFA :</b>   | Souffrance Fœtale Aigue                         |
| <b>sflT1 :</b> | Soluble fms-Like Tyrosine kinase 1              |
| <b>SHAG :</b>  | Stéatose Hépatique Aigue Gravidique             |
| <b>1T :</b>    | Premier Trimestre                               |
| <b>2T :</b>    | Deuxième Trimestre                              |
| <b>3T :</b>    | Troisième Trimestre                             |
| <b>TA :</b>    | Tension Artérielle                              |
| <b>TP :</b>    | Taux de Prothrombine                            |
| <b>TCA :</b>   | Temps Céphaline Activé                          |
| <b>TGFb :</b>  | Transforming Growth Factor-Beta                 |
| <b>TIH :</b>   | Thrombopénie Induite par l'Héparine             |
| <b>TPO :</b>   | Thrombopoïétine                                 |
| <b>VHC :</b>   | Virus de l'Hépatite C                           |
| <b>VIH :</b>   | Virus d'Immunodéficience Humaine                |
| <b>VS :</b>    | Vitesse de Sédimentation                        |
| <b>VGM :</b>   | Volume Globulaire Moyen                         |

# **INTRODUCTION**

La thrombopénie se définit comme un taux de plaquettes  $<150$  G/L. Il s'agit de la deuxième anomalie hématologique, après l'anémie, la plus fréquemment retrouvée chez la femme enceinte. En effet, 6 à 10% des grossesses s'accompagnent d'une thrombopénie dont les causes peuvent être propres à la grossesse, liée aux modifications métaboliques, immunologiques et homéostatiques mais également être indépendantes de celle-ci.

Les étiologies des thrombopénies chez la femme enceinte sont dominées par la thrombopénie gestationnelle qui représente 75% [1]. Cette dernière est bénigne et survient au troisième trimestre et ne nécessite habituellement aucune prise en charge. Le taux de plaquettes remonte très vite après l'accouchement pour revenir à la normale. Les autres étiologies de la thrombopénie au cours de la grossesse est : la pré-éclampsie et le HELLP syndrome, le purpura thrombopénique immunologique primaire ou secondaire à d'autres pathologies et les micro-angiopathies thrombotiques : Le purpura thrombotique et thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 34 cas de thrombopénies, diagnostiqués au cours de la grossesse au service de gynécologie-obstétrique I de l'établissement CHU HASSAN II de FES durant une période d'étude s'étalant du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2017.

Nous allons discuter les principales causes de survenue de la thrombopénie chez la femme enceinte, expliquer le mécanisme physiopathologique pour chaque étiologie et suggérer des stratégies thérapeutiques pour une prise en charge optimale de cette dernière.

# **DEFINITION**

La thrombopénie est classiquement définie par une numération plaquettaire inférieure à 150.000/ mm<sup>3</sup>. Cette définition n'est cependant pas unanime. En effet, certains experts internationaux ont retenu la valeur de 100.000/ mm<sup>3</sup> [2].

Elle peut être d'origine centrale par défaut de production ou périphérique, par consommation, par anomalie de la répartition (hypersplénisme), ou par un mécanisme immunologique [2].

# RAPPEL

# **I. Physiopathologie :**

## **1. Définition de la plaquette**

Les plaquettes sont formées à partir du cytoplasme des mégacaryocytes (MK), leurs cellules précurseurs, qui résident dans la moelle osseuse. Les MK sont les plus gros (50–100  $\mu\text{m}$ ) et aussi l'une des cellules les plus rares de la moelle osseuse; Les MK représentent environ 0,01% des cellules de la moelle osseuse. Les plaquettes (PLQ) humaines survivent 7–10 jours [3].

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses). On distingue classiquement trois temps :

- **L'hémostase primaire** ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
- **La coagulation** consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- **La fibrinolyse**, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.

Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte de 150 à 400 G/L, (150 000 à 400 000/mm<sup>3</sup>).

Elles circulent à l'état non activé. A l'état physiologique, un tiers des PLQ est contenu dans la rate, ceci explique que lorsque la rate augmente de façon importante son volume, le chiffre des PLQ au niveau sanguin baisse.

L'étude sur frottis sanguin reflète très mal l'aspect des PLQ in vivo. Sur une lame de sang, les PLQ ont une forme polyédrique, irrégulière.

Elles sont de petite taille (2 à 4  $\mu\text{m}$ ). Leur centre ; appelé chromomère ; est occupé par des granulations. La partie périphérique ; non colorée ; s'appelle hyalomère.

Les PLQ portent les antigènes(Ag) érythrocytaires ABO, les Ag HLA et des Ag spécifiques: les Ag HPA, permettant de décrire cinq groupes plaquettaires : les groupes HPA-1 à HPA-5. Des anticorps(Ac) peuvent donc apparaître après transfusion de PLQ rendant les transfusions plaquettaires suivantes inefficaces [4].

## **2. Physiologie de la plaquettogenèse**

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines.

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée: la «CELLULE SOUCHE TOTIPOTENTE» qui va s'engager dans la différenciation d'une «LIGNEE CELLULAIRE» sous l'influence de facteurs stimulants.

Cette cellule souche prolifère et se différencie en précurseurs hématopoïétiques de plus en plus engagés dans un lignage pour générer au final des cellules sanguines matures [5].

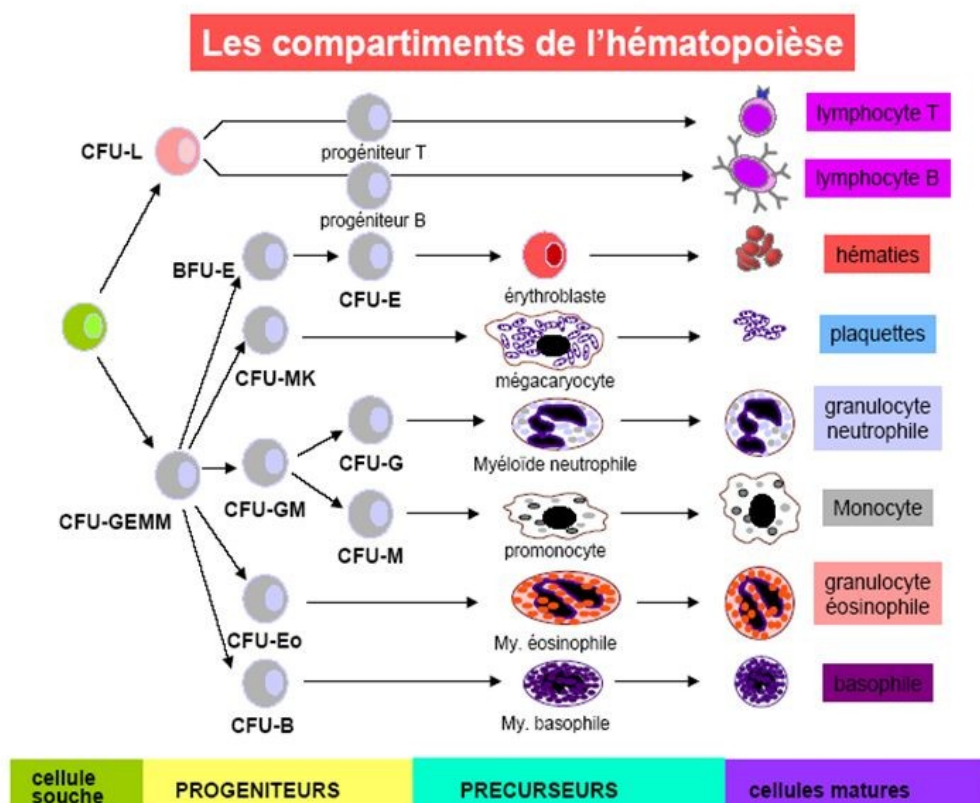


Figure 1 : Les compartiments de l'hématopoïèse. [6]

On visualise sur ce schéma les différentes voies de formation des éléments figurés du sang partir d'une CSH "Cellule Souche Hématopoïétique" unique.

Chaque jour  $2 \times 10^{11}$  plaquettes sont produites chez l'homme par un mécanisme hautement régulé et unique en biologie cellulaire.

En effet les PLQ sanguines proviennent de la fragmentation du cytoplasme de leur précurseur : le MK qui est une cellule médullaire géante. Cette taille est liée à la polyploïdisation du MK par un mécanisme appelé endomitose qui aboutit à un contenu en ADN de  $2 \times N$  (habituellement  $16N$ ).

Cette augmentation de la taille permet à chaque MK de libérer plusieurs milliers de PLQ.

La fragmentation du cytoplasme s'effectue par un mécanisme très coordonné passant par l'extension de pseudopodes appelés pro-plaquettes qui vont ensuite se fragmenter en PLQ, cette fragmentation ayant lieu dans le sang sous l'effet du flux.

La thrombopoïétine(TPO) est un facteur de croissance qui régule l'ensemble de la mégacaryopoïèse depuis les CSH jusqu'à la maturation des MK, à l'exception de la formation des PLQ.

Elle est essentiellement synthétisée par le foie et son taux est régulé essentiellement, mais non uniquement, par sa clairance plaquettaire ou mégacaryocytaire via son récepteur c-MPL "Thrombopoietin Receptor".

Bien que les PLQ soient des cellules anucléées et aient une durée de vie courte (autour de 7 jours), leur nombre reste relativement constant dans le sang d'un même individu, témoignant d'une production constante et finement régulée. Le processus qui aboutit à la production des PLQ est appelé mégacaryopoïèse et représente une des branches de l'hématopoïèse.

Le MK, précurseur médullaire des PLQ provient lui-même de la différenciation de la CSH multipotente, qui à travers différentes étapes de détermination va restreindre sa potentialité vers une cellule purement engagée dans la lignée mégacaryocytaire : le progéniteur mégacaryocytaire, cellule 2N capable de proliférer.

Dans ce processus de détermination, les deux lignées erythro/mégacaryocytaire sont très liées et proviennent d'un progéniteur bipotent appelé MEP "Mégacaryocyte and Erythrocyte Progenitor". De manière intéressante le MEP pourrait être originaire d'un progéniteur myéloïde commun, mais aussi directement d'une CSH multipotente [5].

Le MK mature avant de relâcher des PLQ va se localiser dans une niche vasculaire au contact des cellules endothéliales avant de commencer l'étape

terminale de formation des pro-plaquettes.

Nous allons donc détailler les deux phénomènes uniques à la mégacaryopoïèse la polyploïdisation par endomitose et la formation des PLQ avant d'aborder la régulation de la production plaquettaire par la TPO [5].

### **3. Mégacaryocyte et Polyploïdisation :**

Les MK de la moelle adulte ont une ploïdie modale de 16N avec des ploïdies allant de 2N à 64N voire 128N. Lors de la maturation terminale, le MK peut arrêter sa polyploïdisation à n'importe quel niveau de polyploïdisation et des mégacaryocytes 2N appelés micro-mégacaryocytes peuvent former des PLQ. Lors d'une stimulation de la thrombopoïèse, la ploïdie des MK augmente rapidement.

La polyploïdisation du MK fait partie intégrante du système de différenciation ; cependant les raisons qui ont abouti à faire du MK une cellule polyploïde au cours de l'évolution ne sont pas encore claires.

La description détaillée des endomitoses est très récente. Contrairement aux hypothèses initiales, les endomitoses sont identiques à la mitose quasiment jusqu'aux stades tardifs car l'endomitose est un échec de la cytokinèse. Les deux cellules filles sont quasiment séparées, mais la séparation échoue et les deux cellules filles fusionnent.

Le point crucial est donc cette étape de commutation d'une cellule 2N vers une transition 4N, qui au lieu de donner 2 cellules filles 2N, va engendrer une cellule 4N. Ensuite l'augmentation de la polyploïdisation suit le même processus, mais avec des anomalies plus importantes de la mitose : fuseau multipolaire, peu d'extension du fuseau en anaphase B et séparation moindre des cellules filles avant l'échec de la cytokinèse.

L'un des points spécifiques au mégacaryocyte est lié à son noyau unique polylobulé alors qu'habituellement les échecs de cytokinèse aboutissent à des cellules multi-nucléées.

Il existe en même temps des anomalies de caryocinèse avec la persistance de ponts internucléaires au moment de la séparation des deux cellules filles dont le mécanisme reste inconnu.

#### **4. Mégacaryocyte et formation de plaquettes :**

Le mécanisme de la formation des PLQ est resté pendant longtemps très controversé avec deux théories opposées.

La première suggérait que les membranes de démarcation délimitaient des territoires plaquettaires dans le cytoplasme du MK qui par rupture relâchait ces PLQ préformées.

La seconde suggérait que le MK à la fin de sa maturation formait de longues extensions appelées pro-plaquettes par déroulement des membranes de démarcation qui se fragmentaient pour donner des PLQ [7].

La formation de pro-plaquettes demande des remaniements importants du cytosquelette avec un rôle crucial des microtubules dans les étapes initiales d'extension cytoplasmique.

Les microtubules permettent aussi la migration des mitochondries et des granules du corps du mégacaryocyte vers les pro-plaquettes.

Le cytosquelette d'actine et de myosine est également important. L'actomyosine est impliquée dans les branchements au niveau des pro-plaquettes, mais surtout procure les forces contractiles centripètes qui s'opposent à celle des microtubules évitant la formation trop rapide de pro-plaquettes et une fragmentation inappropriée.

Les mégacaryocytes eux-mêmes peuvent être également fragmentés dans le flux sanguin, probablement dans la circulation pulmonaire.

Un autre élément déterminant dans la formation des PLQ est la nécessité d'un synchronisme parfait entre migration du MK, sa sortie de la moelle et la formation des pro-plaquettes [5].

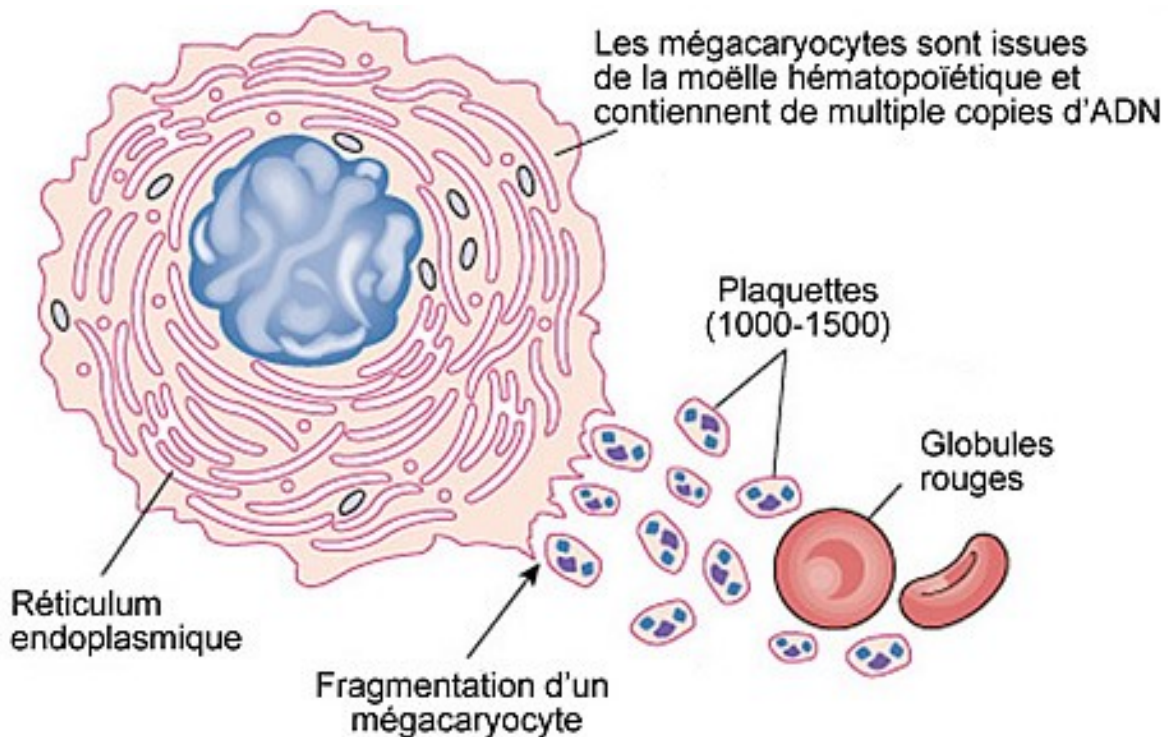


Figure 2 : Fragmentation du mégacaryocyte. [8]

## 5. Régulation de la plaquetto-genèse :

### 5.1. Régulation de la production plaquettaire par la thrombopoïétine :

#### - La thrombopoïétine et son récepteur MPL :

Le MPL est un récepteur homodimérique qui appartient à la famille des récepteurs de cytokine de type 1. Il est exprimé par les MK et les PLQ mais également par les CSH, les progéniteurs précoces et les cellules endothéliales.

La TPO est synthétisée majoritairement par les cellules hépatiques et dans une moindre mesure par le rein et les cellules stromales médullaires. Les taux de TPO

plasmatiques sont comme pour l'EPO et le nombre de globules rouges, inversement corrélés au taux de PLQ.

La TPO est la principale cytokine stimulant la mégacaryopoïèse à toutes les étapes en dehors de la formation des pro-plaquettes.

La TPO agit ainsi à la fois sur les temps précoces en induisant la formation de colonies de MK à partir de cellules CD34+, en augmentant la polyploïdisation et la taille des MK, mais également sur les temps tardifs en augmentant la maturation cytoplasmique et l'expression de marqueurs de surface spécifiques comme le CD41. Au-delà de son rôle dans la mégacaryopoïèse, la TPO joue également un rôle plus vaste sur les progéniteurs immatures et sur CSH [9].

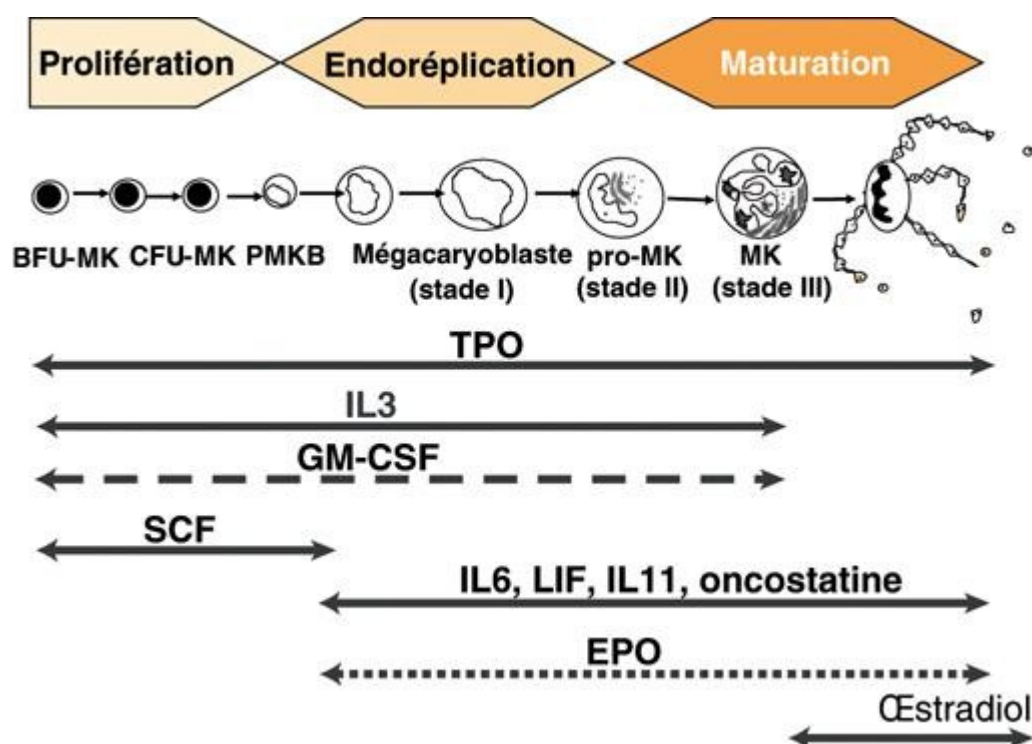


Figure 3 : Régulation humorale de la mégacaryocytose. [10]

## 5.2. 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. Plusieurs

facteurs de transcription sont communs aux lignées érythroïdes et mégacaryocytaires, par exemple GATA-1 et cofacteur friend of GATA-1 (FOG-1) [7].

Une régulation négative est assurée par les produits libérés par les PLQ elles-mêmes (contenus dans les granules) : PDGF, TGFb, b-TG (thromboglobuline), PF 4, CTAPIII. Ces divers composants inhibent la prolifération et la maturation des progéniteurs, ainsi que la maturation des MK [7].

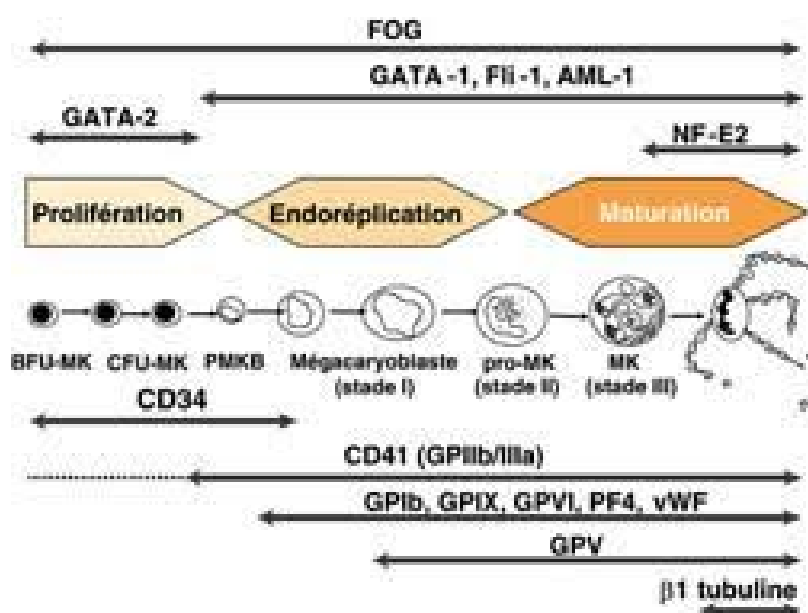


Figure 4 : Régulation moléculaire de la mégacaryocytose [2]

## 6. Composition et fonctions des plaquettes :

### 6.1. Composition des plaquettes :

De l'extérieur vers l'intérieur, les plaquettes comportent :

- Une membrane composée d'une double couche de phospholipides (PL) répartis de façon asymétrique. Les PL anioniques sont prédominants à l'intérieur de la PLQ et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des glycoprotéines (GP) dont les principales sont la GPIIb/IIIa et la GPIb ainsi que des récepteurs divers, dont le plus important est le récepteur à la thrombine.

- Sous la membrane plaquettaire on trouve un réseau musculo-squelettique (micro-fibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la PLQ dotée de mouvements propres et un squelette (microtubules) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la PLQ.
- A l'intérieur des PLQ on trouve, dans le cytoplasme, deux réseaux de canaux: le système canaliculaire ouvert et le système tubulaire dense, lieu de stockage du calcium.
- Dans le cytoplasme on reconnaît également des granulations de trois types:
  - granules denses (ATP, ADP, sérotonine et calcium),
  - granules alpha (facteur 4 plaquettaire, beta thromboglobuline, facteur Willebrand et de très nombreuses autres substances),
  - grains lysosomiaux (hydrolases, phosphatases).

Ces produits stockés pourront être libérés rapidement en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase. [11]

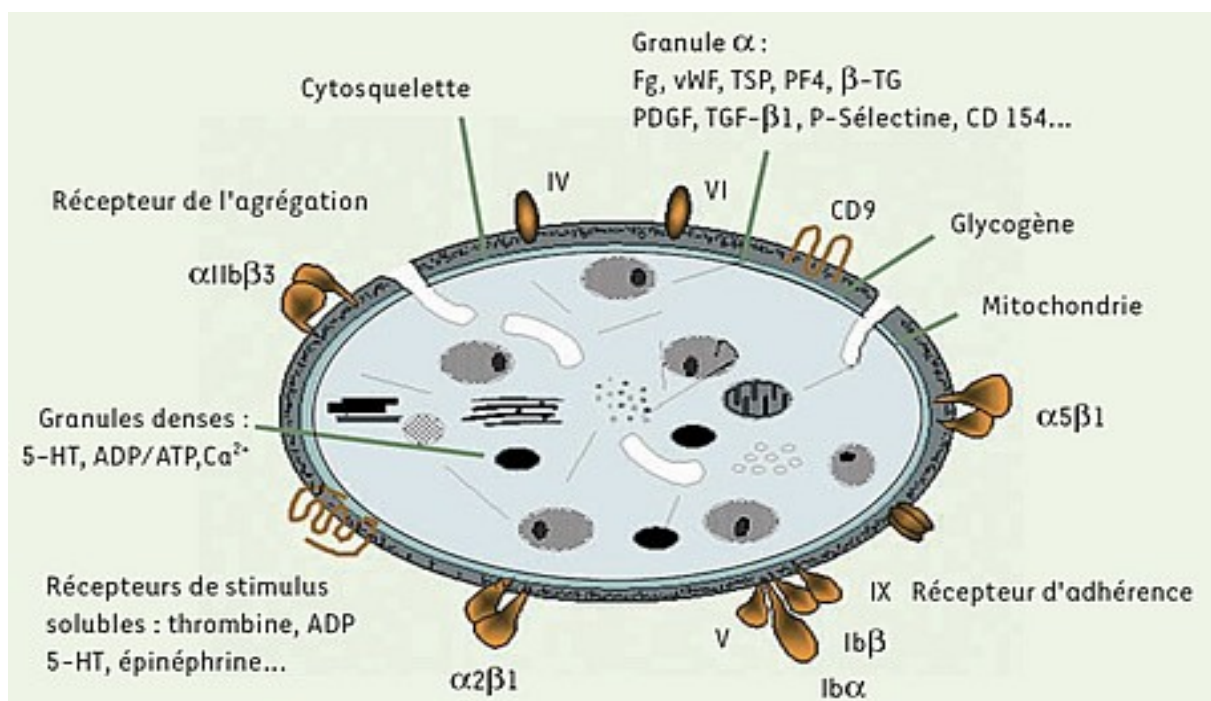


Figure 5 : Composition de la plaquette. [8]

## 6.2. Fonctions des plaquettes :

### - Hémostase primaire :

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

Lors d'une brèche, les PLQ vont adhérer au sous endothélium exposé en liant des constituants de la matrice comme le collagène et le FVW.

Par ailleurs, les PLQ activées exposent à une surface pro-coagulante aboutissant à la formation de thrombine, qui va aboutir à la production d'un réseau consolidant le clou plaquettaire [12].

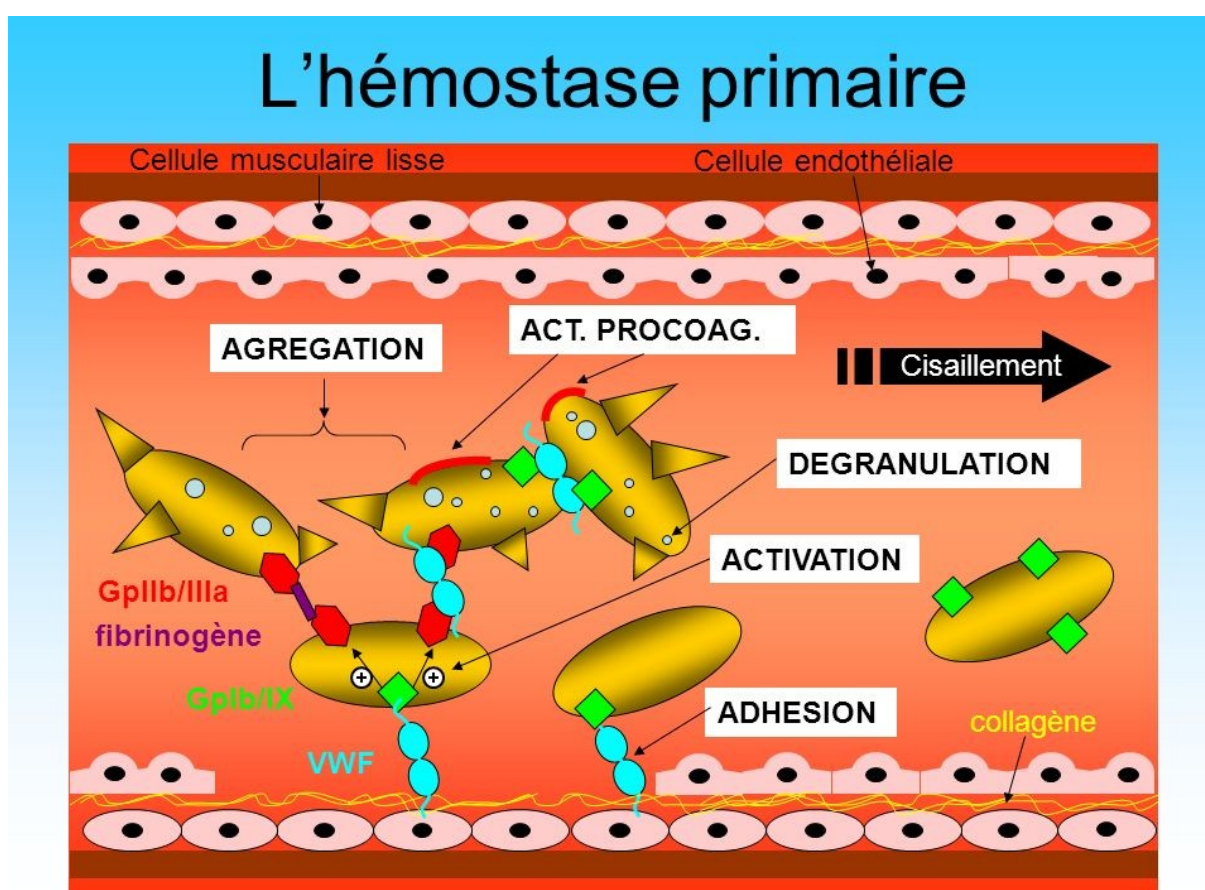


Figure 6 : Schéma montrant la physiologie de l'hémostase primaire : [14]

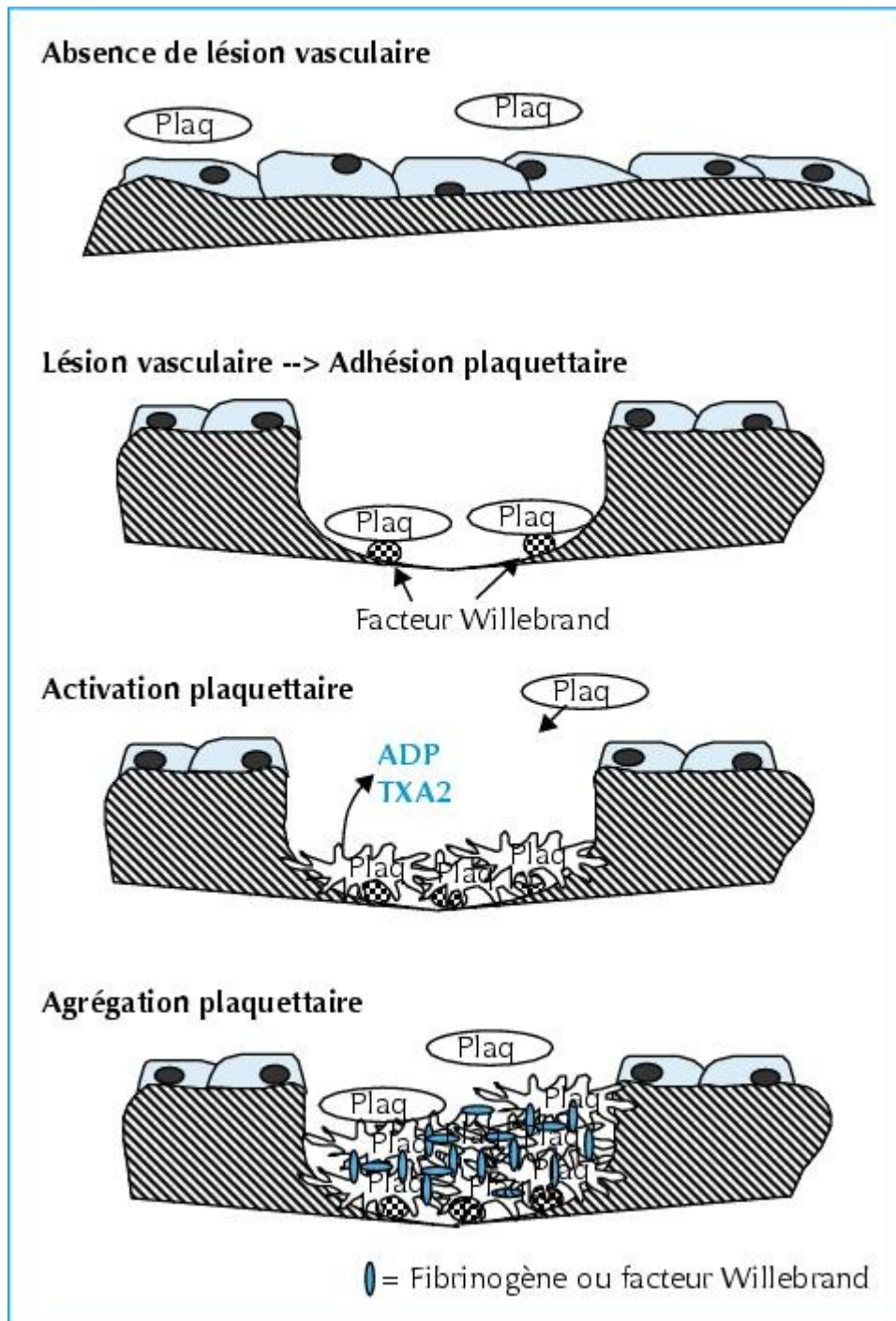


Figure 7 : Schéma montrant l'interaction des plaquettes aux lésions vasculaires : [15]

### - **Coagulation plasmatique et Fibrinolyse**

La redistribution en surface des PL anioniques (les GP) 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.

La fibrinolyse est beaucoup plus en rapport avec les cellules endothéliales que les PLQ.

### - **Inflammation :**

Les PLQ 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 (PNN) et par la synthèse des prostaglandines. La réponse inflammatoire plaquettaire est régulée en fonction du stimulus.

### **Autres fonctions :**

- **Immunologique** : Les PLQ ont à leur surface un récepteur pour les IgE et peuvent ainsi être activées par les complexes Ag/Ac ou des auto-Ac générant ainsi une activation intense de la coagulation.
- **Métastase des cancers** : Les PLQ 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).
- **Action sur la paroi vasculaire** : Les PLQ sécrètent les PDGF, stimulant la prolifération des fibres musculaires lisses. Certaines données expérimentales suggèrent que les PLQ joueraient un rôle dans l'athérome [11].

## **7.Méthodes d'exploration des plaquettes**

La pathologie des plaquettes comprend 2 volets : soit il s'agit d'une anomalie quantitative (thrombopénie, hyperthrombocytose) soit l'anomalie est qualitative (parfois mixte) et intéressera plutôt l'hémostase.

Les examens biologiques sont donc hiérarchisés et prescrits en fonction du contexte clinique.

L'exploration d'une anomalie de l'hémostase primaire comprendra :

- L'interrogatoire et un examen clinique attentif.
- Quelques tests de dépistage : bilan standard de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), temps de saignement.
- Hémogramme avec étude quantitative et qualitative des PLT (sur lame).
- Un ou plusieurs examens plus spécialisés :
  - Recherche d'une fragilité capillaire.
  - Test d'adhésion plaquettaire.
  - Temps d'occlusion in vitro.
  - Techniques d'agrégation plaquettaire in vitro.
  - Dosage du facteur Willebrand.
  - Métabolisme de l'acide arachidonique.
  - Microscopie électronique.
  - Dosage des divers constituants plaquettaires.
  - Etude des GP (glycoprotéines) membranaires (biochimie, techniques ELISA, Western blot, cytométrie de flux): Mise en évidence des Ac antiplaquettaires dans les thrombopénies immunes, voire diagnostic des thrombopénies et du PTAI.
  - L'examen en microscopie électronique est long et délicat. Il peut

permettre de confirmer un déficit en granules  $\alpha$  ou en granules denses, ou des anomalies des systèmes membranaires dans des cas très précis. L'immunomarquage ultra structural permet de définir plus précisément la localisation d'un déficit [11].

## **8. Grossesse et modifications physiologiques chez la femme enceinte :**

### **8.1. Modifications de l'organisme maternel**

Elles intéressent toutes les fonctions physiologiques pour optimiser la croissance et le métabolisme fœtal responsables de modifications biologiques chez la mère.

La nature et la quantité des nutriments fournis par l'organisme maternel conditionnent le développement fœtal et dépendent:

- Du volume sanguin : Hypervolémie, favorisant l'augmentation du débit sanguin utéroplacentaire.
- De la qualité du placenta : vasodilatation placentaire (prostaglandines), vascularisation optimale du placenta avec baisse de la viscosité sanguine qui favorise les échanges inter-villeux placentaires.
- Concentration des nutriments dans le sang maternel [12].

**Tableau 1: Résumé des modifications cardiovasculaires induites par la grossesse**  
**[15]**

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| Volume plasmatique                  | ↗+++ |
| Masse globulaire                    | ↗++  |
| Volume sanguin                      | ↗+++ |
| Fréquence cardiaque                 | ↗+   |
| Volume d'éjection systolique        | ↗++  |
| Débit cardiaque                     | ↗+++ |
| Résistances artérielles systémiques | ↘+   |
| Pression artérielle                 | ↘+/- |

## 8.2. Modifications hématologiques :

- **Hémodilution physiologique** : diminution du taux d'Hb (hémoglobine), seuils inférieurs : 110 g/l (1T et 3T), 105 g/l (2T) diminution modérée des PLQ au 3ème trimestre (3T) : seuil PLQ : 150 G/l, VS ininterprétable (30–90 mm, en raison de l'hémodilution).
- **Hyperleucocytose et polynucléose neutrophile** possible au 3T maximum 30–34 SA seuil leucocytes : 15 G/l (2T), 17 G/l (3T).
- Seuil PNN : 7G/l (↗si corticothérapie anténatale) avec ce seuil 50% des femmes enceintes → **polynucléose physiologique** [15].

Modifications de l'hémogramme :**Tableau 2 : Paramètres hématologiques au cours de la grossesse [16]**

| Grossesse       | 1 <sup>er</sup> Trimestre | 2 <sup>ème</sup> Trimestre | 3 <sup>ème</sup> Trimestre |
|-----------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Globules rouges | 3.5–4.5                   | 3.2–4.4                    | 3.1–4.4                    |
| Hématocrite%    | 31–41                     | 30–38                      | 28–39                      |
| VGM fl.         | 81–96                     | 82–97                      | 81–99                      |
| Leucocytes G/l  | 5.7–13.6                  | 6.2–14.8                   | 5.9–16.9                   |
| PNN G/l         | 3.6–10                    | 3.8–12.3                   | 3.9–13.1                   |
| PNE G/l         | 0–0.6                     | 0–0.6                      | 0–0.6                      |
| PNB G/l         | 0–0.1                     | 0–0.1                      | 0–0.1                      |
| Lymphocytes G/l | 1.1–3.5                   | 0.9–3.9                    | 1–3.6                      |
| Monocytes G/l   | 0–1                       | 0.1–1.1                    | 0.1–1.1                    |
| Plaquettes G/l  | 174–391                   | 171–409                    | 155–439                    |

**8.3. Modifications de l'hémostase :**

- **Hypercoagulabilité** : Plasma : ↗ des facteurs procoagulants (sauf XI et XIII) à l'origine d'une augmentation de la génération de thrombine et augmentation de la synthèse du fibrinogène. Placenta : expression du facteur tissulaire, présence de microparticules procoagulantes dérivées des cellules endothéliales, des PLQ activées et des trophoblastes.
- **Diminution de l'activité fibrinolytique globale [15].**

**Tableau 3 : Variation du taux des facteurs de la coagulation au cours de la grossesse**

[17]

| Grossesse         | Grossesse 10–30<br>SA | Grossesse 30–40<br>SA | Normalisation en<br>post-partum |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Fibrinogène (g/l) | 2,5–5,5               | 3–6                   | >115                            |
| F II (%)          | 70–220                | 70–200                | <115                            |
| F V (%)           | 35–200                | 35–200                | <115                            |
| F VII (%)         | 60–300                | 85–330                | <115                            |
| F X (%)           | 60–200                | 70–200                | <115                            |
| F VIII:C (%)      | 45–500                | 70–550                | >115                            |

- Antithrombine III : diminution d'environ 15% au cours de la grossesse, normalisation 7 à 10 jours après l'accouchement.

## II. Étiopathogénie :

Les étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse sont multiples, elles sont principalement réparties en deux catégories : les thrombopénies spécifiques et non spécifiques de la grossesse. Leurs survenue dépend du terme et quatre groupes de diagnostics sont à évoquer étant donné leurs fréquence : la thrombopénie gestationnelle, les syndromes obstétricaux (Prééclampsie, HELLP syndrome, SHAG (stéatose hépatique aigue gravidique)), le PTI et les micro-angiopathies thrombotiques (Figure 8). D'autres étiologies plus rares peuvent être à l'origine de la thrombopénie, nécessitant des examens plus approfondis.

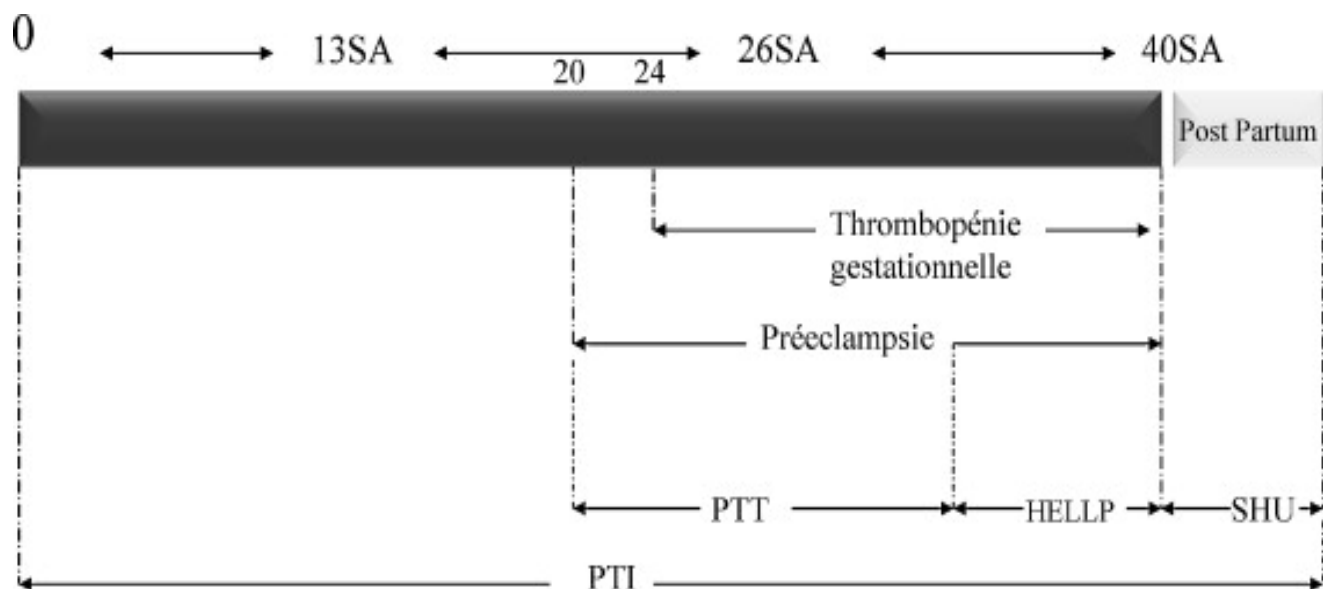


Figure 8 : Les étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse en fonction de l'âge gestationnel. [18]

## **1. Thrombopénies spécifiques de la grossesse**

### **1.1. Thrombopénie gestationnelle**

#### **- Mécanisme :**

- Le volume plasmatique augmente du début de la grossesse jusqu'à 28 SA puis il se stabilise. Cette augmentation est proportionnelle au nombre et au poids du ou des fœtus. Elle est d'environ 30 à 40% soit 1000 ml au troisième trimestre.
- L'augmentation du volume plasmatique est responsable d'une hémodilution gravidique entraînant une thrombopénie relative.
- La thrombopénie serait également liée à une consommation des plaquettes au niveau du placenta. On ne retrouve par ailleurs pas de thrombopathie associée.

#### **- Diagnostic :**

Le diagnostic de la thrombopénie gestationnelle est un diagnostic d'exclusion.

Il ne peut être évoqué qu'en présence des critères suivants [19] :

- Thrombopénie survenue au troisième trimestre de la grossesse ;
- Taux de plaquettes  $> 70$  G/L ;
- Absence de manifestations hémorragiques ;
- Pas d'antécédents de thrombopénie avant la grossesse ou aux 2 premiers trimestres ;
- Absence de thrombopénie fœtale associée ;
- Normalisation du taux de plaquette spontanément après l'accouchement ;
- Risque de récurrence à chaque grossesse.

→ Le diagnostic de confirmation de la thrombopénie gestationnelle se fait de

façon rétrospective par le contrôle de la numération plaquettaire à distance de l'accouchement afin d'objectiver la normalisation du taux de plaquettes.

- **Risque hémorragique :**

- La thrombopénie gestationnelle est bénigne et ne comporte aucun risque hémorragique ni pour la mère, ni pour le fœtus.
- L'anesthésie locorégionale n'est pas contre indiquée à condition que le taux de plaquettes soit  $>80$  G/L et que la cinétique de la numération plaquettaire soit stable entre les deux derniers prélèvements [20].

1.2. **Prééclampsie et HELLP syndrome :**

- L'incidence de la PE est de 6% chez la femme enceinte [21], elle toucherait 1 à 3% des multipares et 3 à 7% des nullipares [22] soit un risque trois fois plus important chez les nullipares.
- la thrombopénie est retrouvée chez 50% des patientes qui présentent une PE. Elle peut occasionnellement être isolée et peut précéder les autres manifestations de la PE [24].

- **Mécanisme :**

- La placentation humaine est le processus par lequel le trophoblaste envahit la décidua maternelle et le myomètre, il en résulte un remodelage des artères spiralées de l'utérus.
- L'invasion trophoblastique conduit à une disparition de la tunique musculaire lisse artérielles et des cellules endothéliales maternelles. Celles-ci sont remplacées au niveau des branches terminales des artères utérines par des cellules trophoblastiques extra-villositaires.

La tunique de l'artère devient atone et réfractaire aux agents vasoactifs facilitant la perfusion de la chambre extra-villeuse.

- Au cours de la prééclampsie, il existe un défaut d'implantation trophoblastique. L'invasion des artères déciduales par les cellules trophoblastiques extra-villeuses diminue de 56% et l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18% [25].
- En conséquence, le remodelage des artères maternelles se trouve altéré, la tunique musculaire lisse artérielle n'est pas remaniée et les cellules endothéliales maternelles ne sont pas remplacées par les cytotrophoblastes. Ainsi, les artères utérines gardent leurs petits calibres et restent sensible aux agents vasoactifs aboutissant à une ischémie placentaire.

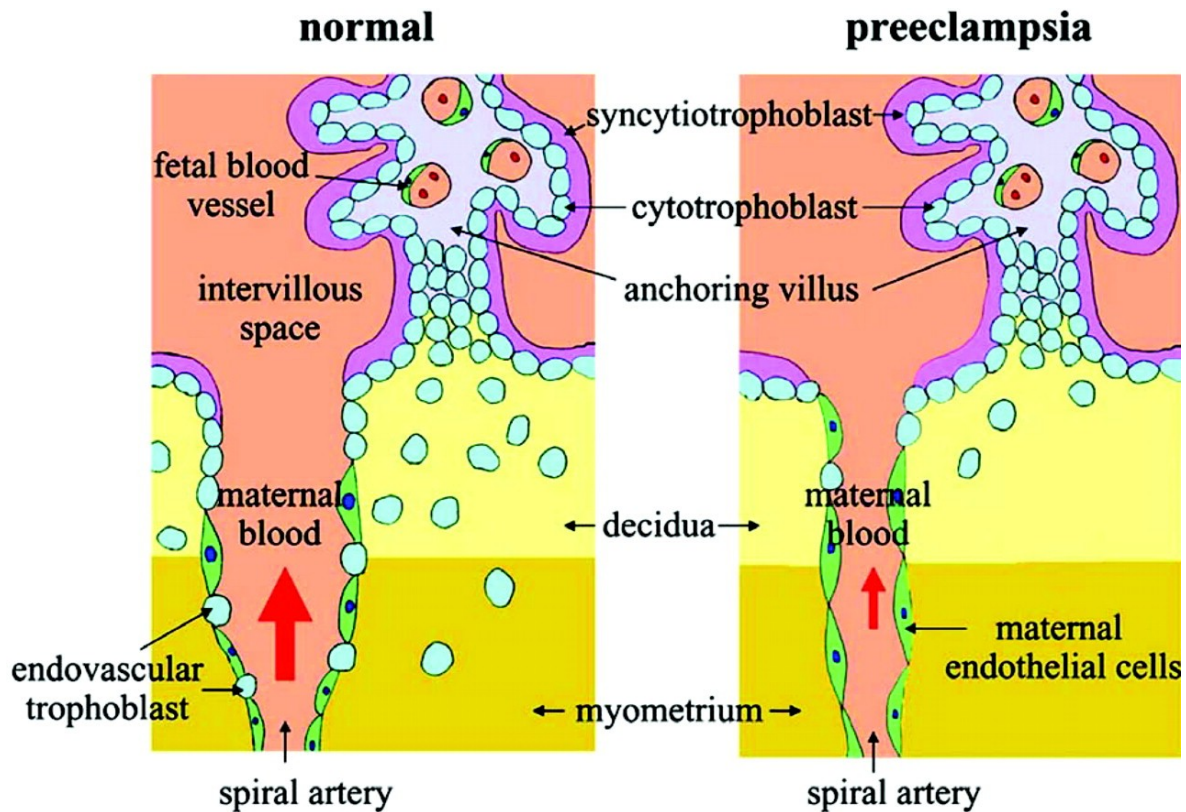


Figure 9: Anomalie de la placentation au cours de la prééclampsie. [26]

- L'ischémie placentaire est responsable d'une micro-angiopathie gravidique disséminée par la production et la libération dans la circulation générale de radicaux libres, sFlt1 et de microvillosités syncytiales ainsi qu'une activation des PNN qui vont se fixer sur l'endothélium vasculaire.
- Il en résulte une vasoconstriction systémique qui va, d'une part, aggraver l'ischémie placentaire, et d'autre part être responsable d'une activation inadaptée des processus de coagulation.
- Le mécanisme de la thrombopénie est mixte. Elle peut être due à une consommation des PLQ et/ou leur destruction dans un processus thrombotique.
- Un déficit en prostacycline est responsable d'une agrégation

plaquettaire et d'un excès en thromboxane A2 à l'origine d'une destruction plaquettaire.

- Dans le HELLP syndrome, l'activation des cellules endothéliales entraîne une libération des multimères de Von Willebrand (VW) qui interagissent avec les plaquettes entraînant une thrombopénie.
- Certains travaux ont mis en évidence une diminution de l'activité de la protéine de clivage ADAMTS 13 chez les patientes présentant un HELLP syndrome ce qui conduit à une élévation des multimères de VW qui joue un rôle dans la microangiopathie thrombotique observée[27].
- La thrombopénie apparaît précocement et précède les autres signes cliniques, elle est en règle corrélée à l'activation de la coagulation plasmatique [28].

- **Diagnostic :**

- Chez la femme enceinte le diagnostic de prééclampsie est posé devant la présence d'une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg associée à une concentration de protéines dans les urines supérieur à 300 mg/24H après la vingtième semaine d'aménorrhée.
- Le diagnostic de HELLP syndrome est généralement posé au cours de la surveillance d'une prééclampsie, le tableau clinique du HELLP syndrome est variable et les manifestations digestives sont au premier plan. Ce diagnostic est évoqué devant la présence d'une douleur abdominale en barre ou signe de CHAUSSIER présente dans 90% des cas, il s'agit d'une douleur qui irradie vers le dos et qui

évolue par crise souvent nocturne. Des nausées et des vomissements peuvent être présents (36 à 84%) et l'ictère (5%). L'association entre prééclampsie et HELLP syndrome est fréquente et la présence d'œdèmes, d'une protéinurie et d'une hypertension artérielle complètent le tableau clinique [29].

**Tableau 4 : Symptômes rencontrés au cours du HELLP syndrome [29]**

| Type d'atteinte               | Fréquence (%) |
|-------------------------------|---------------|
| Douleur épigastrique en barre | 90            |
| HTA gravidique                | 85            |
| Protéinurie                   | 90            |
| Nausées et vomissements       | 30–50         |
| Œdème et perte de poids       | 50            |

Le diagnostic est confirmé par l'association des paramètres biologiques suivants :

- La thrombopénie (généralement  $<100$  G/L), d'apparition plus ou moins rapide ;
- La cytolyse par élévation de l'activité sérique de l'ASAT ( $> 70$ UI/L) et qui est en règle modérée ;
- L'hémolyse par baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite, l'élévation de la bilirubine et des LDH, la diminution de l'haptoglobine et la présence d'une hémoglobinurie. Le Frottis objective la présence de schizocytes et de globules rouges altérés ou fragilisés (échinocytes).

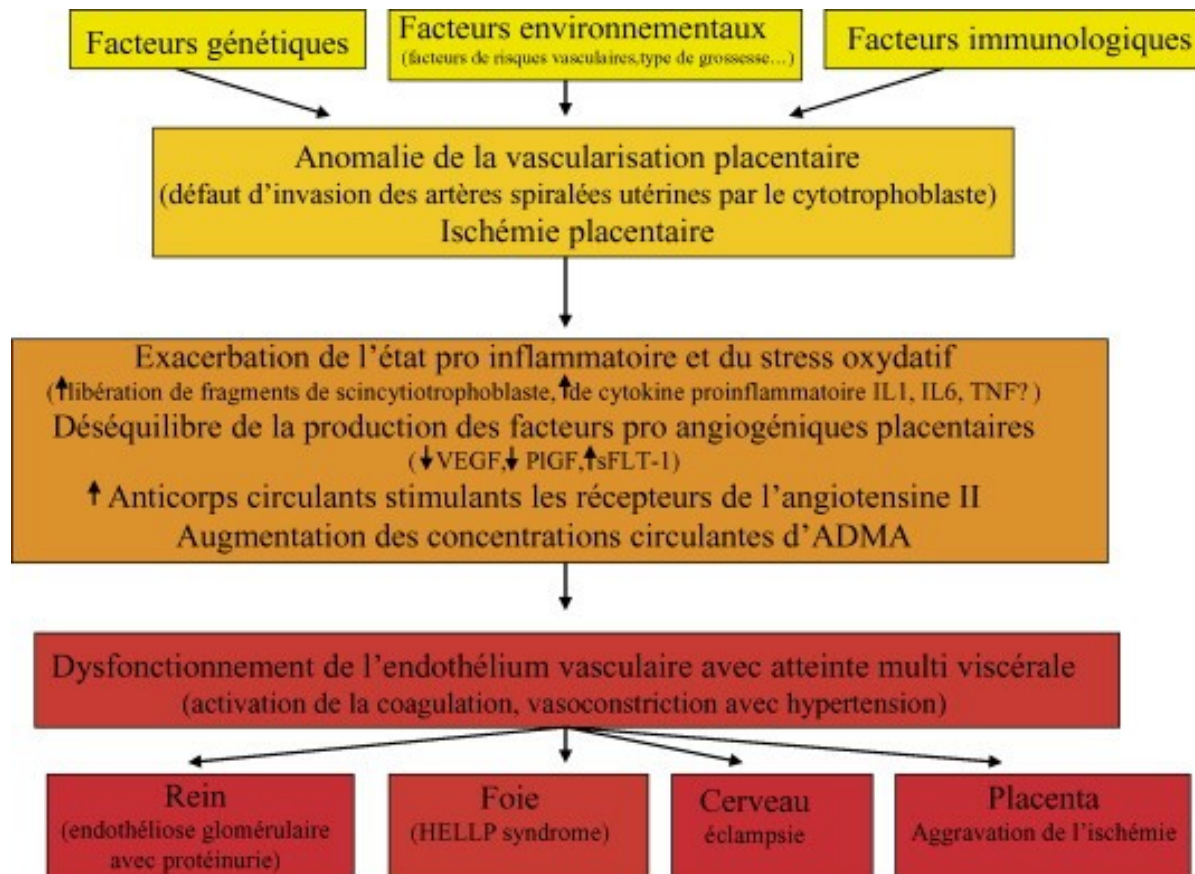


Figure 10 : principales étapes nécessaires a la survenue de prééclampsie et du HELLp  
[30]

- Risque hémorragique :

- La surveillance du taux de PLQ doit être rapprochée. En effet la cinétique de la thrombopénie est un élément primordial pour l'évaluation du risque hémorragique. Le risque hémorragique en per- et post-partum est significativement augmenté lorsque le taux de PLQ < 50 G/L [31]. En cas de prééclampsie sévère, le taux de PLQ peut chuter brutalement et profondément en moins de 24 heures entraînant une thrombopénie sévère < 20 G/L.
- Cette décroissance peut survenir en pré- ou en post-partum immédiat. La thrombopénie est souvent associée à une anémie

hémolytique intense avec des signes de micro-ischémie viscérale et le risque de survenue de complications hémorragiques est majoré par l'association à une CIVD avec consommation plus ou moins rapide des facteurs de coagulation.

- 50% des patientes pré-éclamptiques sévères thrombopéniques présentent un allongement du temps de saignement et une baisse de l'amplitude maximale du thromboélastogramme, le seuil d'apparition de ces anomalies est décrit pour un taux de PLQ < à 75 G/l [32].
- L'anesthésie-analgésie locorégionale peut être réalisée si la thrombopénie est stable lors du bilan de contrôle moins de 12 heures avant l'accouchement. Selon certains auteurs [33], le taux de plaquettes doit être alors supérieur à 75 G/L, ou supérieur à 100 G/L selon d'autres [34] avec une marge de sécurité. En cas de décroissance rapide de la cinétique plaquettaire ou d'association à une consommation des facteurs de coagulation et du fibrinogène, l'indication de l'anesthésie-analgésie locorégionale doit être discutée en fonction du risque hémorragique.

### **1.3. Stéatose hépatique aigue gravidique :**

La stéatose hépatique aigue gravidique (SHAG) est une pathologie spécifique de la grossesse, elle est rare et toucherait une grossesse pour 5000 à 10000 [35]. Elle survient habituellement chez la primipare au troisième trimestre de la grossesse. Le risque est la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire liée à une accumulation de lipides dans les hépatocytes pouvant être fatale pour la mère et l'enfant. Son pronostic s'est nettement amélioré au cours de ces dernières années grâce à l'interruption précoce de la grossesse

- **Mécanisme :**

Le mécanisme physiopathologique de la SHAG n'est pas encore connu, il semblerait qu'elle soit liée à un déficit héréditaire de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras siégeant au niveau de la LCHAD (long chain 3-hydroxyacyl CoA deshydrogenase) [36].

Dans la plupart des cas, les deux parents sont porteurs de ce déficit (hétérozygotes) et le fœtus est homozygote. Le déficit de la bêta-oxydation chez le fœtus est responsable d'une SHAG chez la mère caractérisée par des dépôts d'acides gras libres au niveau des hépatocytes pouvant aboutir à une insuffisance hépatocytaire.

De nombreuses patientes présentent une CIVD associée à la SHAG liée à un déficit acquis en antithrombine, avec thrombopénie et baisse des autres facteurs de la coagulation [1].

- **Diagnostic :**

Cliniquement, la SHAG survient généralement au cours du troisième trimestre. Elle peut survenir chez des patientes ayant eu des grossesses de déroulement normal.

La patiente présente initialement un tableau digestif fait de nausées ou de vomissements et une douleur abdominale siégeant au niveau épigastrique, associée à un syndrome polyuro-polydipsique sans hyperglycémie.

Les manifestations de la prééclampsie peuvent être mises en évidence du fait de l'association fréquente avec la SHAG. En cas d'absence de prise en charge l'évolution se fait vers une insuffisance hépatocytaire pouvant aller jusqu'à l'encéphalopathie [37].

Sur le plan biologique, on retrouve une cytolysse habituellement modérée par élévation des ASAT [38].

Dans les formes compliquées, il existe une baisse du taux de prothrombine, fibrinogène et des autres facteurs de coagulation [39].

La thrombopénie est la principale manifestation biologique [40].

Elle peut survenir de façon isolée ou être associée aux troubles de la coagulation. D'autres manifestations biologiques peuvent être observées tel que l'insuffisance rénale qui est le plus souvent fonctionnelle, l'hyperuricémie et l'hypoglycémie [39].

L'imagerie peut être utile au diagnostic, en effet l'échographie peut mettre en évidence un foie hyperéchogène en rapport avec la stéatose [41].

La tomodensitométrie objective un foie de densité inférieure à celle de la rate [42].

La confirmation du diagnostic repose sur l'examen histologique.

La ponction-biopsique du foie n'est pas systématique et son indication reste limitée aux tableaux atypiques. Il s'agit d'un examen invasif et peut comporter des risques pour la malade en raison de la présence d'anomalies de l'hémostase. Lorsqu'une PBH est réalisée, l'étude histologique met en évidence la présence d'une stéatose microvacuolaire laissant le noyau en place au centre de l'hépatocyte [43].

- **Risque hémorragique :**

Au cours de la SHAG, la thrombopénie associée aux troubles de la coagulation expose au risque d'hémorragies. Un cas de coma prolongé après un choc hémorragique [44] et de nombreux cas d'hémorragies digestives et génitales ont été décrits dans la littérature [39].

L'accouchement doit être programmé et impose une correction des troubles de l'hémostase, en particulier de la thrombopénie.

## **2. Thrombopénies non spécifiques de la grossesse :**

### **2.1. Le purpura thrombopénique immunologique :**

La thrombopénie immunologique (TI), anciennement appelée Purpura Thrombopénique Idiopathique ou Immunologique (PTI) ou bien encore Purpura Thrombopénique Auto-Immun (PTAI) est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes.

Le purpura thrombopénique immunologique est l'étiologie la plus fréquente des thrombopénies au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse [1]. Elle toucherait 1 à 2 femmes enceintes sur 10.000[44].

#### **- Mécanisme :**

La TI est une maladie auto-immune due à la présence d'un auto-Ac (IgG) fixant un ou plusieurs Ag plaquettaires, causant la destruction prématurée des PLQ dans le système réticulo-endothélial, particulièrement dans la rate. Il s'y associe un défaut de production médullaire des PLQ par fixation des auto-Ac aux mégacaryocytes (exprimant à la surface les complexes GP IIb/IIIa et GP Ib/IX). De plus la concentration sérique de TPO est anormalement faible au regard de la profondeur de la thrombopénie. [45]

#### **- Diagnostic :**

La TI peut être responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux lorsque le taux de PLQ < 30-50.10<sup>9</sup>/L. Il peut alors apparaître des manifestations hémorragiques cutanées, muqueuses ou, plus graves, viscérales (saignement digestif, rétinien, méningé, cérébral).

La sévérité de ce syndrome hémorragique peut être gradée en fonction d'un score hémorragique permettant de guider l'attitude thérapeutique. Bien que rares [46], les complications hémorragiques majeures sont responsables d'un risque de décès et d'évènements fatals [47,48].

Le diagnostic de TI est un diagnostic d'exclusion, devant être retenu après élimination des autres causes de thrombopénies (constitutionnelles, infections, médicaments, hémopathies malignes, CIVD, troubles de l'hémostase, cirrhose, SAPL, MAT, et autres pathologies auto-immunes). L'interrogatoire, l'examen physique et les premiers examens biologiques sont donc primordiaux pour permettre de retenir le diagnostic de TI. Par ailleurs, la TI peut être considérée comme « primaire » mais peut également être dite « secondaire » à une autre pathologie, hématologique (LLC, lymphome, syndrome myélodysplasique, déficit immunitaire), virale (VIH, VHC) ou auto-immune (LES) [49]. La démarche diagnostique initiale va donc également s'efforcer de rechercher une cause secondaire de la TI.

La Haute autorité de santé en collaboration avec le Centre National de Référence des Cytopénies auto immunes (Hôpital Henri Mondor, Créteil) a publié en 2009 un Protocole National de Diagnostic et de Soins permettant de guider le praticien dans la démarche diagnostique et thérapeutique. Il est donc conseillé d'effectuer un bilan minimum initial permettant d'éliminer une autre cause de thrombopénie et de rechercher une cause secondaire (Tableau 5) [50].

**Tableau 5 : Examens recommandés devant une suspicion de TI [51]**

| Examens systématiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Examens en fonction du contexte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Examens inutiles                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>NFS sur tube citraté si doute sur fausse thrombopénie à l'EDTA</p> <p>Frottis sanguin analysé par l'hématologiste biologiste</p> <p>Electrophorèse des protéines sériques ou dosage pondéral des Ig</p> <p>Sérologies VIH</p> <p>Sérologies des hépatites B et C</p> <p>Bilan hépatique</p> <p>Anticorps antinucléaires</p> <p>Créatinine, hématurie</p> <p>TP, TCA, fibrinogène</p> <p>Groupage sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères</p> | <p>Myélogramme+/-caryotype</p> <p>Recherche d'un anticoagulant circulant et anticorps anticardiolipides et anti-béta2GP1</p> <p>TSH et anticorps antithyroïde</p> <p>Chez l'adulte, recherche d'une infection par <i>Helicobacter Pylori</i> (Breath-test à l'uréase ou recherche d'antigène dans les selles)</p> <p>Echographie abdominale systématique pour certains, en particulier si une splénectomie est envisagée</p> <p>Immunophénotypage des lymphocytes circulants</p> <p>Immunofixation des protéines sériques</p> <p>Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes</p> <p>Anticorps anti-plaquettes par MAIPA</p> <p>Sérologies virales autres que le VHB, VHC et VIH uniquement si contexte clinique évocateur.</p> | <p>Temps de saignement</p> <p>Dosage du complément</p> <p>Dosage de TPO et recherche de plaquettes réticulées</p> |

- **Risque hémorragique :**

Durant la grossesse le risque de survenue d'hémorragies maternelles est proportionnel au taux de plaquettes. Les manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses commencent apparaître lorsque le taux de plaquettes est  $<50$  G/L [52] [53].

L'indication de l'analgésie-anesthésie sera discutée en fonction de la sévérité de la thrombopénie. L'étude menée par Webert [54] portant sur 119 grossesses chez des femmes atteintes de PTI montre qu'il n'y a eu aucune complication hémorragique sévère au post-partum.

L'analgésie-anesthésie locorégionale a été réalisée chez 42 de ces femmes, dont une avec une thrombopénie  $<50$  G/L et six avec un taux de plaquettes compris entre 50 et 70 G/L. Aucun hématome intrarachidien n'a été recensé ni d'autres complications hémorragiques liées à la mise en place d'un cathéter péridural [54].

**2.2. Les microangiopathies thrombotiques :**

Les microangiopathies thrombotiques regroupent deux entités qui sont le purpura Thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Elles associent une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie sévère et une défaillance viscérale de sévérité variable. Leur incidence est de l'ordre de 1 cas pour 25000 grossesses [55]. La majorité des cas de microangiopathies thrombotiques au cours de la grossesse sont des PTT, il apparaît généralement au deuxième trimestre, vers la 24<sup>ème</sup> SA [56].

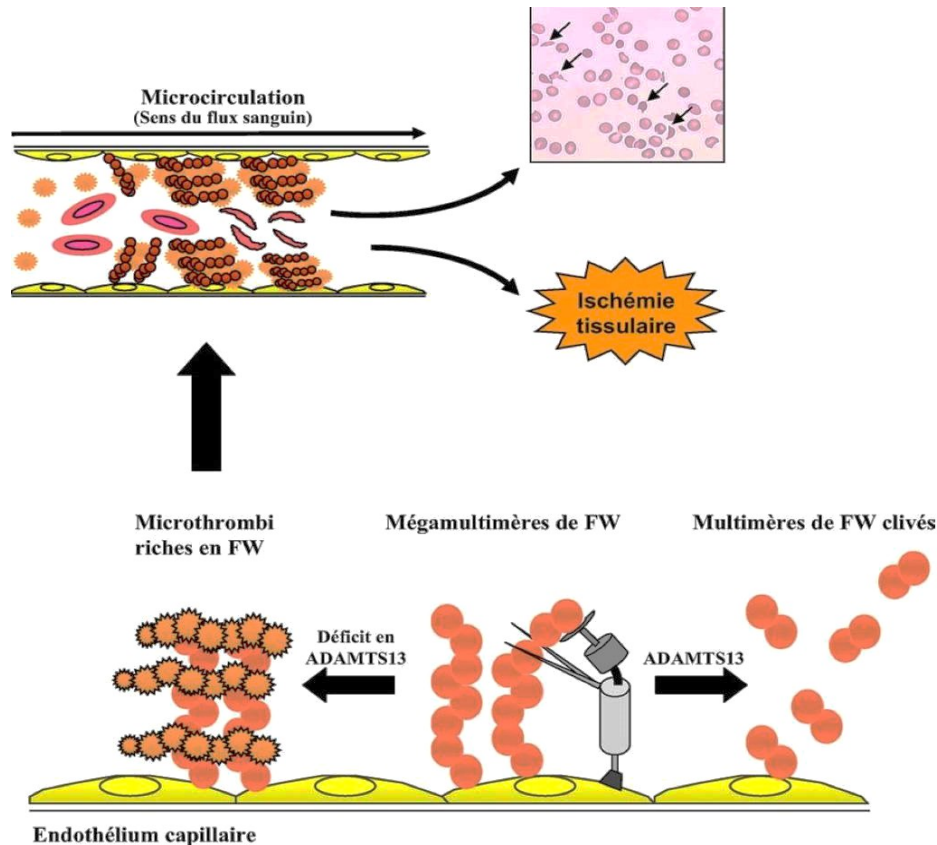
Le SHU reste exceptionnel et survient habituellement dans le post-partum. Au cours de la grossesse, l'apparition d'une MAT met en jeu aussi bien le pronostic maternel que fœtal.

- **Mécanisme**

La physiopathologie du PTT est différente de celle du SHU [57].

Le PTT est liée à un déficit enzymatique en ADAMTS-13. L'ADAMTS-13 est une métalloprotéase responsable du clivage des multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand (FW). Le FW est une glycoprotéine indispensable à l'adhésion des PLQ au niveau du sous-endothélium et à leur agrégation en cas de survenue d'une brèche vasculaire.

Les multimères de haut poids moléculaire du FW ont la plus forte capacité d'adhésion aux PLQ et à l'endothélium. Ce déficit peut être constitutionnel en rapport avec une mutation du gène qui code pour l'enzyme ADAMTS-13 situé sur le chromosome 9, ou lié à la présence d'AC anti-ADAMTS-13[58]. On note la présence d'un déficit sévère en ADAMTS-13 chez 90% des patients présentant un PTT[59], qui conduit à une accumulation des multimères de haut poids moléculaire et entraîne, dans la microcirculation, une agrégation plaquettaire. Il y'aura alors formation de microthrombi à l'origine d'une consommation des plaquettes, de l'hémolyse mécanique et des phénomènes ischémiques.



**Figure 11 : Mécanisme de formation des microthrombi dans la microcirculation au cours du PTT [57]**

Le SHU dans sa forme post-infectieuse typique peut survenir au cours de la grossesse, il est lié à la présence de toxines secrétées par l'agent infectieux responsable de lésions siégeant au niveau de l'endothélium. Elle conduit à une agrégation plaquettaire et à l'apparition de dépôt de fibrine. Cependant, des formes atypiques de SHU peuvent se rencontrer pendant ou après la grossesse (post-partum) [60]. Le mécanisme physiopathologique est lié à un déficit en protéines inhibitrices de la voie alterne du complément. Le déficit peut être constitutionnel par mutation de différents gènes codants pour les facteurs qui régulent l'activité de la C3-convertase (facteur I, protéine H et protéine MCP-1), ou acquis par présence d'anticorps dirigés contre ces mêmes facteurs notamment les Ac anti-protéine H [57]. L'activité de l'ADAMTS-13 est en général normale ou modérément abaissée contrairement au PTT.

- **Diagnostic :**

Le PTT survient habituellement au cours du deuxième trimestre de la grossesse (24<sup>ème</sup> semaine en moyenne) [56], il est décrit comme étant un imitateur du HELLP syndrome, et le diagnostic différentiel est parfois difficile. Cliniquement, le tableau neurologique prédomine : céphalées, confusion, manifestations oculaires, paresthésies, convulsions et coma. Ces manifestations sont présentes chez 75% des cas. La présence d'une fièvre et d'une insuffisance rénale a été rapportée dans 40% des cas. Sur le plan biologique, le PTT associe une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique (avec baisse de l'hémoglobine, haptoglobine effondrée, bilirubine libre et LDH augmentées, taux de réticulocyte augmenté et test de coombs direct négatif) [20].

Le tableau du SHU est semblable à celui du PTT, cependant l'atteinte de la fonction rénale est plus marquée et 90% des cas surviennent en post-partum, en moyenne 4 semaines après l'accouchement [19].

Le pronostic du PTT et du SHU n'est pas amélioré par l'extraction fœtale contrairement à la prééclampsie et au HELLP syndrome.

- **Risque hémorragique :**

Les MAT ont un pronostic sombre et le taux de mortalité avoisine les 20% [1]-[55]. Les manifestations hémorragiques sont liées à la thrombopénie qui est souvent sévère [57]. La transfusion plaquettaire est contre indiquée sauf en cas d'hémorragie massive. En effet la transfusion de plaquettes augmente le risque thrombotique.

### **2.3. La maladie de WILLEBRAND type 2B ;**

La maladie de WILLEBRAND type 2B est une variante de la maladie de Willebrand(MW), elle est caractérisée par une affinité excessive du facteur de Willebrand pour le complexe glycoprotéique GP Ib/IX. Elle se traduit par une maladie

hémorragique [50]–[61].

- **Mécanisme :**

Au cours de la maladie de Willebrand type 2b, il existe une affinité anormalement élevée du vWF pour les glycoprotéines GPIb/IX. Il en résulte une fixation des multimères de haut poids moléculaire de facteur de Willebrand sur les plaquettes à l'origine de l'agglutination des plaquettes et de la thrombopénie [62].

- **Diagnostic :**

Le diagnostic repose sur les examens biologiques. Ils mettent en évidence un allongement du temps de saignement, une thrombopénie fluctuante souvent aggravée par la grossesse [1], un taux normal ou abaissé du complexe facteur VIII–FW, une agrégation plaquettaire liée à la baisse du taux de ristocétine et l'absence de multimères plasmatiques de haut poids moléculaire du facteur de Willebrand.

- **Risque hémorragique :**

L'analgésie–anesthésie locorégionale est contre-indiquée dans la maladie de Willebrand. En effet le risque hémorragique est significativement élevé pour la mère. Il est également contre-indiqué d'utiliser DDAVP (Desmopressine) qui contribue à l'aggravation de la thrombopénie.

#### **2.4. Causes rares de thrombopénies non spécifiques de la grossesse :**

- **Syndrome des anticorps anti-phospholipides :(SAPL)**

Le SAPL est une thrombophilie acquise qui s'accompagne parfois de thrombopénie. Son incidence est d'environ 4% [63].

Il est défini par l'association de manifestations thrombotiques et/ou obstétricales, auxquelles s'ajoute la présence d'AC anti-phospholipides (AC anti-cardiolipine, anticoagulant circulant (antiprothrombinase), AC anti-2 glycoprotéine GPI (2GPI) [64].

Un intérêt particulier est porté au SAPL du fait de la fréquence élevée des morbidités maternelles et fœtales qui lui y sont associées. En effet, le risque de fausses couches répétées, de prééclampsie et de HELLP syndrome est élevé chez ces patientes. Le risque de mort fœtal in utero (MFIU) et de retard de croissance intra-utérin(RCIU) est également majoré [65].

Le pronostic obstétrical est actuellement amélioré par l'utilisation de l'aspirine à dose anti-agrégante associée aux HBPM. Les manifestations hémorragiques sont rares, mais peuvent révéler la maladie si un déficit en prothrombine est associé à la thrombopénie [66].

L'analgésie-anesthésie locorégionale peut être réalisée chez ces patientes, cependant il faudrait arrêter le traitement antithrombotique préalablement [20].

#### - Thrombopénies médicamenteuses :

Les molécules susceptibles d'entraîner une thrombopénie sont nombreuses. Le mécanisme de cette thrombopénie est immunologique. Les médicaments que l'on retrouve fréquemment sont : les anti-arythmiques (digoxine, quinine, quinidine), les antiépileptiques, les sulfamides et la rifampicine [67]. L'utilisation de l'héparine peut entraîner l'apparition d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) d'où l'intérêt d'une surveillance régulière chez les patientes sous traitement.

Il en existe deux types, la thrombopénie de type I est liée à l'effet direct du médicament sur les PLQ, elle est habituellement modérée et disparaît dès l'arrêt du traitement. La thrombopénie de type II est de survenue brutale et profonde.

Le mécanisme est auto-immun et des AC anti complexe (facteur 4 plaquettaire-héparine) peuvent être parfois retrouvés.

Elle se manifeste principalement par des thromboses veineuses/artérielles voir une défaillance multiviscérale dans les cas extrêmes. L'avènement des héparines de

bas poids moléculaire a permis de réduire son incidence [20].

L'addiction à la cocaïne peut entraîner l'apparition d'une thrombopénie [44]. Cependant ce sont les risques obstétricaux qui sont au premier plan à savoir la prééclampsie, la MFIU, le RCIU, l'HRP.

- **Thrombopénies infectieuses :**

Certaines infections peuvent être responsable d'une thrombopénie notamment l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (HIV) et le cytomégalovirus (CMV) [1].

Le mécanisme de la thrombopénie est central et périphérique dans l'infection au HIV. En effet les PLQ sont détruites par des AC anti-plaquettes en périphérie et la thrombopoïèse est inhibée au niveau central. 3.2% des femmes enceintes séropositives ont une thrombopénie et 1 femme sur 6 présente une complication hémorragique [44].

- **Thrombopénies congénitales :**

Peu de cas de grossesses chez des patientes porteuses de thrombopénies constitutionnelles ont été rapporté dans la littérature. La thrombopénie peut être liée à une anomalie de la morphologie ou de la fonction des plaquettes. Le syndrome de May-Hegglin est une pathologie hématologique rare lié à la mutation du gène MYH9 [68].

Elle se manifeste par une thrombopénie, cependant la fonction plaquettaire reste conservée. 7 cas de grossesses chez 3 sœurs atteintes de la maladie de May-Hegglin ont été rapportés. Le taux de plaquettes variait entre 14 et 100 G/L. Elles ont toutes les trois bénéficié d'une analgésie-anesthésie locorégionale. Sur les 7 accouchements, 5 étaient par voie basse et 2 par voie haute. Aucune complication hémorragique n'a été rapportée et aucun produit sanguin n'a été transfusé [69]

### - Thrombopénie centrales :

La thrombopénie centrale résulte d'une baisse de la production de PLQ au niveau de la moelle osseuse. Elle peut s'associer à un syndrome carentiel ou accompagner un syndrome myéloprolifératif. La co-occurrence d'une grossesse et d'une hémopathie maligne est une situation rare, mais non exceptionnelle.

En effet, on estime qu'environ 1 grossesse sur 1000 peut se compliquer d'un cancer [70], dont 25% sont représentés par les hémopathies malignes, notamment les lymphomes et les leucémies [71].

La prise en charge est souvent délicate et nécessite une équipe multidisciplinaire. Le risque hémorragique doit être prévenu et l'analgésie-anesthésie locorégionale est habituellement contre-indiquée [20].

**Tableau 7 : Tableau récapitulatif des étiologies de la thrombopénie au cours de la grossesse. [72]**

| Diagnostic                                       | Terme de survenue de la thrombopénie                                                                   | Signes cliniques                                                                                                    | Données biologiques                                                                                       |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Purpura thrombopénique auto-immun</b>         | Thrombopénie avant la grossesse ou découverte au 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> trimestre (1T-2T) | Signes hémorragiques si purpura thrombopénique auto-immune sévère<br>Antécédents familiaux de maladies auto-immunes | Thrombopénie parfois sévère : 10 à 150G/L<br>Bilan de coagulation normal<br>Présence d'IgG antiplaquettes |
| <b>Syndrome des anticorps antiphospholipides</b> | 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> trimestre (1T-2T)                                                  | Phénomènes thrombotiques<br>Accidents obstétricaux graves : fausses couches à répétition, morts fœtales in utéro    | Thrombopénie modérée > 75G/L<br>Présence d'anticorps antiphospholipides /anticardiolipine                 |

|                                                                                                                         |                                                                               |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Willebrand type 2B</b>                                                                                               | 1 <sup>er</sup> trimestre (1T)                                                | Manifestations<br>hémorragiques                                                                                                                                           | Thrombopénie parfois sévère<br>Taux de facteur de Willebrand<br>normal ou diminué<br>Taux de vWFRCo diminué<br>Allongement du temps de<br>céphaline activé                                                           |
| <b>Pré-éclampsie /<br/>HELLP Syndrome</b>                                                                               | 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup><br>trimestre (après 20SA)<br>Post-partum | Hypertension<br>Barre épigastrique<br>Céphalées, Phosphènes,<br>acouphènes<br>Reflexes ostéotendineux<br>anormalement vifs<br>Œdèmes<br>Signes hémorragiques si<br>sévère | Thrombopénie très sévère à<br>modérée 20 à 150G/L<br>Volume plaquettaire augmenté<br>Hémolyse<br>Consommation de facteurs de<br>coagulation<br>Excès de fibrinolyse<br>Cytolyse hématique<br>Protéinurie > 0,3 g/24h |
| <b>Microangiopathie<br/>Thrombotique<br/>Purpura<br/>Thrombotique<br/>Thrombopénique</b>                                | le plus souvent au 3 <sup>ème</sup><br>trimestre                              | Signes thrombotiques<br>viscéraux                                                                                                                                         | Thrombopénie < 50G/L<br>Anémie hémolytique<br>Insuffisance rénale rapidement<br>évolutive                                                                                                                            |
| <b>Syndrome<br/>hémolytique et<br/>urémique</b>                                                                         | le plus souvent en<br>post-partum                                             |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Thrombopénie<br/>gestationnelle</b>                                                                                  | 3 <sup>ème</sup> trimestre                                                    | Pas de saignement associé<br>Récurrence gravidique<br>possible pas entre les<br>grossesses                                                                                | Thrombopénie > 75G/L<br>Bilan de coagulation normal                                                                                                                                                                  |
| HELLP : hemolysis elevated liver enzyme and low platelets; Ig : Immunoglobulines; vWFRCo : cofacteur de la ristocéline. |                                                                               |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |

# **MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2017 et incluant tous les cas de thrombopénie et grossesse colligés au service de Gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES.

Elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite après la réalisation des bilans systématiques durant la grossesse, ou avant la réalisation d'une anesthésie-analgésie locorégionale. La thrombopénie se manifeste par des signes hémorragiques lorsque le taux de plaquettes est  $< 50$  G/L si elle est isolée et en dessous de 100 G/L si elle est associée à une autre cause de saignement [73].

La cause la plus fréquente de la thrombopénie pendant la grossesse était le **HELLP syndrome**. Les autres étiologies étaient dominées par la **thrombopénie gestationnelle**, les autres étiologies qui venaient en dernier lieu étaient le **purpura thrombopénique immunologique**.

Nous avons relevé l'âge de chaque patiente, les conditions du diagnostic de la thrombopénie, leur provenance d'une autre maternité, l'âge gestationnel, la cinétique des anomalies biologiques, les signes cliniques à l'entrée dans le service, le mode d'accouchement, la prise en charge et l'existence de complications.

Les résultats ont été exprimés en nombre, en pourcentage ou en moyenne.

## **I. Présentation de l'étude**

Notre travail est une étude rétrospective descriptive qui a eu lieu dans le service de maternité et gynécologie obstétrique I de l'établissement CHU HASSAN II de FES, portant sur toutes les patientes ayant présenté une thrombopénie et grossesse sur une période s'étalant du 1 janvier 2014 au 31 Décembre 2017 (durée de 4 ans).

## **II. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patientes enceintes hospitalisées durant cette période et ayant présenté au moins une fois au cours de leur séjour, un taux de plaquettes < 150 G/L.

## **III. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Toutes les patientes dont les dossiers médicaux n'étaient pas exploitables.

## **IV. Recueil et analyse des données :**

Pour chaque patiente recrutée, une fiche d'exploitation a été établie, remplie à partir des dossiers médicaux et précisant les données épidémiologiques, cliniques et biologiques (voir Annexe).

L'analyse des données ainsi que les représentations graphiques ont été réalisées par le logiciel Microsoft Office World.

## **V. Objectifs :**

- Comprendre la physiopathologie ainsi que l'étiopathogénie des thrombopénies spécifiques et non spécifiques de la grossesse,
- Etudier le profil épidémiologique, clinique et étiologique des thrombopénies lors de la grossesse au service de Gynécologie Obstétrique I du CHU
- Savoir les différents bilans nécessaires à demander lors d'une thrombopénie,
- Enumérer les complications possibles en fonction de l'étiologie
- Démontrer les différentes modalités de PEC thérapeutiques
- Comparer nos résultats à ceux de la littérature

# **RESULTATS**

## **I. Prévalence :**

Durant la période de l'étude, 16464 patientes ont accouché dans la maternité du CHU Hassan II de Fès du service de Gynécologie-Obstétrique I. Une thrombopénie a été retrouvée chez 34 patientes.

L'incidence estimée de cette anomalie biologique était donc de 0.21 %, soit de 1 cas pour 470 grossesses.

**Tableau 7 : Prévalence des patientes thrombopéniques**

| Population totale | Patientes<br>thrombopéniques | Prévalence |
|-------------------|------------------------------|------------|
| 16464             | 34                           | 0.21%      |

## **II. Épidémiologie descriptive :**

### **1. Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen de nos patientes était 32 ans avec des extrêmes allant de 23 à 43 ans.

La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 29 et 38 ans avec un pourcentage de 58.8 %.

Les patientes âgées de 29 à 33 ans représentaient 29.4% des cas et celles âgées de 34 à 38 ans représentaient aussi 29.4%, soit 58.8% au total, alors que les patientes âgées de 23 à 28 ans représentent 26.5% et finalement celles âgées entre 39 et 43 ans ne représentaient que 17.6% des cas.

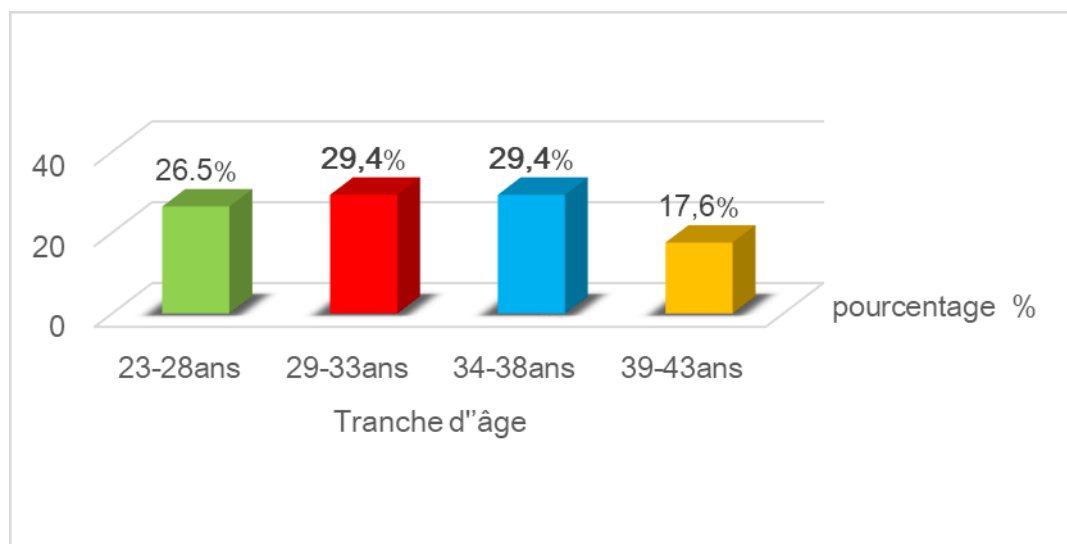


Figure 12 : Répartition des patientes selon l'âge

## 2. L'âge gestationnel à l'admission :

L'étude de l'âge gestationnel à l'admission au service a été faite sur une base de tranches d'âge. Nous avons répartis les patientes en trois groupes. Le taux le plus élevé correspond aux femmes dont l'AG est inférieur à 37SA avec un effectif de 21 cas sur 34 soit 61.8%.

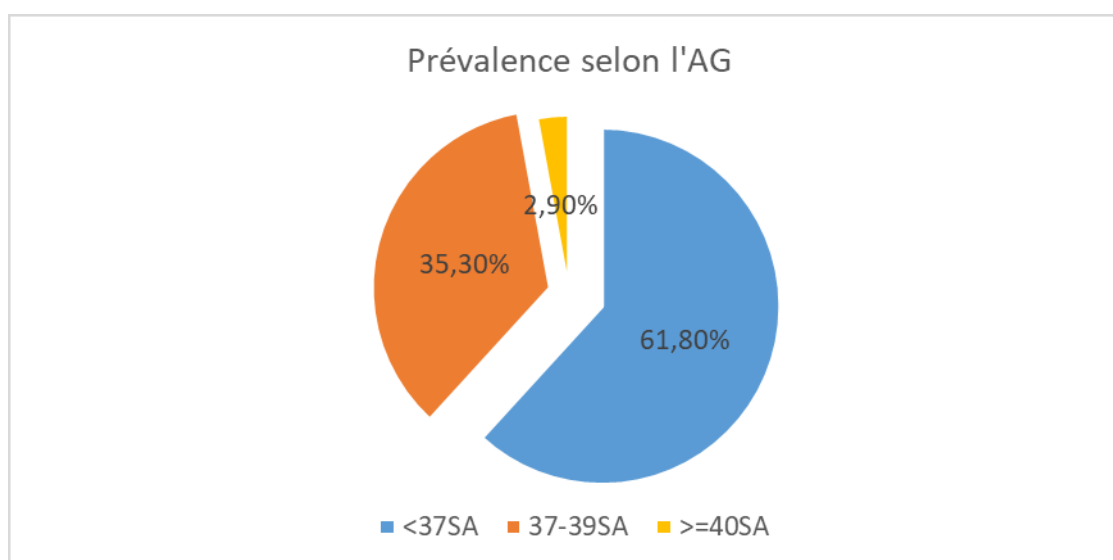
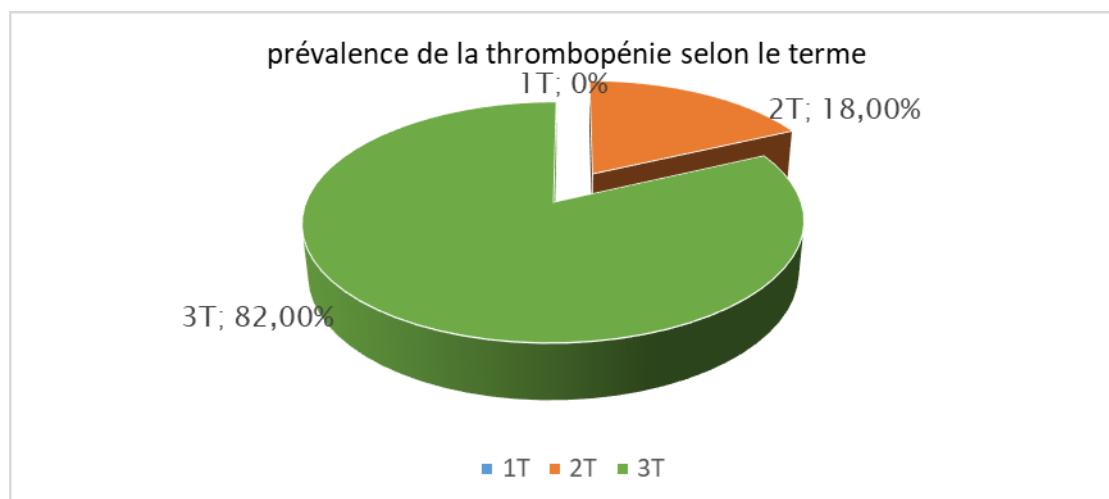


Figure 13 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel :

La thrombopénie a été découverte au 2<sup>ème</sup> trimestre chez 6 patientes (soit 18%) et au 3<sup>ème</sup> trimestre chez 28 patientes (soit 82%).



**Figure 14 : Répartition des femmes enceintes thrombopéniques selon le terme.**

La majorité des étiologies de la thrombopénie était le HELLP Sd, ceci explique pourquoi la prévalence de la thrombopénie est élevée pendant les 2 derniers trimestres.

### **3. Répartition selon le motif d'hospitalisation :**

Sur les 34 patientes « thrombopéniques », 20 ont été hospitalisé dans notre formation pour pré-éclampsie et ses complications y compris le syndrome de HELLP et la crise d'éclampsie, soit un taux de 58.8% ce qui en fait les motifs d'admission les plus fréquents en Maternité.

13 parmi eux avaient un syndrome de HELLP incomplet soit 38.2% des cas et 7 avaient un syndrome de HELLP complet soit 20.6%.

11 patientes ont été admises pour thrombopénie gestationnelle, soit 32.3% et 3 ont été admises pour PTI soit 8.8% des cas.

**Tableau 8 – Répartition des patientes selon le motif d'hospitalisation**

| Motif d'hospitalisation | Sd HELLP complet | Sd HELLP incomplet | Thrombopénie gestationnelle | PTI  |
|-------------------------|------------------|--------------------|-----------------------------|------|
| Nombre de patientes     | 13               | 7                  | 11                          | 3    |
| Pourcentage %           | 38.2%            | 20.6%              | 32.3%                       | 8.8% |
|                         | 58.8%            |                    |                             |      |

#### **4. Mode de recrutement :**

19 parturientes ont été référées des centres de santé ou de maisons d'accouchement, soit 55.9%.

#### **5. Répartition selon les antécédents médicaux–chirurgicaux :**

12 patientes parmi 34 présentaient des antécédents (ATCD) médico–chirurgicaux soit 35.3%. Les antécédents ont été relevés et classés par pathologies.

On note la prédominance des pathologies obstétricales (17.6 %).

Au second lieu, on retrouve les pathologies hématologiques (11.8%), et les antécédents de chirurgie viscérale (11.7%).

Au troisième rang, viennent les pathologies endocriniennes (8.8%).

Et en dernier lieu, on retrouve les pathologies gynécologiques et cardiovasculaires avec des taux semblables de 5.8%.

**Tableau 9 – Répartition selon les antécédents :**

| Types d'ATCD               |                                      | Nombre de patientes | Pourcentage % | Pourcentage total % |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------|---------------------|
| <b>Hématologiques</b>      | Thrombopénie gravidique              | 2                   | 5.9           | 11.8%               |
|                            | Purpura thrombopénique immunologique | 2                   | 5.9           |                     |
| <b>Chirurgie viscérale</b> | Splénectomie                         | 2                   | 5.9           | 11.7%               |
|                            | Appendicectomie                      | 1                   | 2.9           |                     |
|                            | Cholécystectomie                     | 1                   | 2.9           |                     |
| <b>Obstétriques</b>        | Diabète gestationnel                 | 4                   | 11.8          | 17.6%               |
|                            | Pré-éclampsie                        | 1                   | 2.9           |                     |
|                            | HTA gravidique                       | 1                   | 2.9           |                     |
| <b>Endocriniens</b>        | Diabète type II                      | 3                   | 8.8           | 8.8%                |
| <b>Gynécologiques</b>      | Kyste ovarien                        | 1                   | 2.9           | 5.8%                |
|                            | Tumeur kystique vaginale             | 1                   | 2.9           |                     |
| <b>Cardio-vasculaires</b>  | HTA chronique                        | 1                   | 2.9           | 5.8%                |

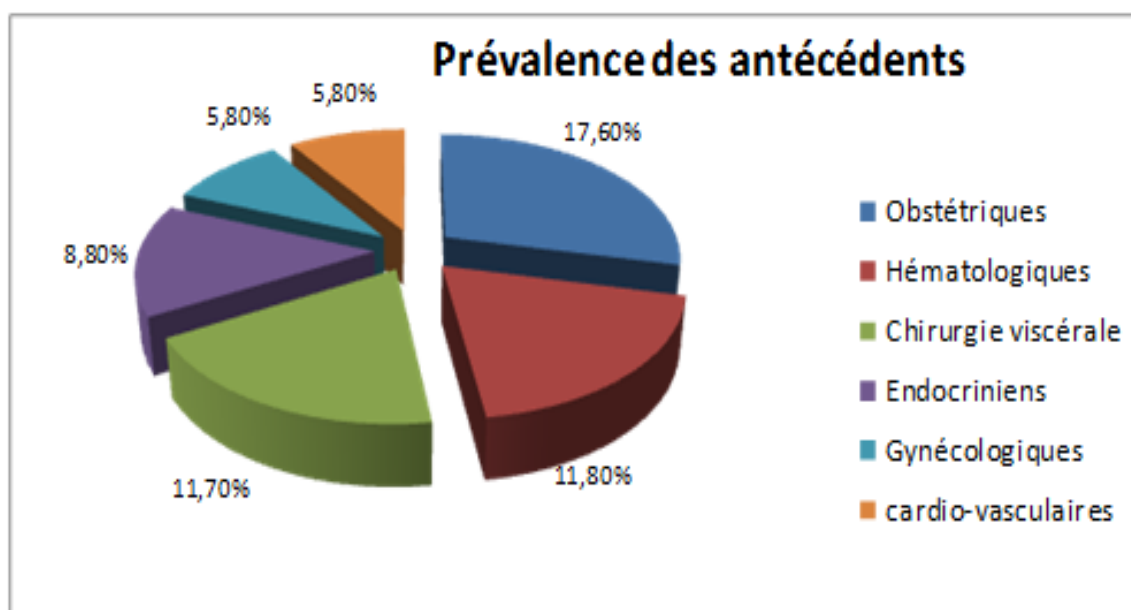


Figure 15 : Fréquence des patientes selon les antécédents :

## 6. Parité :

Nous avons classé les patientes selon la parité en 4 groupes : nullipare, primipare, paucipare et multipare.

La majorité des patientes étaient paucipares (19) soit 55.9%, 9 étaient primipares soit 26.5%, 6 étaient nullipares soit 17.6% et une patiente était multipare soit 2.9%.

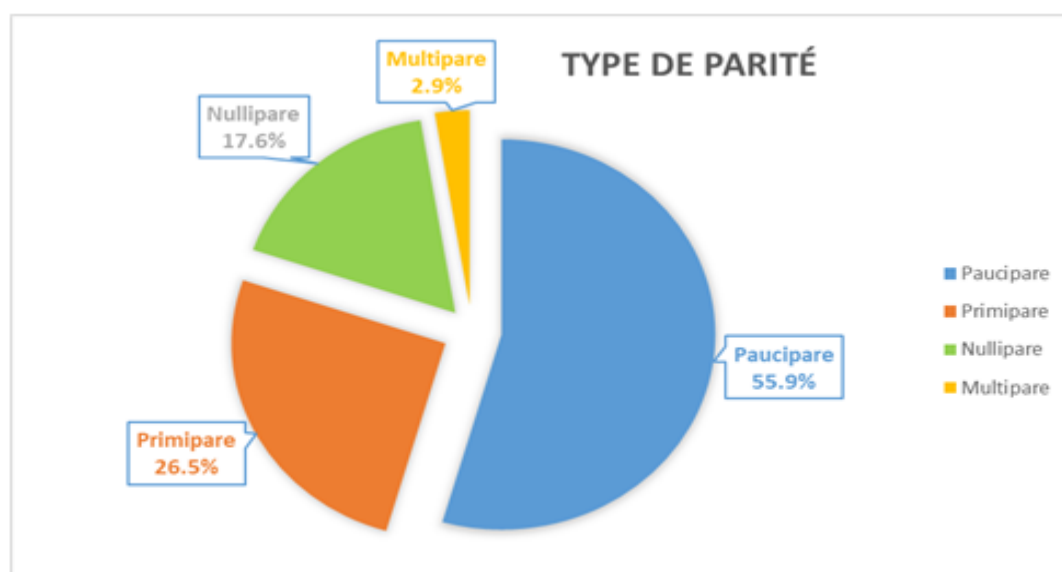


Figure 16 : Pourcentage des patientes selon la parité :

## 7. Avortements :

9 patientes sur un total de 34 ont déjà fait un avortement, soit un taux de 26.5%.

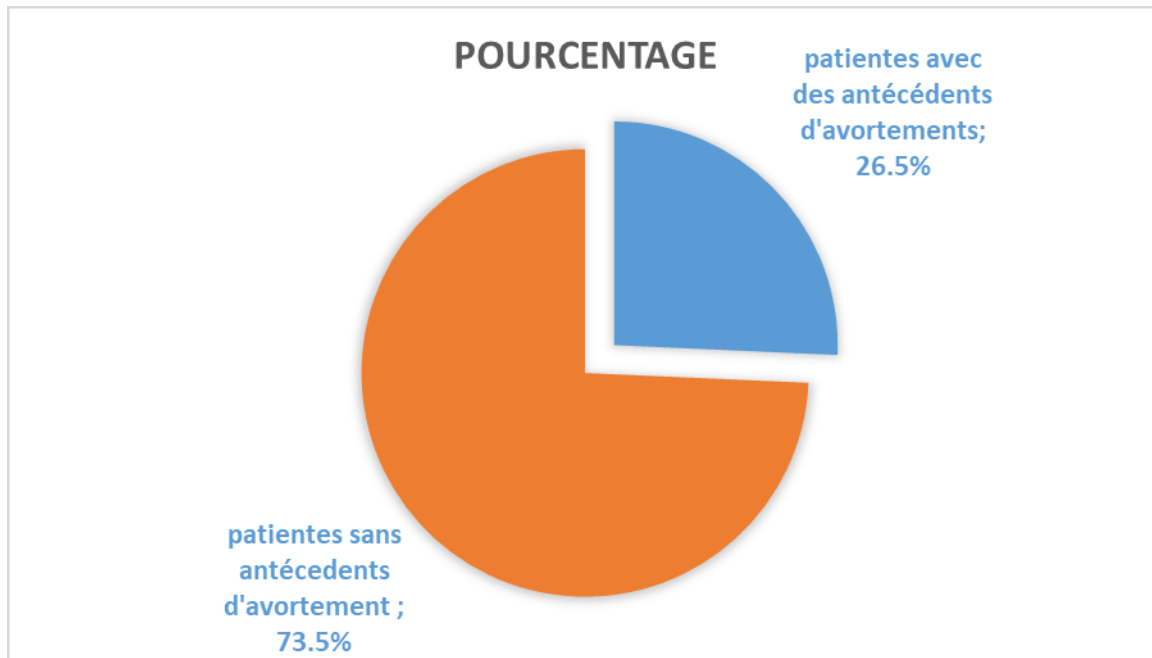


Figure 17 : Répartition des patientes selon les antécédents d'avortement

## 8. Suivi de la grossesse :

Concernant le suivi de la grossesse, on a constaté que la majorité des parturientes n'ont pas été suivies lors de la grossesse actuelle.

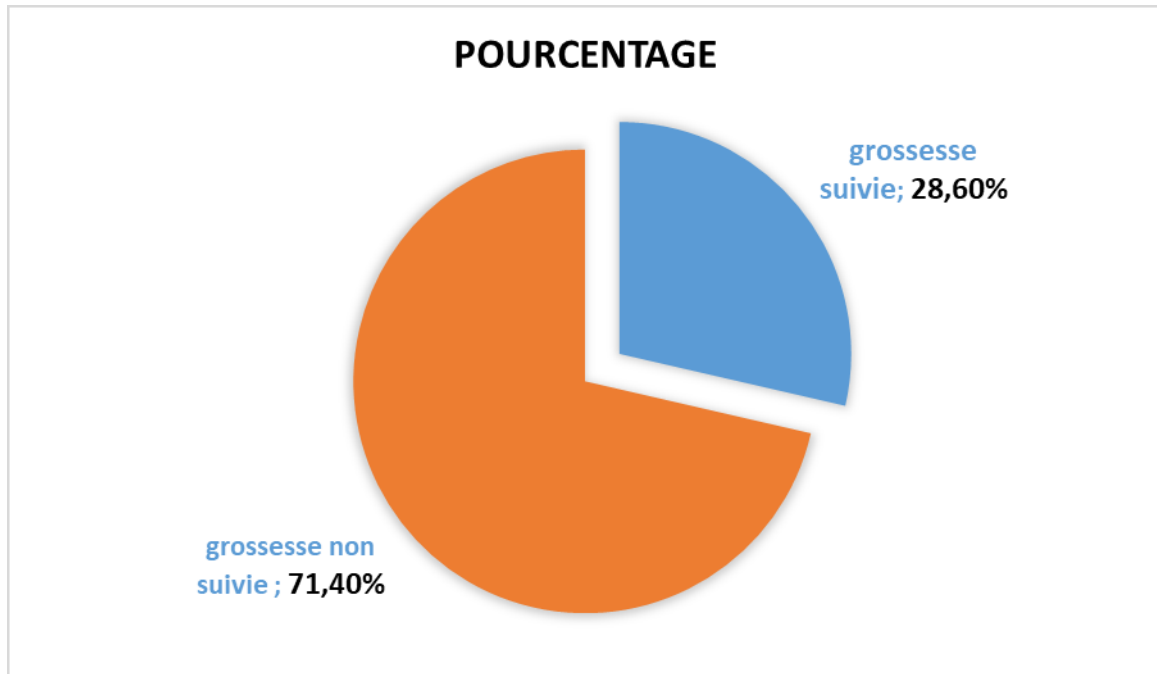


Figure 18 : Répartition des patientes selon le suivi de la grossesse

### III. Données cliniques :

#### 1. Profondeur de la thrombopénie :

Le taux de plaquettes moyen chez nos patientes est de 57G/L, avec des extrêmes de 9 à 100 G/L.

La majorité des patientes (14) avaient une thrombopénie entre 75 et 100G/L soit 41%.

11 patientes avaient une thrombopénie entre 50 et 74 G/L soit 32% des cas.

Et 9 patientes avaient une thrombopénie <50G/L soit 27% des cas.

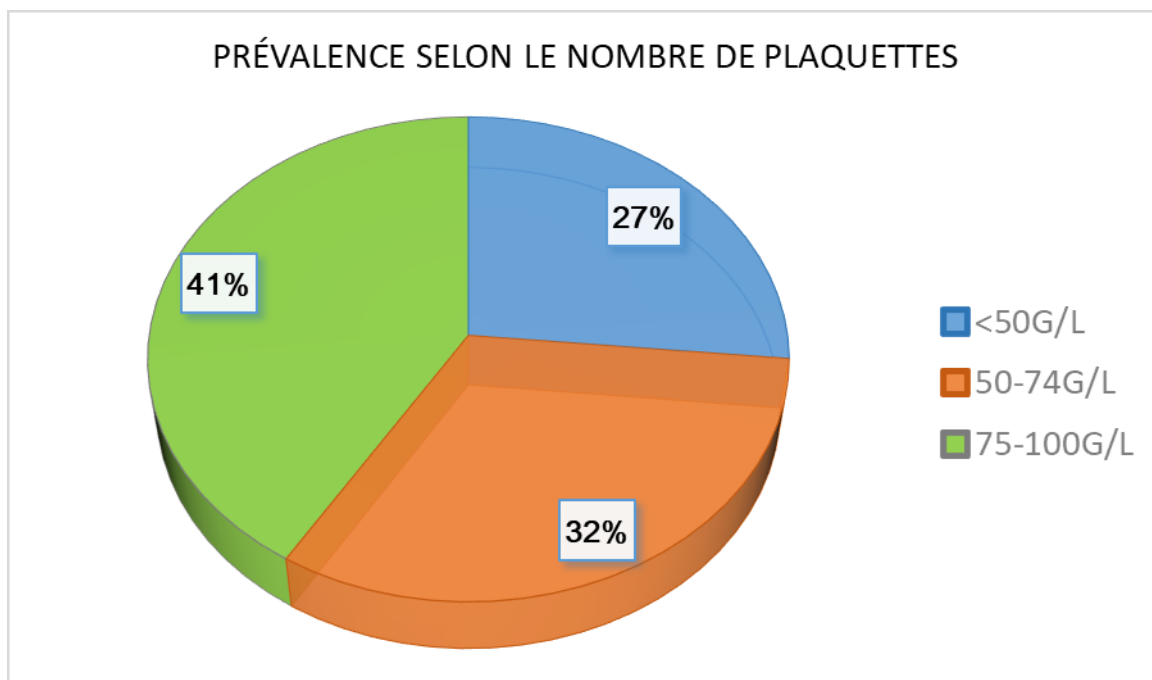


Figure 19 : la répartition selon le nombre des plaquettes :

## 2. Etiologies de la thrombopénie :

Sur les 34 patientes « thrombopéniques » recensées au cours de notre étude, 11 ont présenté une thrombopénie gestationnelle, soit un taux de 32.4%.

La PE et le HELLP syndrome étaient responsables de 58.8% des thrombopénies.

La PTI a été responsable de 8.8% de thrombopénie.

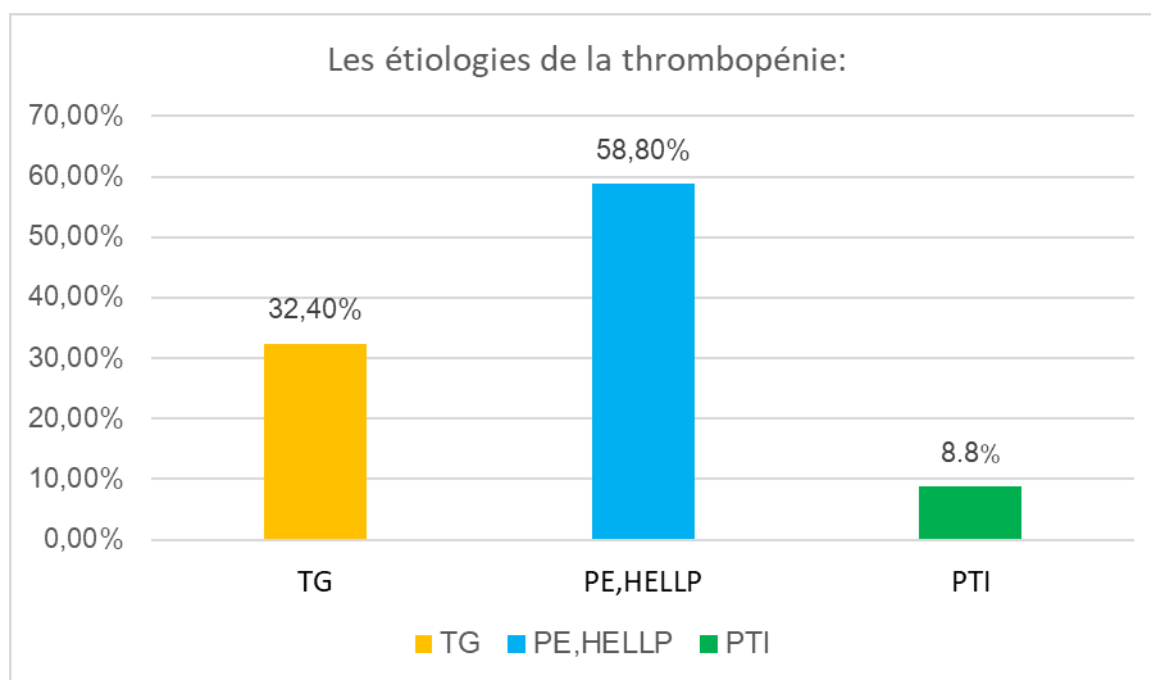


Figure 20 : Répartition des patientes selon l'étiologie de la thrombopénie

## 3. Signes hémorragiques :

Ils ont été observés chez 4 patientes (11.8%) sous forme de taches purpuriques chez 2 cas de thrombopénie gravidique, une hémorragie des muqueuses faite d'épistaxis et de gingivorragies chez 1 patiente qui avait un HELLP syndrome et une hémorragie des viscères faite de rectorragies chez une femme atteinte aussi d'un HELLP syndrome.

#### 4. Signes cliniques de pré-éclampsie :

On recherche les signes de pré-éclampsie chez les 20 patientes qui ont comme étiologie un HELLP syndrome.

▪ Pression artérielle à l'admission :

L'étude de la pression artérielle systolique a été faite en précisant 3 niveaux de sévérité :

- PAS <150 mm Hg : modérée.
- PAS : 150–199 mm Hg : moyenne.
- PAS >200 mm Hg : sévère.

Les niveaux de PAD ont été répartis en 3 niveaux :

- PAD <90 mm Hg : Modérée.
- PAD : 91–115 mm Hg : Moyenne.
- PAD : >115 mm Hg : Sévère.

Les résultats sont représentés sur le tableau 10.

**Tableau-10 : Répartition en fonction de la pression artérielle**

| Pression artérielle mm Hg | Nombre | Pourcentage |
|---------------------------|--------|-------------|
| <b>PA systolique</b>      |        |             |
| • Modérée <150 mm Hg      | 3      | 15%         |
| • Moyenne 151–199 mm Hg   | 14     | 70%         |
| • Sévère >200 mm Hg       | 3      | 15%         |
| <b>PA diastolique</b>     |        |             |
| • Modérée <90 mm Hg       | 5      | 25%         |
| • Moyenne 91–115 mm Hg    | 13     | 65%         |
| • Sévère >115 mm Hg       | 2      | 10%         |

On constate que l'HTA était considéré comme sévère dans 15% des cas.

▪ **Signes neurologiques :**

Plusieurs paramètres ont été étudiés, le niveau de conscience évalué par le score de Glasgow, la survenue de crises convulsives et les autres signes neurologiques (déficits, ROT, etc.).

▪ **LE SCORE DE GLASGOW :**

Le score d'admission en réanimation était en moyenne 14.6.

**Tableau-11 : Score de Glasgow à l'admission**

| Score de Glasgow | Nombre | Pourcentage |
|------------------|--------|-------------|
| 15               | 15     | 75%         |
| 14               | 3      | 15%         |
| 13               | 1      | 5%          |
| 12               | 1      | 5%          |

▪ **CRISES CONVULSIVES :**

Les crises convulsives sont survenues dans 10% des cas (2 crises d'éclampsie).

▪ **AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES :**

Les céphalées étaient observées chez 10 patientes, soit 50% des cas. Les ROT étaient vifs à l'examen chez 2 patientes soit 10% des cas. Aucun déficit neurologique n'était observé.

- **Signes rénaux :**

- **OLIGURIE :**

7 Patientes ont présenté une oligo-anurie soit 35%.

- **PROTEINURIE :**

La protéinurie était positive chez 90% de parturientes, elle était massive (=+++ ) dans 50% des cas.

Chez 2 patientes, l'examen aux bandelettes réactives n'a pas été réalisé.

**Tableau-12 : Protéinurie à la bandelette réactive :**

| Protéinurie (en croix) | Nombre | Pourcentage |
|------------------------|--------|-------------|
| +                      | 2      | 10 %        |
| ++                     | 6      | 30%         |
| +++                    | 10     | 50%         |
| Manque                 | 2      | 10%         |

- **Signes digestifs :**

6 Patientes ont rapporté des douleurs de type barre épigastrique soit 30% des cas.

- **Signes hémorragiques :**

Ils ont été observés chez 2 patientes (10%) ; 1 avait une hémorragie des muqueuses : épistaxis, gingivorragies et 1 avait une hémorragie des viscères : rectorragies.

## 5. Données biologiques :

Le bilan biologique réalisé à l'admission des parturientes montrait une thrombopénie (taux de plaquettes  $<100.000/\text{mm}^3$ ) chez 20 patientes soit 10% des cas de HELLP Sd, une cytolysé hépatique chez 15 patientes soit 75% des cas, une insuffisance rénale chez 3 patientes soit 15% des cas, une hyperuricémie est observée chez 8 patientes soit 40% des cas de HELLP Sd.

**Tableau-13 : Répartition en fonction de la perturbation des anomalies biologiques**

|                                     | Nombre | % chez les cas de HELLP Sd | % général |
|-------------------------------------|--------|----------------------------|-----------|
| Protéinurie de 24h $>3.5\text{g/h}$ | 1      | 5%                         | 2.9%      |
| Plaquettes $<100.000/\text{mm}^3$   | 20     | 100%                       | 100%      |
| TP $<50\%$                          | 0      | 0%                         | 0%        |
| Cytolyse hépatique $>3\text{ N}$    | 15     | 75%                        | 23.3%     |
| HELLP syndrome                      | 20     | 100%                       | 58.8%     |

## 6. Données radiologiques :

### 6.1. Echographie abdominale :

Elle a été indiquée chez 4 patientes (20% des cas de HELLP syndrome et 11.8% en général)

On a pu objectiver un cas d'hématome sous capsulaire du foie soit 2.9 %.

### 6.2. Echographie +doppler obstétricaux :

Elle a été réalisée chez 24 patientes soit 70.6% des cas.

Ainsi l'échographie a objectivé un oligoamnios dans 2 cas (5.9%).

L'activité cardiaque a été négative dans 1 cas (2.9%).

Un HRP a été trouvé dans 1 cas (2.9%)

Une diminution des mouvements actifs fœtaux a été trouvée dans 1 cas (2.9%).

Une suspicion de tumeur vaginale était observée dans 1 cas (2.9%).

Et 19 échographies étaient normales.

### **6.3. Doppler ombilical :**

Il a été réalisé chez 4 patientes (11.8%), 1 doppler était pathologique fait de diastole nulle en faveur d'un RCIU.

Les autres dopplers étaient normaux.

## **7. Aspects thérapeutiques :**

### **7.1. Traitement antihypertenseur :**

Les principaux antihypertenseurs utilisés sont :

- *Inhibiteur calcique* (NICARDIPINE): son administration à la SAP dans 65% des cas.
- *L'alpha-méthyl-dopa* (ALDOMET): était administré dans 18 cas soit 90%.

Le traitement était donné soit en monothérapie (Alpha-méthyl-dopa ou inhibiteur calcique) soit en bithérapie (Alpha-méthyl-dopa et Inhibiteur Calcique). La monothérapie à base d'alpha-méthyl-dopa était administrée chez 7 femmes soit 35% des cas de HELLP et à base d'inhibiteur calcique chez une patiente soit 5% ; quant à la bithérapie, elle est donnée chez 12 patientes soit 60% des cas.

### **7.2. Traitement anticonvulsivant :**

Le sulfate de magnésium a été administré chez 6 patientes, soit 30% des cas de HELLP Sd (17.6% en général).

### **7.3. Apport des dérivés sanguins :**

Les parturientes nécessitant un apport de dérivés sanguins pendant l'accouchement sont au nombre de 9 soit (26.5%) des cas. Elles avaient reçu en moyenne 1 unité de plasma frais congelé et 7.5 unités de culots plaquettaires.

#### **7.4. Traitement par les corticoïdes :**

La corticothérapie a été administré chez 9 patientes soit 26.5% des patientes.

#### **7.5. Traitement par les analogues de TPO :**

Eltrombopag (REVOLADE) a été administré chez une patiente souffrant de PTI réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs soit 2.9% des cas.

#### **7.6. Traitement obstétrical :**

Le mode d'accouchement était principalement la voie basse chez 18 patientes (52.9% des cas), la césarienne a été indiqué chez 16 patientes (47%) dont la principale indication était le sauvetage maternel en cas de HELLP syndrome puis venait les autres indications classiques : utérus doublement cicatriciel, souffrance fœtale aigue et suspicion de macrosomie.

### **8. Complications maternelles du HELLP :**

Des complications étaient retrouvées chez 11 patientes (57.9 %) : Eclampsie : n° (nombre)=2, IRA : n°= 6, CIVD : n°=0, OAP : n°= 0, Hématome sous capsulaire du foie n°=1.

### **9. Complications hémorragiques de la thrombopénie :**

Manifestations minimales à type d'ecchymoses et de purpura chez 2 patientes soit 5.9% des cas.

Manifestations modérées fait d'épistaxis et de gingivorragies chez 1 patiente (soit 2.9%)

Et seulement 1 femme (soit 2.9%) qui a eu des manifestations sévères à type de rectorragies.

## 10. Evolution :

### 10.1. Mère :

Une NFS a été réalisée après l'accouchement chez toutes nos patientes suivies pour thrombopénie au cours de la grossesse.

Un bilan de PE était fait après l'accouchement pour toutes les femmes atteintes d'un HELLP Sd, on a noté une amélioration de la fonction hépatique (cytolyse) et de la fonction rénale, ainsi que de la thrombopénie et de l'hémolyse.

La chute des plaquettes pouvant être de 35 à 50 % par jour. En l'absence des corticoïdes, le taux de plaquettes remonte dans 85 à 90 % des cas au-dessus des 100000/mm<sup>3</sup> dans les 6 à 8 jours du postpartum, alors que le LDH et les transaminases se normalisent dans les 4 jours. L'évolution des paramètres biologiques est rapide imposant une surveillance rapprochée dans le temps. Une amélioration du Taux de PLQ a été présente chez toutes les patientes chez qui on a suspecté une thrombopénie gestationnelle et une normalisation des PLQ après quelques semaines était suffisante pour retenir le diagnostic.

Les 3 femmes qui avaient la PTI étaient traitées par des médecins internistes et elles furent envoyées ensuite à leur service après l'accouchement pour ajustement du traitement.

En post-partum, l'évolution maternelle était favorable chez 17 patientes atteintes de HELLP syndrome avec disparition des signes de PE, normalisation des chiffres de pression artérielle et des valeurs biologiques dans un délai variant de deux à dix jours.

2 patientes ont été hospitalisé en réanimation, une pour HELLP syndrome et l'autre pour une crise d'éclampsie.

**10.2. Fœtus :**

L'Apgar moyen de naissance était de 7.5

1 nouveau-né est décédé à la naissance, un autre est décédé à J+1.

3 ont été hospitalisés en néonatalogie pour détresse respiratoire.

1 nouveau-né avait une souffrance fœtale aigue.

On n'a pas retrouvé dans nos dossiers le taux de plaquettes des nouveau-nés à la naissance

**10.3. L'âge gestationnel à l'extraction :**

L'AG moyen à l'extraction était de 35.2SA. L'accouchement était à terme chez 16 femmes soit 47% des cas. L'AG à l'extraction chez 11 patientes était compris entre 33 et 36SA soit 32% des cas et seulement 21% des cas avait un AG à l'extraction entre 27 et 32 SA.

# **DISCUSSION**

## **I. Epidémiologie :**

Un taux de plaquettes inférieur à 150 G/l est retrouvé dans environ 10% des grossesses, ce qui en fait la deuxième anomalie hématologique la plus fréquente chez la femme enceinte juste derrière l'anémie (environ 42% des femmes enceintes à travers le monde selon l'OMS).

Les étiologies de la thrombopénie au cours de la grossesse, par ordre de fréquence, sont : la thrombopénie gestationnelle (TG) (75%), les thrombopénies survenant dans un contexte obstétricale : Prééclampsie (PE) et HELLP syndrome, la coagulation intravasculaire disséminée hémorragique (18%), et le purpura thrombopénique immunologique primaire ou secondaire (5%) [1].

Les autres causes ; plus rares de la thrombopénie sont les micro-angiopathies thrombotiques (MAT) : le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique (1%), les stéatoses hépatiques gravidiques, les hémopathies et les thrombopénies médicamenteuses (Héparine, AINS, Aspirine) ou toxiques (1%).

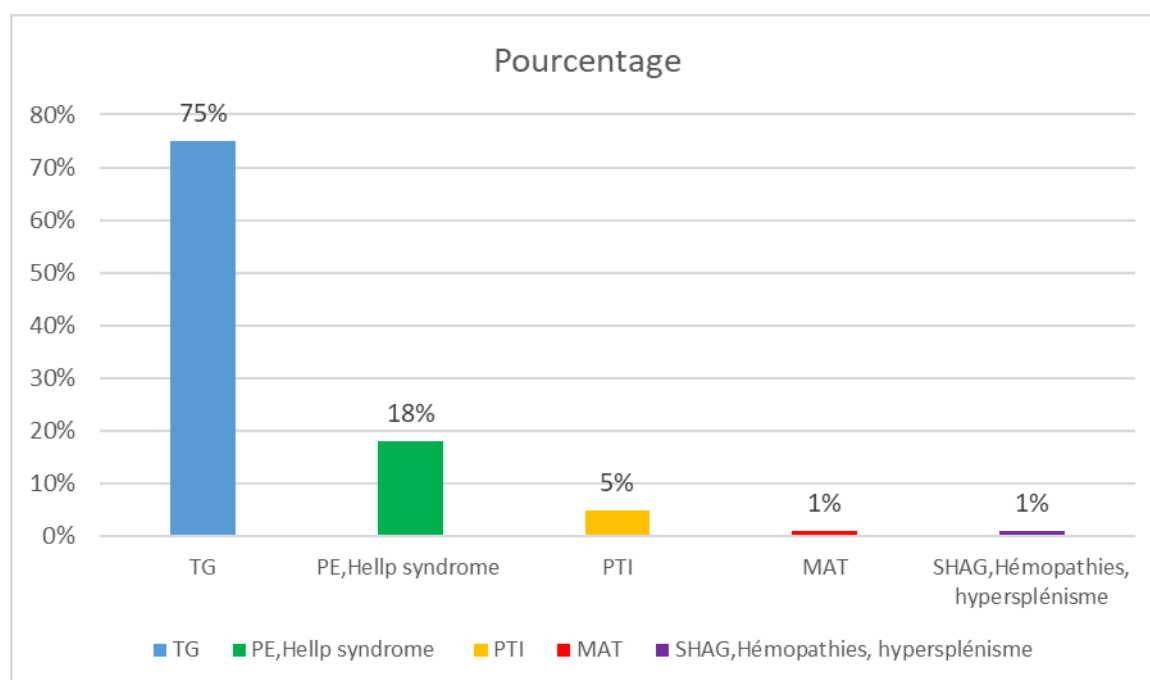


Figure 21 : Les étiologies de la thrombopénie selon McCrae [1]

## 1. Prévalence :

La survenue d'une thrombopénie au cours de la grossesse est assez fréquente. En effet, on estime que 7 à 10% des grossesses s'accompagnent d'une thrombopénie. Dans notre travail s'étalant sur une période de 4ans (du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2017), nous avons pu dénombrer 34 cas de thrombopénie sur un total de 16464 femmes enceintes, soit un taux de 0.21%. Les résultats de notre étude ne concordent pas avec les données de la littérature ; ce taux est surement sous-estimé, cela peut être expliqué par le manque de documentation de plusieurs patientes qui ont accouché dans notre formation avec un nombre très diminué de patientes suivies pour la grossesse. La prévalence de la thrombopénie était de 11.6% pour l'étude de BOEHLEN [75], réalisée sur 6770 grossesses, de 8% pour la série de RAWAND [96] réalisée sur 850 grossesses, de 7.5% pour l'étude de SAINIO [97] réalisée sur 4382 grossesses, de 10% pour la série du CHU de BEJAIA de 2016 [121] réalisée sur 6023 femmes et de 0.53% pour la série de BENABADJI [122] faite sur 43656 grossesses.

**Tableau 14 : Prévalence de la thrombopénie au cours de la grossesse**

| Série                                       | Nature de l'étude | Population totale | Prévalence |
|---------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| BOEHLEN 2000[75]<br>Suisse                  | Prospective       | 6770              | 11.60%     |
| RAWAND 2009[96]<br>Iraq                     | Prospective       | 850               | 8%         |
| SAINIO 2000[97]<br>Finlande                 | Prospective       | 4382              | 7.5%       |
| Série du CHU Bejaia<br>2016[121]<br>Algérie | Rétrospective     | 6023              | 10%        |
| BENABADJI<br>2016[122]<br>Algérie           | Rétrospective     | 43656             | 0.53%      |
| Notre série                                 | Rétrospective     | 16464             | 0.21%      |

## 2. L'âge maternel :

L'âge moyen rapporté dans la littérature était de 29.42 ans.

L'étude PARNAS (2006) [98] a étudié la moyenne d'âge de 199 patientes enceintes thrombopéniques et le résultat obtenu est le suivant :  $30.7 \pm 5.9$  ans.

L'âge moyen de nos patientes est de 32 ans avec des extrêmes de 23 et de 43 ans. La tranche d'âge de 29 à 38 ans était la plus touchée. Les résultats obtenus dans cette étude rejoignent ceux des autres séries.

**Tableau 15 : L'âge moyen des patientes thrombopéniques :**

| Série                                       | Moyenne d'âge | Extrêmes d'âges |
|---------------------------------------------|---------------|-----------------|
| BOEHLEN (2000) [75]<br>Suisse               | 29.8 ans      | 17-47           |
| SAINIO (2000) [97]<br>Finlande              | 30.4 ans      | /               |
| PARNAS (2006) [98]<br>Israel                | 30.7 ans      | /               |
| RAWAND (2009) [96]<br>Iraq                  | 28.2 ans      | 15-45           |
| KOUHEN (2009) [99]<br>Maroc                 | 28 ans        | /               |
| Série du CHU Bejaia (2016) [121]<br>Algérie | 32ans         | 18-45           |
| BENABADJI (2016) [122]<br>Algérie           | 30ans         | 18-43           |
| Toutes les séries de la littérature         | 29.42 ans     | /               |
| Notre série                                 | 32            | 23-43           |

### **3. L'âge gestationnel :**

Dans l'étude PARNAS (2006) [98], l'âge gestationnel de 199 patientes thrombopéniques a été étudié, le pic de fréquence a été enregistré dans la tranche d'âge gestationnel comprise entre 37 et 39 SA.

Dans l'étude du CHU de Bejaia de 2016 [121], la tranche d'âge gestationnel la plus fréquente était comprise entre 37 et 39 SA avec un taux de 55%. Les résultats

obtenus dans notre travail étaient discordants avec ceux de l'étude de PARNAS [98] et du CHU de Bejaia [121].

**Tableau 16: L'âge gestationnel à la découverte de la thrombopénie**

| Série                                       | Age gestationnel |          |        |
|---------------------------------------------|------------------|----------|--------|
|                                             | <37 SA           | 37-39 SA | >=40   |
| PARNAS (2006) [98]<br>Israël                | 25.60%           | 46.20%   | 28.10% |
| Etude du CHU Bejaia (2016) [121]<br>Algérie | 16%              | 55%      | 30%    |
| Notre série                                 | 61.8%            | 35.3%    | 2.9%   |

La thrombopénie a été découverte au 2<sup>ème</sup> trimestre chez 6 patientes (soit 18%) et au 3<sup>ème</sup> trimestre chez 28 patientes (soit 82%). Ceci pourrait s'expliquer par la fréquence des HELLP syndromes comme étiologie de la thrombopénie au cours des 2 derniers trimestres.

**Tableau 17 : Prévalence de la thrombopénie selon le terme de la grossesse :**

| Terme              | Série BENABADJI(2017) [122]<br>Algérie | Notre série |
|--------------------|----------------------------------------|-------------|
| 1 <sup>er</sup> T  | 3%                                     | 0%          |
| 2 <sup>ème</sup> T | 3%                                     | 18%         |
| 3 <sup>ème</sup> T | 94%                                    | 82%         |

#### 4. Les antécédents médico-chirurgicaux : (ATCD)

Dans notre série, nous avons constaté la prédominance des antécédents de pathologies obstétricales notamment le diabète gestationnel avec un taux de 17.6%.

Les antécédents de chirurgie viscérale y compris la splénectomie ont été retrouvés dans 11.7% des cas et les antécédents hématologiques y compris le PTI et la TG ont été retrouvés chez 11.8% des cas.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le diabète gestationnel est un facteur de risque pour la pré-éclampsie et donc du HELLP syndrome et donc de thrombopénie, cela pourrait s'expliquer aussi par la possibilité de récurrence de PTI et de TG.

On doit notamment rechercher la présence des ATCD d'avortements.

Dans l'étude du CHU de Bejaia (2016) [121], 22% des cas avaient un antécédent d'avortement. Ces résultats concordent avec ceux de notre étude. La plupart de nos patientes ayant un ATCD de ce type avaient un PTI (2 parmi les 3 cas de PTI) ou une thrombopénie gestationnelle (6 parmi les 11 cas de TG) et seulement 1 cas de HELLP parmi 20 cas avait un ATCD d'avortement.

**Tableau 18: comparaison de la prévalence des antécédents d'avortements :**

|                                          | Prévalence dans la série du<br>CHU de Bejaia (2016) [121] | Prévalence dans<br>notre série |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Patientes avec des ATCD<br>d'avortements | 22%                                                       | 25.7%                          |
| Patientes sans ATCD<br>d'avortements     | 78%                                                       | 74.3 %                         |

## 5. Mode de découverte :

Dans l'étude du CHU de Bejaia de 2016 [121], le mode de découverte est fortuit dans la majorité des cas (99.3%), hormis les 4 cas de thrombopénie connue (0.7%).

Le mode de découverte de la thrombopénie au cours de notre étude est aussi fortuit dans la majorité des cas (58.8%), hormis les 14 cas de thrombopénie connue.

**Tableau 19 : Comparaison du mode de découverte de la thrombopénie:**

| Série                                             | Découverte fortuite | Autres modes de découverte |
|---------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| Etude du CHU de Bejaia<br>(2016) [121]<br>Algérie | 99.3%               | 0.7%                       |
| Notre série                                       | 58.8%               | 41.2%                      |

Le mode de découverte fortuit de la thrombopénie dans notre étude est expliqué par la réalisation des bilans au cours de la grossesse : une NFS est systématiquement demandée avant l'accouchement et au 1<sup>er</sup> trimestre, ou lors d'un bilan de PE (pré-éclampsie) chez les patientes hypertendues ou bien au moment de l'hospitalisation pour une indication obstétricale ou gynécologique quelconque.

## 6. Taux de plaquettes :

L'intensité du Taux de PLQ a un intérêt majeur par rapport au pronostic et à la conduite à tenir.

Dans l'étude BOEHLEN [75], 1% des patientes avaient une thrombopénie sévère <50 G/L contre 26.5% dans notre série, 2% avaient une thrombopénie entre 50–74 G/L contre 32.3% dans notre série, 18% avaient une thrombopénie modérée entre 75–115 G/L contre 41.2% dans notre étude. Le pic de fréquence a été enregistré dans la tranche de 116–149 G/L avec un taux de 79% dans l'étude

BOEHLEN [75] et de 0% dans notre étude.

Dans l'étude du CHU de Bejaia (2016) [121], 2% des patientes avaient une thrombopénie sévère <50 G/L contre 26.5% dans notre série, 2% avaient une thrombopénie entre 50–74 G/L contre 32.3% dans notre série, 25% avaient une thrombopénie modérée entre 75–115 G/L contre 41.2% dans notre étude. Le pic de fréquence a été enregistré dans la tranche de 116–149 G/L avec un taux de 71% dans l'étude de CHU de Bejaia [121] et de 0% dans notre étude.

**Tableau 20 : Comparaison de la profondeur de la thrombopénie :**

| Type de série                  | Taux de plaquettes |           |            |             |
|--------------------------------|--------------------|-----------|------------|-------------|
|                                | <50 G/L            | 50–74 G/L | 75–115 G/L | 116–149 G/L |
| BOEHLEN [75]                   | 1%                 | 2%        | 18%        | 79%         |
| Etude du CHU Bejaia 2016 [121] | 2%                 | 2%        | 25%        | 71%         |
| Notre série                    | 26.5%              | 32.3%     | 41.2%      | 0%          |

Dans l'étude de RAWAND (2006) [96], 0% des patientes avaient une thrombopénie sévère <50 G/L contre 26.5% dans notre étude, 12% avaient une thrombopénie modérée entre 50–99 G/L contre 73.5 % dans nos résultats. La thrombopénie légère (100 à 150 G/L) était la plus fréquente avec un taux de 88% pour l'étude RAWAND [96] contre 0% pour notre étude.

Dans l'étude du CHU de Bejaia (2016) [96], 2% des patientes avaient une thrombopénie sévère <50 G/L contre 26.5% dans notre étude, 11% avaient une thrombopénie modérée entre 50–99 G/L contre 87 % dans nos résultats. La thrombopénie légère (100 à 150 G/L) était la plus fréquente avec un taux de 88% pour l'étude du CHU de Bejaia [96] contre 0% pour notre étude.

**Tableau-21 : Comparaison de la profondeur de la thrombopénie :**

| Série                           | Taux de plaquettes |           |             |
|---------------------------------|--------------------|-----------|-------------|
|                                 | <50 G/L            | 50-99 G/L | 100-150 G/L |
| RAWAND (2006) [96]              | 0%                 | 12%       | 88%         |
| Etude du CHU Bejaia(2016) [121] | 2%                 | 11%       | 87%         |
| Notre série                     | 26.5%              | 73.5%     | 0%          |

Nos résultats ne rejoignent pas du tout ceux de l'étude RAWAND ni de ceux de BOEHLEN ni de CHU de Bejaia en ce qui concerne la répartition des patientes en fonction de la profondeur de la thrombopénie. Ceci pourrait être expliqué par la sévérité de la thrombopénie de nos patientes.

## II. Diagnostic :

Une thrombopénie est découverte devant un tableau :

### - CLINIQUE :

Une symptomatologie hémorragique évocatrice d'un trouble de l'hémostase primaire de type cutanéomuqueuse :

- Hémorragie cutanée : purpura pétéchial ou ecchymotique.
- Hémorragie muqueuse : gingivorragie, épistaxis.
- Hémorragie viscérale parfois (digestives, cérébro-méningées) mettant en jeu le pronostic vital.
- Hématuries et hématomes rares.

Ou présence d'un syndrome hémorragique associé à un syndrome thrombotique : Au cours de certaines thrombopénies, le syndrome hémorragique est quasi inexistant, et ce sont les manifestations thrombotiques qui prédominent (thrombopénie induite par l'héparine, CIVD, lupus, syndrome des antiphospholipides)

OU

### - BIOLOGIQUE :

De découverte fortuite lors d'un bilan systématique de routine ou de contrôle ou lors d'un bilan préopératoire.

### 1. Clinique :

Il faut d'abord éliminer les signes de gravité :

- Purpura rapidement extensif,
- Existence d'un saignement muqueux : petites bulles hémorragiques dans la bouche (face interne des joues), hémorragies viscérales, intracrâniennes (céphalées), rétinienne (fond d'œil) sont rares (5%) mais de risque vital,

- Comorbidités associées : lésions viscérales pré existantes, pathologies associées (myélodysplasies, insuffisance rénale), traitements médicamenteux (anticoagulants, antiagrégants, AINS, aspirine),

Un interrogatoire bien mené est nécessaire, il doit préciser :

- ❖ Antécédents personnels (de thrombopénie et la période de survenue par rapport à la grossesse) et familiaux (PTI, maladie Von de Willebrand, thrombopénies héréditaires, diathèse hémorragique) doivent également être systématiquement recherchées, et doivent orienter vers → Une éventuelle thrombopénie constitutionnelle.
- ❖ Thrombopénie isolée ou associée à des signes évoquant l'atteinte des autres lignées (exemple : syndrome anémique).
- ❖ Des symptômes pouvant orienter vers  
→ Une éventuelle maladie auto-immune (photosensibilité, éruptions cutanées et muqueuses évocatrices ou encore arthralgies voire arthrites pour le lupus, antécédents thrombotiques veineux, artériels ou antécédents obstétricaux pour le syndrome des antiphospholipides).
- ❖ Notion de prise médicamenteuse (exemple : héparines), ou traitements d'introduction récente à la recherche d'une éventuelle cause médicamenteuse, mais également d'un facteur « aggravant » le risque hémorragique comme la prise d'antiagrégants ou d'anticoagulants, abus d'alcool, prise de quinine (ou boissons tonique)
- ❖ L'existence d'une altération de l'état général doit faire évoquer  
→ Une hémopathie ou une étiologie tumorale.
- ❖ Recherche d'une splénomégalie, → dans un contexte infectieux ou auto-immun associé (LED).

- ❖ État post- chirurgical ou notion de transfusion.
- ❖ Antécédent de splénectomie.
- ❖ Enfin, la recherche d'antécédents d'hépatopathie pourra orienter vers  
→Un éventuel hypersplénisme. La recherche de complications hémorragiques éventuelles lors de gestes invasifs ou de chirurgies antérieures, de même que la recherche de numérations-formules sanguines (NFS) antérieures est un élément clé afin de déterminer l'ancienneté et la rapidité d'installation de la thrombopénie.

Le purpura : est une tache hémorragique due à l'extravasation de sang dans le derme. Cette lésion élémentaire rouge est facile à reconnaître car elle ne s'efface pas à la vitropression. [78]



Figure 22 : Purpura [78].



Figure 23 : Purpura confluent et ecchymoses s'étendant des pieds au haut de la cuisse. [79]

Les ecchymoses : sont de larges nappes bleu-violacé. [78]



Figure24 : Purpura en vibices [80]

- Les vibices sont des stries linéaires, purpuriques ne s'effaçant pas à la pression, au niveau d'un pli de flexion, ou des traînées linéaires (plus rarement). [78]
- Pétéchies : éléments punctiformes et lenticulaire [78].

Quel qu'en soit le type, le purpura prédomine sur les membres inférieurs et les régions déclives et évolue volontiers par poussées. Les éléments prennent les teintes évolutives de la biligénie. Des lésions d'âge différent peuvent coexister. Elles disparaissent sans séquelle ou en laissant une dyschromie brunâtre en cas de récides multiples, ou une cicatrice blanchâtre lorsque le purpura est nécrotique.

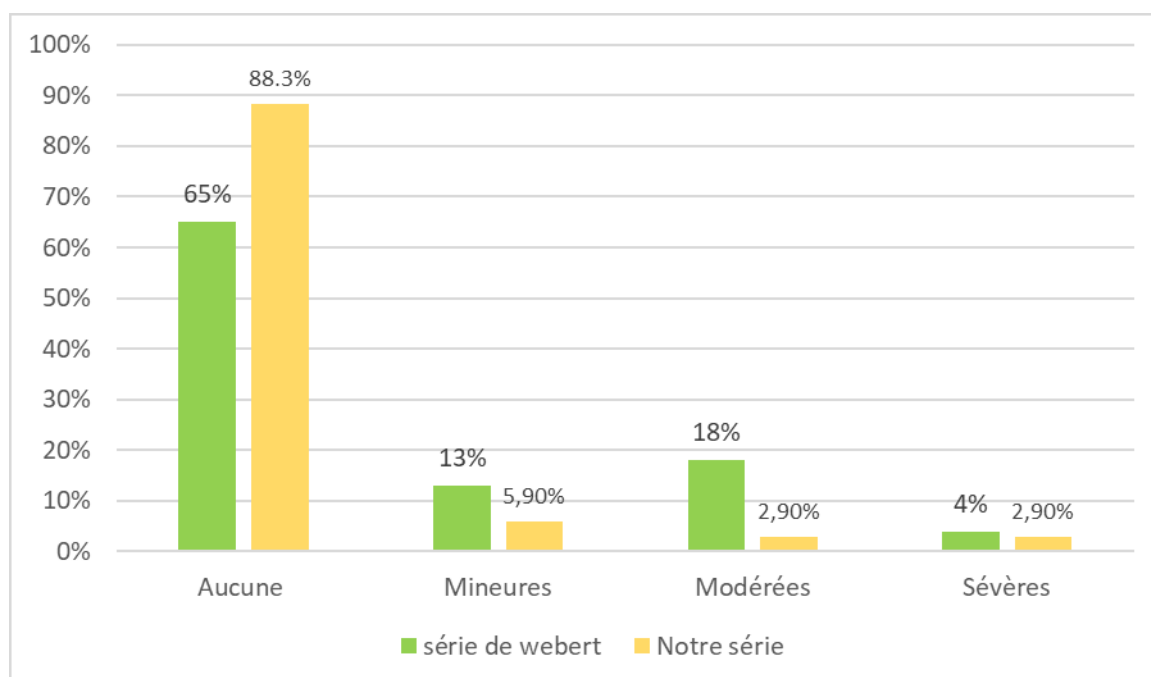
Le purpura ne doit pas être confondu avec

- les érythèmes, les angiomes ou les télangiectasies qui s'effacent à la vitropression ;

- la maladie de Kaposi : lésions violacées ou brunâtres en règle nodulaires et volontiers associées, sur les membres inférieurs, à un œdème dur.

La mortalité et la morbidité maternelle est importante si : anémie sévère, complications des transfusions sanguines, choc hémorragique, infection, et hystérectomie d'hémostase [73]

Selon une étude rétrospective publiée en 2003 par WEBERT [54] portant sur 119 grossesses, la plupart des grossesses (76 ; 65.5%) se sont déroulées sans aucune complication hémorragique, 15 femmes enceintes soit (12.9%) avaient des symptômes légers (ecchymoses et purpura), 21 des patientes avaient des symptômes modérés (épistaxis, saignement après un traumatisme, et saignement des muqueuses), et 4 patientes avaient des symptômes sévères (1 hématome, 2 hématuries, 1 saignement gastro-intestinal) (Figure 25).



**Figure 25 : Comparaison de la prévalence des signes hémorragiques :**

Dans notre étude portant sur 34 grossesses, la plupart des cas (30) soit (88.3%) étaient asymptomatiques, 2 patientes soit (5.9%) avaient des symptômes légers (ecchymoses et purpura) ; 1 patiente soit (2.9%) avait des symptômes modérés (épistaxis et gingivorragies) et 1 autre soit (2.9%) avait des symptômes sévères (rectorragies).

Nos résultats concordent en général avec ceux de la série.

## 2. Biologie

### Hémogramme :

#### - Formule numération sanguine :

##### ❖ Principe :

- Repose sur l'évaluation quantitative des trois lignées cellulaires du sang.
- Permet d'apprécier le nombre de plaquettes / L de sang totale prélevé sur un tube contenant l'EDTA. Elle se fait le plus souvent sur automate, parfois manuellement en solution hémolysante, sur cellule de Malassez et à l'aide de microscope à contraste de phase.

##### ❖ Résultats :

- Le taux de plaquettes :  $< 150 \text{ G/L} \leftrightarrow$  thrombopénie (normes : 150 – 400 G/L).
- Le volume plaquettaire moyen peut être normal, diminué ou augmenté.
- La thrombopénie peut être d'intensité variable, isolée ou associée à une anomalie des autres lignées : anémie, leucopénie, hyperleucocytose.
- Le taux d'Hb permet d'apprécier le retentissement du syndrome hémorragique.

### Frottis sanguin :

- ❖ Le frottis sanguin est repose sur l'examen microscopique d'un frottis

sanguin, après étalement d'une goutte de sang sur lame puis coloration au MGG.

❖ Le frottis sanguin permet :

- **L'étude de la morphologie plaquettaire** : Taille, coloration, dégranulation orientant vers une thrombopathie (BSS, Mey-Hegglin, plaquettes grises...).
- **Recherche d'anomalie des érythrocytes** : les schizocytes orientant vers une microangiopathie thrombotique.
- **Recherche d'anomalie des leucocytes** : blastes circulantes, signes de dysgranulopoïèse.

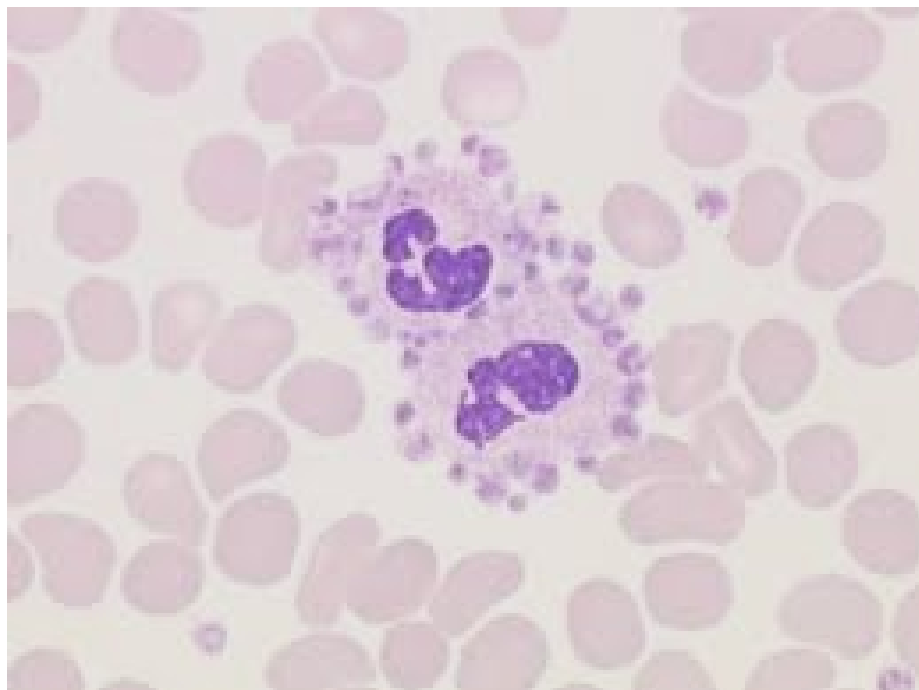
❖ Le frottis sanguin est indiqué devant toute thrombopénie constatée par la numération ce qui permettra d'éliminer une fausse thrombopénie par :

- **Agglutination in-vitro EDTA-dépendante** :

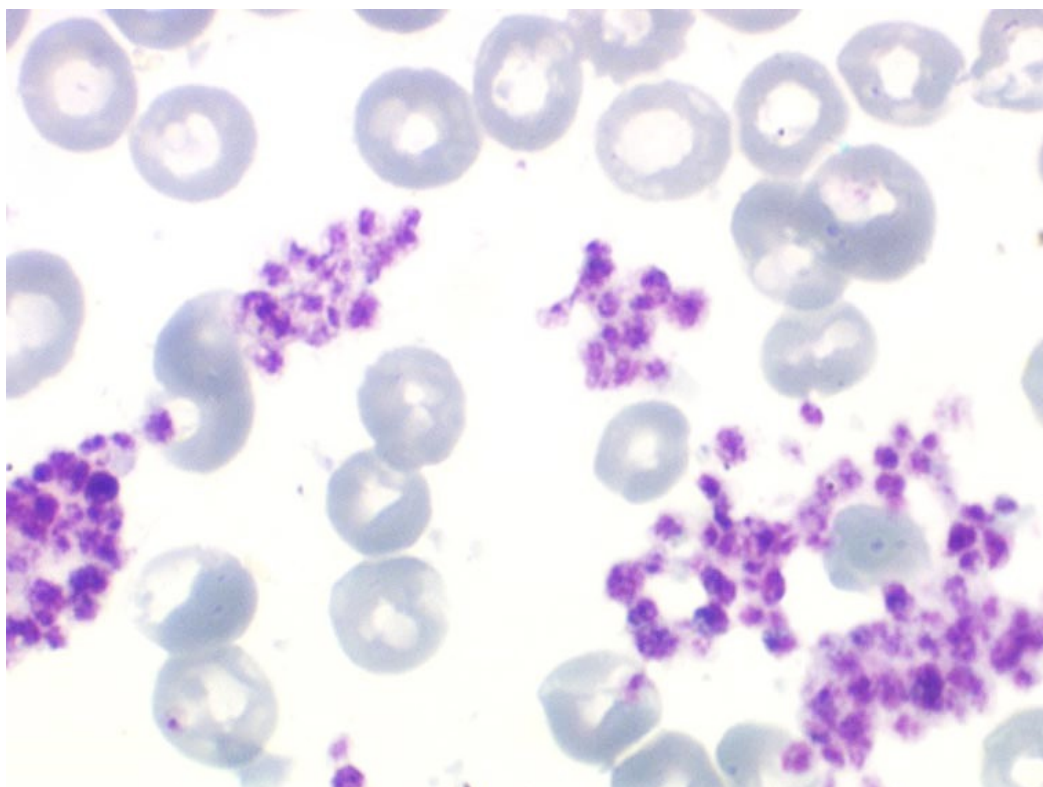
La formation d'agrégats plaquettaires est responsable d'une part d'une sous-estimation de la numération, et d'autre part, d'une surestimation du VPM.

Dans quelques cas rares l'agglutination persiste sur citrate de Na, la numération par les techniques manuelles est nécessaire.

- **Satellitisme des plaquettes :**



**Figure 26 : satellitisme des plaquettes autour des PNN [81]**



**Figure 27 : Agrégation plaquettaire EDTA-dépendante [82]**

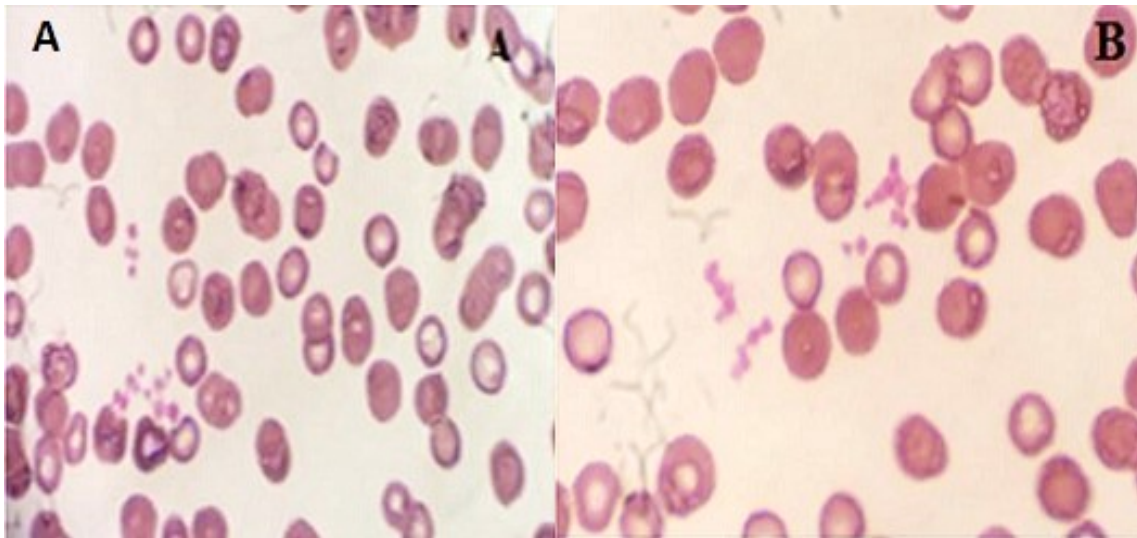


Figure 28–29 : Frottis du sang périphérique montrant des agrégats plaquettaires sur tube à EDTA (30) et sur tube citraté (31) (May– Grünwald–Giemsa [MGG] 100×) [83].

- **Présence de plaquettes géantes** : Les plaquettes de très grande taille (20 – 30  $\mu\text{m}$ ) ne sont pas reconnues comme telles par l'automate mais comptées comme des hématies ou des leucocytes.

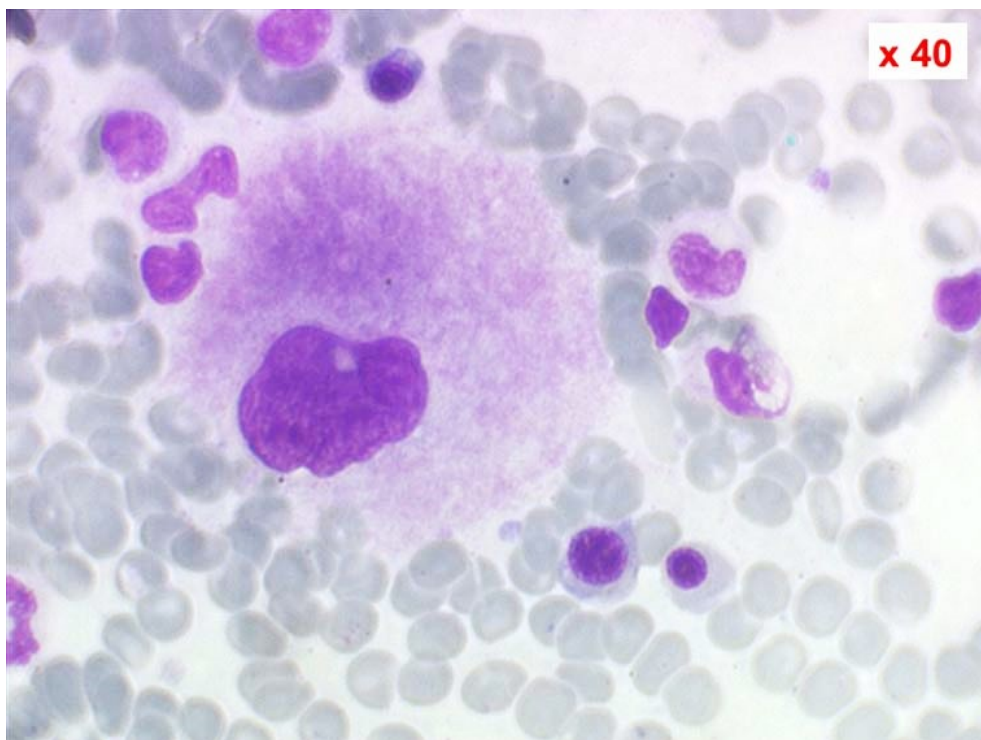


Figure30 : Plaquettes géantes en amas [84]

- **Agglutinines froides dépendante de l'EDTA** : Phénomène thermo-dépendant réversible qui se voit à température ambiante ou à + 4 °C et disparaît à 37 °C. Il faut refaire la numération après chauffage au bain marie à 37°C pendant 15 mn.
- **Alcalinisation du milieu** : L'augmentation du pH dans le tube au cours du temps entraîne la formation d'agrégats plaquettaires.
- **Coagulation partielle** : La mauvaise agitation de tube de prélèvement amorce la coagulation.

En fonction du nombre de PLQ, on devra envisager :

- **Thrombopénie < 50 G/L.**

Il existe un risque hémorragique spontané. Le conseil d'un hématologiste est nécessaire.

Eviter les injections intramusculaires, la chirurgie non indispensable, les biopsies (nécessitent des précautions particulières), les sports traumatisants.

- **Thrombopénie < 20 G/L.**

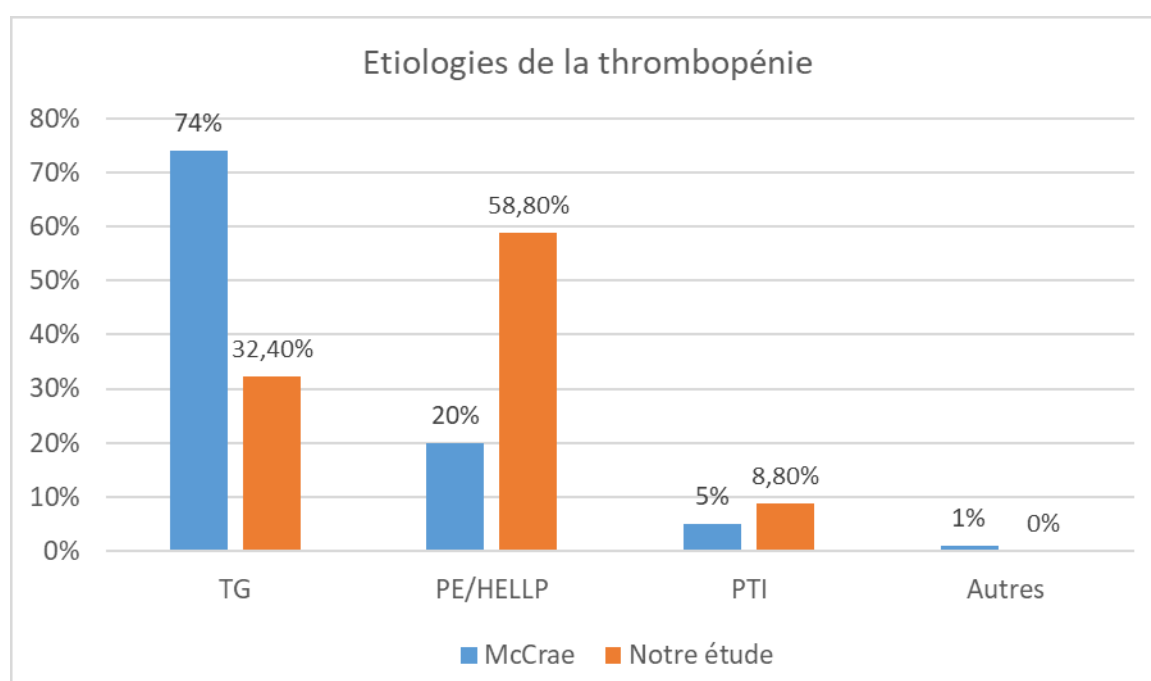
Avec ou sans syndrome hémorragique, une hospitalisation est nécessaire.

Contre-indication en plus à la chirurgie, aux ponctions lombaire, pleurale, péricardique.

### III. Etiologies

#### Les étiologies de la thrombopénie :

Dans notre étude, les syndromes obstétricaux (PE et HELLP syndrome) étaient l'étiologie la plus fréquente avec un taux de 58.8%, suivie, en second lieu, par la thrombopénie gestationnelle avec un taux de 32.4% et en dernier lieu 2 cas de PTI ont été recensés avec un taux de 8.8%.



**Figure 34 : Comparaison des étiologies de la thrombopénie entre l'étude de "McCrae" et notre étude. [1]**

Dans l'étude KOUHEN (2008) [99], les étiologies des thrombopénies chez les 43 patientes étaient dominées par la TG, ce qui ne correspond pas aux résultats de notre étude (35.4% versus 84%). En deuxième position, viennent les syndromes obstétricaux (16.2% versus 58.8%) et enfin le PTI en troisième position avec un taux de 14% contre 5.8% dans notre étude. De plus le taux obtenus dans l'étude KOUHEN est significativement plus élevé que celui décrit dans la littérature (14% versus 5%) [1] (l'étude de McCrae (2010)).

Ces résultats font des points de divergence avec les autres études.

Nos résultats sont comparés à plusieurs séries dans le tableau suivant (tableau 23).

**Tableau 23 : Comparaison des étiologies de la thrombopénie avec les autres séries**

| Etude                                       | Etiologies |                        |      |
|---------------------------------------------|------------|------------------------|------|
|                                             | TG         | Syndromes obstétricaux | PTI  |
| KOUHEN [99]<br>(2008)                       | 69.8%      | 16.2%                  | 14%  |
| RAWAND [96] (2009)<br>Iraq                  | 73.8%      | 23%                    | 4%   |
| Etude du CHU Bejaia [121] (2016)<br>Algérie | 84%        | 12%                    | 0%   |
| McCrae (2010) [1]                           | 74%        | 20%                    | 5%   |
| Notre série                                 | 35.4%      | 58.8%                  | 5.8% |

## IV. Diagnostic différentiel

### 1. Fausse thrombopénies (=thrombopénies artéfactuelles)

- Problème de prélèvement

La 1<sup>ère</sup> cause à envisager est liée au prélèvement : un prélèvement difficile entraîne une activation des plaquettes et un début de coagulation. Des agrégats plaquettaires de taille variable et en plus ou moins grand nombre se forment, parfois accompagnés de filaments de fibrine. [76]

- Agglutination des plaquettes liée à l'EDTA

La pseudothrombopénie est une agglutination artéfactuelle de plaquettes in vitro, sans aucune signification clinique, de découverte souvent fortuite [76]. Elle se produit habituellement dans le tube de prélèvement contenant de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) ou un anticoagulant non-EDTA comme le citrate, l'oxalate et l'héparine [85].

Elle est expliquée par, la fixation in vitro des auto-anticorps de type IgG sur les glycoprotéines GPII/IIIa de plaquettes activées [86]. La seule implication clinique, réside dans sa méconnaissance qui se traduit par un diagnostic erroné, des examens complémentaires inutiles et des traitements inappropriés [87].

En particulier, ce phénomène peut être confondu facilement avec une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), chez les patients présentant une thrombopénie sous traitement par l'héparine [88].

TIH est une complication d'un traitement par l'héparine, expliquée par les anticorps antifacteur plaquettaire 4 (HPF-4), conduisant à l'activation des plaquettes et l'hypercoagulabilité [89].

La conduite à tenir si et seulement si il a été observé des amas sur EDTA, est de faire un contrôle de la numération plaquettaire sur tube citraté (bleu) en plus du

tube EDTA. A noter qu'il peut exister dans moins de 10% des cas, des amas de plaquettes persistant sur tube citrate. [76]

- **Satellitisme des plaquettes autour des neutrophiles**

La cause la moins fréquente est le satellitisme des plaquettes autour des polynucléaires neutrophiles. Il entraîne le plus souvent une thrombopénie modérée et inconstante. Le phénomène est comparable à l'exemple précédent : en présence d'EDTA, les plaquettes recouvertes d'anticorps anti IIb-IIIa se fixent sur le Fc des Ig de la membrane des neutrophiles donnant un aspect de couronnes de plaquettes collées autour des neutrophiles sur le frottis sanguin. La conduite à tenir est ainsi identique au cas précédent. [76]

## **2. Thrombopénies de dilution**

- Hypersplénisme et séquestration splénique.
- transfusions massives de culots globulaires et de plasma.

## **V. Complications de la thrombopénie**

### **1. Evaluation du retentissement de la thrombopénie :**

- Entre 80 et 150 G/l la thrombopénie est qualifiée de modérée et sans thrombopathie associée, il n'y a pas de syndrome hémorragique.
  - Risque présent en dessous de 80G/L.
- entre 80 et 50 G/L : hémorragies suite à des manifestations provoquées.
  - Inférieur à 50 G/l la thrombopénie est qualifié de sévère :
- entre 20 et 50 G/L : hémorragies spontanée des muqueuses et purpura en cas de geste chirurgical
- Plaquettes < 20G/L : hémorragies graves viscérales et cérébrales.

Si un déclenchement est indispensable, la transfusion est nécessaire pour avoir les plaquettes au minimum à 50.000 au moment de l'accouchement, de la

délivrance ou de la césarienne et non pas avant le déclenchement, vu la demi-vie courte des plaquettes [90].

## **2. Complications de la thrombopénie selon l'étiologie**

### **2.1. Complications de la thrombopénie induite par l'héparine TIH (iatrogène)**

Les thrombopénies induites par l'héparine résultent du développement d'anticorps IgG spécifiques du facteur 4 plaquettaire. Plus fréquentes avec les héparines non fractionnées, elles se caractérisent par la survenue sous héparine d'une chute retardée (après le 5<sup>e</sup> jour de traitement) de la numération plaquettaire (supérieure à 50 % par rapport à une valeur préalable), associée chez un malade sur deux à des complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles.

Dans notre série il n'y avait pas de complication de ce type.

#### **▪ Thromboses veineuses et artérielles**

Il peut s'agir de thromboses veineuses profondes proximales des membres inférieurs(50%), d'embolies pulmonaires (25%), de thromboses des veines mésentériques ou portes, de la veine cave, des sinus veineux cérébraux, des membres supérieurs, surtout en cas d'implantation d'un cathéter veineux central (5% des cas) .

Une gangrène veineuse des membres avec nécrose des extrémités peut venir compliquer une thrombose veineuse.

Cette complication dramatique est le plus souvent observée au cours de TIH lorsqu'un anticoagulant oral est prescrit pour une thrombose symptomatique sans être associé à un traitement antithrombotique de substitution efficace. En effet l'anticoagulant oral induit rapidement une baisse sévère des taux de protéine C, dont la demi-vie est courte, générant un déséquilibre important de la balance hémostatique et une hypercoagulabilité relative liée aux facteurs procoagulants à la

durée de vie plus longue tel que la prothrombine [91]–[92].

Des accidents artériels ont été observés dans la plupart des territoires vasculaires : aorte abdominale et/ou branches, artères iliaques, mésentériques, rénales, cérébrales et même coronaires [93].

Il s'agit typiquement d'un thrombus blanc, riche en plaquettes et en fibrine : on parle ainsi de « syndrome du caillot blanc » lors des vérifications anatomopathologiques [91].

Dans notre série, aucune complication à type de thrombose n'a été décelée.

▪ **Nécrose bilatérale des surrénales :**

L'infarctus hémorragique uni ou bilatéral des surrénales doit être suspecté en cas de douleurs abdominales associées à un collapsus par hypovolémie avec hyponatrémie, fuite hydrosodée, effondrement des résistances vasculaires systémiques et mauvaise réponse au traitement adrénergique. Cette complication est aussi décrite au cours du syndrome malin des antiphospholipides et de la CIVD [94].

Dans notre série, aucune patiente n'a eu cette complication.

## **2.2. Complications de la thrombopénie gestationnelle et du PTI maternel**

- **Fausses couches** spontanées(FCS) soit précoces (<9 SA) ou tardives (9<sup>ème</sup> à la 20<sup>ème</sup> SA).

Dans notre série, 3 patientes avaient une PTI, 2 parmi eux avaient eu des fausses couches lors des grossesses précédentes : une avait un antécédent de 4 fausses couches suite à une PTI connue et une autre avait un antécédent de 2 fausses couches(FC) et d'une splénectomie.

On avait 11 cas de TG, 6 parmi eux ont eu des FC : 4 ont eu une seule FC, 1 a fait 3 FC et une autre avait eu 2FC.

- **Mort fœtale in utero (MFIU)** 1 patiente qui avait une TG avait un antécédent de MFIU.
- **Diabète gestationnel** : a été défini par l'ADA (American Diabetes Association) et par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme tout degré d'intolérance glucidique ayant débuté ou ayant été mis en évidence pour la première fois durant la grossesse<sup>132</sup>, indépendamment du traitement nécessaire ou de l'évolution en post partum.

4 patientes qui ont eu une TG avaient un diabète gestationnel.

- **Prématurité <34 SA**

Aucune de nos patientes n'ont eu une prématurité de leurs nouveau-nés.

- **PTI néo-natal [95].**

La thrombopénie néonatale présente un nadir vers J3-J5, avant de régresser en quelques jours à semaines en post-partum. L'incidence de la thrombopénie néonatale considérée comme potentiellement sévère (définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 50 G/L) est voisine de 10 % des cas, sans complication hémorragique significative [133] [96] [131].

Les deux facteurs associés à la survenue de thrombopénie néonatale les plus souvent rapportés dans la littérature sont l'antécédent de thrombopénie néonatale dans la fratrie et l'antécédent de splénectomie maternelle [133], [96] [131] [135]. Dans une étude prospective française, la très grande majorité des thrombopénies néonatales survenaient lorsque la mère avait un antécédent de splénectomie et des plaquettes inférieures à 50 G/L ; à l'inverse, aucune thrombopénie néonatale n'était observée chez les nouveau-nés de patientes non splénectomisées ayant un chiffre de plaquettes supérieur à 50 G/L [136].

Dans notre série, on n'avait pas trouvé dans les dossiers, le taux des PLQ des nouveau-nés.

### **2.3. Complications de la prééclampsie et du HELLP Syndrome**

#### **▪ Complications maternelles**

- Risque d'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë et d'œdème pulmonaire surtout en post-partum.
- Hématome rétro placentaire.
- Eclampsie.
- L'hématome sous capsulaire du foie : qui est une complication relativement spécifique du HELLP syndrome. Il se traduit cliniquement par des douleurs de l'hypochondre droit et peut entraîner un choc hypovolémique par rupture hépatique nécessitant une laparotomie en urgence [100]. C'est une complication la plus spécifique du HELLP syndrome, elle est rarement décrite dans la littérature touchant surtout la multipare et la primipare âgée, elle survient dans 60 % des cas au troisième trimestre.

Dans notre étude, nous avons colligé un seul cas d'HSCF.

- **CIVD** : La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis caractérisé par l'activation systémique des mécanismes de coagulation avec des dépôts multiples de fibrine provoquant un état d'hypercoagulabilité, des phénomènes hémorragiques et des défaillances d'organes. La CIVD est présente au cours du HELLP dans 15 à 21% des cas [101]. Dans notre étude, la CIVD a compliqué 0% des cas. Pour certains auteurs la CIVD serait le mécanisme initiateur du HELLP syndrome et son absence ne serait due qu'à une insuffisance de sensibilité des tests de l'hémostase alors que pour d'autres elle serait secondaire au HELLP

syndrome. Ils suggèrent l'existence de formes infra cliniques ou incomplètes de CIVD chez toutes les patientes présentant un HELLP syndrome [101].

Le HELLP syndrome est fréquemment associé à la CIVD, cette dernière constituant un facteur de mauvais pronostic impliquant l'arrêt de la grossesse. [102]

Le stade ultime est la CIVD hémorragique qui peut compliquer un HRP et ou une éclampsie. Caractérisé par l'effondrement des facteurs de coagulation, du fibrinogène, des plaquettes, l'apparition des complexes solubles, l'élévation des complexes thrombine–antithrombine, plasmine antiplasmine, des PDF et D–dimères.

- Le risque de **décès maternel** est compris entre 1 et 1,5%. Le taux de décès augmente lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50000/mm<sup>3</sup> et l'on retrouve des facteurs associés avec accident vasculaire cérébral hémorragique (45%), une défaillance hémodynamique (40%), une CIVD (39%), une détresse respiratoire aigüe (28%), un sepsis (23%), une hémorragie hépatique (20%) et une encéphalopathie hypoxique (16%) [103]–[104].

Dans notre série, aucune femme n'est décédée (0%), mais 2 patientes étaient hospitalisées en réanimation mère–enfant.

Parmi 183 cas de HELLP Sd, Haddad et all [104] on ne retrouvait pas la thrombopénie inférieure à 50000/mm<sup>3</sup> comme critère indépendant de morbidité maternelle (éclampsie et HRP) mais celle-ci était associée à la survenue d'une CIVD.

Dans la série de SIBAI [103], une étude a été faite sur 437 femmes atteintes du HELLP syndrome, elle étudiait l'incidence des complications maternelles au cours de la grossesse, 60% des cas ont accouché par césarienne, 10% ont eu une éclampsie, 5% avaient une insuffisance rénale et 5% avaient un hématome retro–placentaire.

Dans notre série, 6 patientes avaient une insuffisance rénale aiguë (30%), 2 avaient une crise d'éclampsie (10%), une avait un hématome sous capsulaire du foie et une avait un hématome retro-placentaire (5%) et une avait un placenta prævia.

Les 12 patientes parmi les 20 qui avaient le HELLP Sd ont accouché par voie haute (césarienne) soit 60% des cas de HELLP.

**Tableau 24 : prévalence des complications :**

| Complications              | Série SIBAI (1993) [103] | Notre série |
|----------------------------|--------------------------|-------------|
| Eclampsie                  | 6%                       | 10%         |
| Insuffisance rénale        | 30%                      | 5%          |
| Césarienne                 | 63%                      | 60%         |
| Hématome retro-placentaire | 10%                      | 5%          |

Nos résultats concordent avec ceux de la série de SIBAI [103] en ce qui concerne l'éclampsie et l'accouchement par césarienne, mais les résultats diffèrent concernant la survenue d'insuffisance rénale et de l'hématome retro-placentaire.

▪ **Complications périnatales**

- Le **retard de croissance intra-utérin** est compris entre 20 et 30%. Aucun cas de RCIU n'a été retenu dans notre série.
- La **mortalité périnatale** est comprise entre 7 et 20% [104] soit en moyenne 13.5%.

Dans notre série, 3 nouveaux-nés avaient une détresse respiratoire d'où leur hospitalisation en service de néonatalogie, 1 cas a été retrouvé de mort à j+1 soit (5%) et un cas de mort fœtale in utero (5%), (soit 10% de mortalité périnatale) et un cas de souffrance fœtale aiguë.

Dans la série de HADDAD [104], la mortalité périnatale était d'environ 13.5% des cas de HELLP Sd.

**Tableau 25 : prévalence des complications périnatales : %**

| Complications périnatales | Série HADDAD [104] | Notre série |
|---------------------------|--------------------|-------------|
| Mortalité périnatale      | 13.5%              | 10%         |

En comparant les 2 séries en ce qui concerne la mortalité périnatale, notre série a retrouvé 10% et la série de HADDAD a retrouvé en moyenne 13.5% ce qui concorde avec nos résultats.

#### **2.4. Complications de la stéatose hépatique aigue gravidique**

- Risque d'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire.
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance rénale aigue.
- Hypoglycémie.
- Hémorragies génitales en post-partum [126].

Dans notre série aucune patiente n'avait cette étiologie.

#### **2.5. Complications fœtales lors des thrombopénies maternelles [105]**

Parmi les étiologies de thrombopénie maternelles, deux peuvent s'accompagner d'une thrombopénie fœtale et donc d'un possible risque hémorragique :

- Le PTI : thrombopénie fœtale < 50000/mm<sup>3</sup> dans 9 à 15% et < 20000/mm<sup>3</sup> dans 5% des cas.
- Le HELLP syndrome: thrombopénie fœtale possible dans 15 à 38% des cas.

##### **a. Concernant le PTI**

- Aucune corrélation entre le taux de plaquettes maternelle et celui du fœtus, entre le taux d'anticorps anti-plaquettes (dont le dosage est inutile) et le taux de plaquettes fœtales.

- Aucune corrélation entre la réponse maternelle au traitement de sa thrombopénie et le taux de plaquettes fœtales.
- Aucune corrélation entre l'ancienneté du PTI et le taux de plaquettes fœtales.
- Pas de corrélation évidente entre le taux de plaquettes du nouveau-né et les accidents hémorragiques observés chez lui.
- Seule la naissance d'un précédent enfant thrombopénique dans le même contexte peut donner une indication sur un risque accru de thrombopénie néonatale à la grossesse suivante.
- Moins de 1% d'hémorragies graves (essentiellement intracrâniennes), survenant surtout en post-natal. Il n'a jamais pu être démontré une prévention des hémorragies graves du nouveau-né dans ce contexte par une naissance par césarienne.

Le PTI maternel s'accompagne d'un risque spécifique de thrombopénie lié au passage transplacentaire des anticorps antiplaquettes maternels d'isotype IgG. Malgré la possibilité de thrombopénie in utero, le risque d'hémorragie anténatale est exceptionnel [96]. La ponction de sang fœtal, qui avait été proposée il y a une vingtaine d'années est désormais abandonnée, car elle comporte un risque de complications démesuré par rapport à l'intérêt théorique du diagnostic prénatal de thrombopénie [134]. En revanche, un suivi échographique est conseillé par principe.

En conséquence:

Pas d'indication de césarienne en cas de PTI maternel dans le but d'éviter une hémorragie fœtale ou néonatale [105].

**b. Concernant le HELLP syndrome**

- Le risque de thrombopénie fœtale existe, généralement moins sévère qu'après PTI.
- Le problème de la voie d'accouchement ne se pose que rarement, la césarienne étant nettement prédominante pour éviter une détérioration de l'état maternel.
- Les complications néonatales du HELLP sont principalement imputables à la prématurité et à l'hypotrophie, non exceptionnelle dans ce contexte.

**c. Concernant la thrombopénie gestationnelle**

- Il n'y a pas de risque de thrombopénie fœtale en cas de thrombopénie gestationnelle.
- Des risques de thrombopénie ou de lupus néonatal existent en cas de syndrome d'Evans (thrombopénies lupiques), ainsi que des risques thrombotiques néonataux en cas de SAPL. [95]

## **VI. Traitement :**

### **1. Conduite à tenir en cas de thrombopénie avant et après l'accouchement chez la mère et l'enfant**

#### **- Avant l'accouchement**

Le seuil de plaquettes souhaité pour que l'accouchement se fasse sans majoration du risque hémorragique est de  $50 \times 10^9$ .

Selon les dernières recommandations de la Société française d'anesthésie réanimation éditées en 2006, ce seuil sera porté à  $75 \times 10^9/L$  si la patiente souhaite bénéficier d'une rachianesthésie.

Une collaboration étroite entre l'équipe obstétricale et l'équipe médicale en charge de la patiente pour décider de la date de mise en route d'un traitement visant à faire remonter le chiffre de plaquettes pour atteindre ces seuils avant l'accouchement est indispensable.

On proposera en première intention un traitement par la prednisone à la dose de 1 mg/kg par jour dix à 15 jours avant la date prévisible de l'accouchement. En l'absence de réponse ou d'emblée si la patiente est connue comme étant résistante à la corticothérapie, une cure d'Ig IV à la dose de 1 g/kg sera administrée dans 72 heures avant l'accouchement. Il est parfois nécessaire de refaire une seconde perfusion de 1 g/kg d'Ig IV à la 48e heure si la première perfusion s'est avérée inefficace.

#### **- L'accouchement :**

Comme pour toutes les grossesses, le mode d'accouchement optimal doit être déterminé par une indication obstétricale.

Du point de vue hématologique, l'accouchement par voie vaginale est préférable en raison du risque moins associé à un risque de saignement post-partum.

Une thrombocytopénie néonatale n'est pas attendue en GT (thrombopénie gestationnelle).

Dans la majorité des cas de PTI maternelle, la numération plaquettaire néonatale sera également normale.

Néanmoins, l'accouchement vaginal assisté est idéalement évité pour minimiser le risque potentiel de saignement fœtal.

La mesure directe du nombre des plaquettes fœtales n'est pas conseillée, car les résultats peuvent être inexacts et que des prélèvements invasifs de sang fœtal peuvent provoquer des saignements. Quand l'accouchement par forceps est préféré à l'accouchement assisté par aspiration pour réduire le risque d'hémorragie intracrânienne en néonatalogie [162].

### **Anesthésie péridurale**

Il n'existe aucune donnée clinique randomisée définissant la numération plaquettaire cible idéale pour une anesthésie épidurale sans danger. Une analyse de Cochrane récente n'a pas permis d'identifier une étude comparant différents seuils de numération plaquettaire avant les procédures épidurales [163].

Les auteurs n'ont identifié que deux études de cohorte rétrospectives.

Les données de ces études étaient insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions quant à un seuil plaquettaire approprié ou à savoir si une transfusion de plaquettes pouvait être bénéfique pour les patients thrombocytopéniques subissant une procédure épidurale. En l'absence de données, les directives locales définissent fréquemment la gestion de l'anesthésie peripartum et doivent reposer sur une

consultation multidisciplinaire.

Une cible arbitraire d'un nombre de plaquettes de 80 000 /  $\mu$ L est souvent appliquée, plusieurs études rétrospectives ne montrant aucune complication associée à une anesthésie régionale chez les parturientes avec un nombre de plaquettes <100 000 /  $\mu$ L [146], [147], [148].

Le risque global d'hématome épidural après une anesthésie épidurale est très faible: estimé à environ 1 personne sur 150 000 dans la population générale [167], il serait de 0,2 à 3,7 sur 100 000 dans les cas d'obstétrique. [168]

Malgré ces chiffres, dans une enquête auprès d'anesthésiologistes aux États-Unis, seuls 66% des praticiens universitaires et 55% des praticiens du secteur privé ont répondu qu'ils placeraient un cathéter épidural dans une parturiente dont le nombre de plaquettes serait compris entre 80 000 et 100 000 /  $\mu$ L. [169]

Alors qu'un patient atteint de TG n'aura généralement pas besoin d'un traitement actif pour atteindre le nombre de plaquettes souhaité, un traitement actif peut être nécessaire chez une femme dont le nombre de plaquettes est inférieur à 80 000 /  $\mu$ L ou dont le nombre diminue progressivement.

La détermination de la stratégie de traitement optimale dépend de l'étiologie de la thrombocytopénie, mais comme indiqué précédemment, le diagnostic spécifique peut rester difficile à confirmer [119].

L'existence d'un PTI n'est pas en soi une indication à la réalisation systématique d'une césarienne et l'accouchement aura lieu par voie basse, sauf en cas de contre-indication obstétricale (Recommandations nationales Protocole national de soins). L'utilisation de manœuvres instrumentales (forceps, ventouse, spatule) devra cependant être évitée.

En cas de PTI sévère réfractaire résistant aux traitements précités, l'indication

éventuelle d'une césarienne ou d'un accouchement par voie basse sera discutée au cas par cas par l'obstétricien. Une patiente multipare ayant eu plusieurs accouchements sans problèmes obstétricaux peut par exemple accoucher par voie basse, même en cas de thrombopénie profonde.

Si les mesures thérapeutiques précédentes n'ont pas permis d'obtenir un chiffre de plaquettes supérieur à  $50 \times 10^9/L$ , une transfusion de plaquettes peut être discutée au moment de l'accouchement et est à renouveler toutes les huit heures pendant la période du post-partum si la thrombopénie est profonde et qu'il existe des complications hémorragiques.

Pour l'enfant, la probabilité d'avoir une thrombopénie néonatale ( $< 100 \times 10^9/L$ ) est d'environ 10 à 20 % mais même en cas de thrombopénie profonde, le risque d'hémorragie grave est très faible (probablement  $< 1\%$ ).

Les facteurs prédictifs de thrombopénie néonatale sont : des antécédents de thrombopénie néonatale lors de précédents grossesses, le statut splénectomisé de la mère avec un risque majoré si celle-ci est en échec de la splénectomie. Les procédures qui visaient à rechercher une thrombopénie fœtale avant l'accouchement (ponction du cordon in utero) ou en début de travail (ponction du scalp) ont été abandonnées.

Le mode d'accouchement le plus fréquent pour les études KOUHEN [99], et de WEBERT [54] est la voie basse avec des taux respectifs de 81% et de 82%.

Dans notre série, 52.9% des patientes ont aussi accouché par voie basse. Nous avons noté une fréquence élevée des césariennes pratiquées par rapport aux deux autres études. Ceci pourrait s'expliquer par la prédominance du syndrome de HELLP comme étiologie principale de thrombopénie dans notre série et donc de taux élevé de césarienne. Entre autres, la voie d'accouchement dépend de la gravité

de la thrombopénie et du taux de césariennes programmées.

**Tableau 22: Mode d'accouchement.**

| Série       | Voie basse | Voie haute |
|-------------|------------|------------|
| KOUHEN [99] | 81.30%     | 18.6%      |
| WEBERT [54] | 82%        | 18%        |
| Notre série | 52.9%      | 47%        |

### **Après l'accouchement**

Pour la mère, l'existence d'un PTI ne protège pas de la survenue d'événements thrombotiques et les mesures générales de prévention (bas de contention, lever précoce) ne devront pas être négligées. Les corticoïdes seront arrêtés en post-partum si les plaquettes sont supérieures à  $30 \times 10^9/L$ . L'allaitement est autorisé.

## **2. Traitement de la thrombopénie pour chaque étiologie :**

### **2.1. Thrombopénie gestationnelle**

En cas de thrombopénie gestationnelle, le risque hémorragique est pratiquement nul.

L'abstention thérapeutique est recommandée avec une surveillance régulière de la cinétique plaquettaire en vue de dépister une aggravation de la thrombopénie [56]–[106].

Le diagnostic de certitude est fait en post-partum par la **normalisation** du taux de plaquette [56].

Il n'est pas nécessaire d'effectuer une numération plaquettaire chez le nouveau-né, la TG ne s'accompagne jamais de thrombopénie néonatale [107].

Dans l'étude KOUHEN (2009) [99] Maroc, les 30 femmes qui avaient une thrombopénie gestationnelle, l'abstention thérapeutique était suffisante.

Dans l'étude de CHU de Bejaia (2016) [121] Algérie, l'abstention thérapeutique

était suffisante aussi chez les 486 patientes qui avaient la thrombopénie gestationnelle.

Dans notre série, 11 patientes avaient une thrombopénie gestationnelle, 4 parmi eux avaient reçu un bolus de corticoïdes (Bétaméthasone 20mg/24h IV) parce qu'elles avaient une thrombopénie sévère, (le Taux de PLQ des 2 cas est <50 2 ENTRE 50 ET 80G/L)et les 7 restantes l'abstention thérapeutique était suffisante (63%).

Nos résultats ne concordaient pas avec ceux des autres séries en raison de la sévérité de la thrombopénie dans notre série. La comparaison des traitements est rapportée dans le tableau suivant.

**Tableau-26: le traitement de la thrombopénie gestationnelle**

| Série                                    | Abstention thérapeutique | Corticoides |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------|
| KOUHEN (2009) [99] Maroc                 | 100%                     | 0%          |
| Etude de CHU Bejaia (2016) [121] Algérie | 100%                     | 0%          |
| Notre série                              | 63%                      | 34%         |

## 2.2. La prééclampsie et le HELLP syndrome

Le traitement médical doit répondre à un double objectif :

- Corriger progressivement les désordres tensionnels.
- Prévenir les complications maternelles.

Le traitement de la prééclampsie et du HELLP syndrome est avant tout obstétrical par 'extraction fœtale, associé aux mesures de réanimation visant à stabiliser l'état maternel [108]–[109]–[55]–[23].

L'extraction fœtale d'urgence est indiquée quel que soit le terme en présence **des signes de gravité suivants :**

- Hypertension artérielle non contrôlée ;
- Eclampsie ;
- OAP ;
- CIVD ;
- Thrombopénie inférieure à 50 G/L ;
- Défaillance multi-viscérale ;
- Hématome rétro-placentaire ou sous capsulaire ;
- SFA : décélérations répétées du RCF ;
- RCIU : extraction au-delà de 32SA après corticothérapie ;
- Diastole ombilicale inversée au Doppler : extraction au-delà de 32SA après corticothérapie ;

L'arrêt de la grossesse doit être réalisé après 48h de corticothérapie pour maturation fœtale pour les raisons suivantes :

- Insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie < 100ml/4h.
- prodromes d'une éclampsie (céphalées, troubles visuels)
- Douleur épigastrique persistante.
- HELLP Sd évolutif.

Le traitement médical du HELLP syndrome Comportant quatre volets principaux :

- a. Un traitement antihypertenseur [137] [138] [139] [140] [141] [142] [143] [144]

Le traitement antihypertenseur est nécessaire en cas d'hypertension artérielle sévère (pression systolique supérieure ou égale à 160mmhg et /ou une pression diastolique supérieure ou égale à 110mmhg) de manière à prévenir les risques

potentiels des à-coups hypertensifs (insuffisance cardiaque congestive, encéphalopathie hypertensive, AVC, HRP).

Les vasodilatateurs périphériques sont utilisés préférentiellement : inhibiteurs calciques type Nicardipine ; ou alpha bloquant type Labétalol ; et en cas d'échec, il est préférable d'utiliser la Clonidine ou le Nepressol. Il faut toujours commencer par la monothérapie et la voie veineuse est privilégiée en présence de chiffres tensionnels instable

#### **Antihypertenseurs d'action centrale :**

- a. La Methyldopa
- b. La Clonidine

#### **Les inhibiteurs calciques :**

- Nicardipine : Le débit de la Nicardipine à la seringue autopulseuse est de 1 à 6 mg /H ; son association avec le sulfate de magnésium est contre indiquée.
- Nifedipine

#### **Les bêtabloqueurs :**

- Le Labétalol

#### **Les vasodilatateurs :**

- Dihydralazine
- Urapidil

Dans l'étude du CHU de FES en 2008 [132], la bithérapie (à base d'inhibiteur calcique (Nicardipine) associé aux antihypertenseurs centraux (Alpha-méthyl dopa)) est donnée chez 55,8% des patientes, et les autres femmes ont reçu une monothérapie à base d'inhibiteur calcique (Nicardipine) soit 16,3% des cas et à base d'alpha méthyl dopa dans 23,25% des cas soit 39.55% en total des patientes qui ont

reçu une monothérapie.

Dans notre série, la monothérapie à base d'alpha-méthyl-dopa était administrée chez 7 femmes soit 35% des cas et à base d'inhibiteur calcique chez une patiente soit 5% des cas, soit 40% en total qui ont reçu une monothérapie; quant à la bithérapie, elle est donnée chez 12 patientes soit 60% des cas. Nos résultats concordent en général avec ceux de l'étude du CHU de FES de 2008.

**Tableau 27 : Comparaison du traitement antihypertenseur entre les 2 séries :**

| Type de traitement               | Monothérapie | Bithérapie |
|----------------------------------|--------------|------------|
| Etude du CHU de FES (2008) [132] | 55,8%        | 39.55%     |
| Notre série                      | 60%          | 40%        |

**b. le traitement anticonvulsivant par sulfate de magnésium.**

Le sulfate de magnésium (SM) est le meilleur traitement préventif et curatif de l'éclampsie. La dose de charge doit être de 4 à 6 g sur 20min suivie d'une dose d'entretien de 2 g/h ; [127] [128] [129]. Cette dose doit être revue à la baisse si un traitement hypotenseur à base d'inhibiteurs calciques est de mise. [128]

Dans l'étude du CHU de FES de 2008 [132], aucune patiente n'a reçu du sulfate de magnésium, par contre dans notre série, il a été administré chez 6 patientes, soit 30% des cas de HELLP Sd.

**Tableau 28 : Comparaison de l'administration anticonvulsivant entre les 2 séries :**

| Traitement anticonvulsivant     | Sulfate de magnésium |
|---------------------------------|----------------------|
| Etude du CHU de FES(2008) [132] | 0%                   |
| Notre série                     | 30%                  |

On note une discordance entre nos résultats et ceux de l'étude du CHU de FES.

**c. la transfusion de produits sanguins. [137] [145] [146]**

Elle n'est indiquée qu'en cas de syndrome hémorragique significatif et de thrombopénie sévère inférieure à 50000 /mm<sup>3</sup> en cas de césarienne et inférieure à 30000/mm<sup>3</sup> en cas d'accouchement par voie basse. Toute transfusion à répétition est illusoire en raison du processus de consommation plaquettaire, voire dangereuse vu le risque thrombotique. Les concentrés plaquettaires sont administrés au moment de l'accouchement, en général une césarienne sous anesthésie générale, de manière à réduire le risque hémorragique opératoire. La transfusion plaquettaire se fait à la posologie de 1 culot plaquettaire pour 10 Kg de poids. La transfusion de culots globulaires est indiquée en cas d'anémie grave liée à l'hémolyse ou l'hémorragie. L'objectif thérapeutique est un taux d'hémoglobine égal à 10 g/dl.

Dans l'étude du CHU de FES de 2008 [132], la transfusion de produits sanguins labiles était nécessaire chez 33,3% des patientes à base de culots globulaires 29,3%, culots plaquettaires 19,5% et les PFC 12,2% des cas, soit

Dans notre série, 3 patientes parmi les 20 femmes qui avaient un HELLP syndrome ont bénéficié de transfusion de produits sanguins soit 15% des cas de HELLP Sd.

**Tableau 29 : Comparaison des patientes transfusées entre les 2 séries :**

| Traitement                      | Transfusion de produits sanguins labiles |
|---------------------------------|------------------------------------------|
| Etude du CHU de FES(2008) [132] | 33.3%                                    |
| Notre série                     | 15%                                      |

**d. la corticothérapie à visée maternelle et fœtale.**

La corticothérapie est principalement indiquée pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale (extraction fœtale ne peut être retardée que pour l'administration d'une cure de corticothérapie).

L'utilisation des corticoïdes permettraient de réduire la réponse inflammatoire présente au cours du HELLP syndrome et de diminuer le risque de syndrome de détresse respiratoire aigüe dans la prééclampsie sévère [108] [109]. Ils pourraient également améliorer la thrombopénie maternelle par l'augmentation de la production des plaquettes et la diminution de leurs consommations.

Il n'existe pas de consensus concernant la prescription des corticoïdes, cependant l'utilisation de hautes doses de Dexaméthasone (20 mg IV sur 12 h en 2 injections puis 12 mg en 2 injections sur 24 h) auraient une efficacité plus importante en termes de bénéfices maternel et fœtal que les doses utilisées habituellement pour la maturation pulmonaire fœtale (12 mg IM en 2 fois à intervalle de 24 h) [110].

Dans l'étude du CHU de FES [132], la corticothérapie anténatale est administrée dans 17% des cas (Bétaméthasone 12 mg / 12h pendant 24 H).

Dans notre série, 3 patientes ont reçu la corticothérapie soit 15% des cas ce qui concorde avec l'étude du CHU de FES.

**Tableau 30 : Comparaison de l'administration de la corticothérapie entre les 2**

**séries :**

| Traitement                       | Corticothérapie anténatale |
|----------------------------------|----------------------------|
| Etude du CHU de FES (2008) [132] | 17%                        |
| Notre série                      | 15%                        |

### **2.3. Stéatose hépatique aigue gravidique**

L'évacuation utérine précoce a permis d'améliorer le pronostic de la SHAG. En effet, selon des études plus ou moins récentes [111] [112], le taux de mortalité fœtale et maternelle serait passé de 75% avant les années 1970 à 10% actuellement. La transfusion de plaquettes et de plasma frais congelé peut être utile pour la

correction des troubles de l'hémostase, notamment avant l'accouchement. La corticothérapie est inefficace dans la SHAG [41].

Dans notre série aucun cas de SHAG n'a été décelé.

#### **2.4. Le purpura thrombopénique immunologique :**

Les indications pour débiter un traitement sont en général :

- l'existence d'un syndrome hémorragique,
- un taux de plaquettes  $< 20 \text{ G/L}$  (certains auteurs retiennent une limite de 30 à 50 G/L)
- et la nécessité d'effectuer un geste invasif [113].

Les nouvelles recommandations de traitement sont identiques à celles de la population en général au cours des **deux premiers trimestres** [153] (manifestations hémorragiques [152]; nombre de plaquettes  $< 30 \times 10^9 / \text{L}$  en l'absence de saignement) [154].

Au cours du **troisième trimestre**, le traitement est administré si le nombre de plaquettes est inférieur à  $50 \times 10^9 / \text{L}$ , car il convient à l'accouchement par voie vaginale et à la césarienne [155].

❖ **La corticothérapie** est le traitement de première intention, elle est débutée à dose initiale de 1 mg/kg/j.

Deux tiers des patientes répondent à la corticothérapie dans les 3 semaines qui suivent le début du traitement [54].

Les glucocorticoïdes sont le traitement de première intention en l'absence de signes hémorragiques qui engagent le pronostic vital; leurs effets se manifestent au bout de 2 à 7 jours et sont considérés comme efficaces et sans danger. [155] [156]

Les corticostéroïdes sont mieux évités au cours du premier trimestre, car son utilisation pendant l'embryogenèse a été associée à un risque accru

pour la fente palatine orofaciale. [160]

Plus tard dans la grossesse, l'utilisation de corticostéroïdes par la mère peut aggraver la grossesse diabète ou hypertension [36].

En tant que tel, l'utilisation des corticostéroïdes doit être retardée aussi longtemps que cliniquement réalisable. Une fois que les corticostéroïdes ont commencé, ils sont généralement poursuivis jusqu'au post-partum pour assurer une réponse plaquettaire soutenue pendant le travail et l'accouchement. La dose optimale de corticostéroïdes n'a pas été déterminée, et la dose initiale dépendra du degré de thrombocytopénie. Comme [160]

La posologie des corticoïdes est rapidement abaissée à la dose minimale efficace pour éviter leurs effets indésirables au cours de la grossesse, à savoir une hypertension artérielle gravidique et un diabète gestationnel [54].

- ❖ Les immunoglobulines (Ig) : Les Ig par voie intraveineuse peuvent être indiquées en association avec les corticoïdes en présence d'un syndrome hémorragique grave ou d'une thrombopénie sévère  $< 20 \text{ G/L}$  [114].

La posologie est de 1 g/kg en une perfusion, à répéter à 72 heures ou 2 jours consécutifs en cas d'hémorragie grave.

C'est une autre option de première intention, l'Ig IV, elle ne devrait être envisagée qu'en l'absence de réponse aux glucocorticoïdes [157], [158]. Ce dernier est sans danger pour le fœtus mais présente des effets secondaires maternels et des coûts élevés [158], [153].

Les traitements de seconde intention incluent l'Azathioprine et la cyclosporine A, sans effets tératogènes, mais avec début d'action retardé et faible taux de réponse [152], [153].

- ❖ **Les immunosuppresseurs** : Les traitements de seconde intention incluent l'Azathioprine et la cyclosporine A, sans effets tératogènes, mais avec début d'action retardé et faible taux de réponse [152], [153].

L'utilisation des immunosuppresseurs : est limitée, du fait de leurs toxicités et de leurs effets tératogène. Des succès thérapeutiques ont toutefois été rapportés sans conséquence fœtale avec la vincristine sous forme de cas clinique.

Parmi les immunosuppresseurs, l'Azathioprine (Imurel) peut être une option raisonnable dans ce cadre. L'expérience du Rituximab au cours de la grossesse est très limitée, rapportée à ce jour uniquement dans quelques cas d'anémie hémolytique auto-immune, de PTT et de lymphomes. Aucune malformation fœtale n'a été rapportée mais une déplétion lymphocytaire B profonde transitoire secondaire au passage transplacentaire des anticorps anti-CD20 peut être observée chez le nouveau-né [115].

Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, peut également être envisagé en cas de résistance aux traitements de première ligne. Il a un taux de réponse de 63% qui dure au maximum 48 mois et évite la splénectomie dans 40% des cas. Cependant, le délai de réponse est également compris entre 1 et 19 semaines [153].

- ❖ **transfusions de plaquettes** : Cette option est réservée aux patients hémorragiques dont le nombre de plaquettes  $< 10 \times 10^9 / L$  ou de 30 à  $50 \times 10^9 / L$  au moment de l'accouchement, en raison de la courte durée de leur réponse et de leur destruction rapide [155].
- ❖ **La splénectomie** : Elle peut être envisagée permettant une rémission du PTI dans 75% des cas dans la population générale en cas d'échec [56]. La splénectomie est réalisée au cours du deuxième trimestre de la grossesse

en raison du risque d'avortement au premier trimestre et des difficultés opératoire au troisième trimestre liées à l'utérus gravid.

Elle est souvent délaissée à cause de ses effets secondaires : travail prématuré, infection, saignement ou thrombose [153].

- ❖ **Les anticorps anti-D :** Les anticorps anti-D pourraient constituer une alternative chez les patientes non splénectomisées de phénotypes Rh+ selon une étude prospective de 8 patientes, particulièrement aux 2e et 3e trimestres de grossesse, avec une efficacité voisine de celle des IgIV [147].

Ce traitement expose cependant à la survenue d'une anémie hémolytique parfois marquée chez la mère et des accidents fatals d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés mais presque exclusivement chez des sujets âgés [148].

Les même règles de prudence que celles proposées pour le Rituximab s'adaptent pleinement aux anticorps anti-D qui constituent une thérapeutique d'exception dont l'indication doit être discutée au cas par cas avec une équipe de référence et en avertissant clairement la patiente des bénéfices attendus mais également des risques encourus.

- ❖ **Les agonistes de la TPO :** Les agonistes de la thrombopoïétine (TPO) sont des médicaments remarquablement efficaces au cours du PTI. Ils sont indiqués chez les patients atteints de PTI chronique avec une réponse insuffisante aux corticostéroïdes, à l'immunoglobuline ou à la splénectomie [151].

Ils interagissent avec le domaine transmembranaire du récepteur TPO (cMpl) conduisant à la formation de mégacaryocytes croissance et différenciation, et donc augmentation de la production de plaquettes, avec une réponse très rapide [152]. Ils pourraient donc être tentant de les utiliser au cours de la grossesse en raison de

leur rapidité d'action.

Nous ne disposons d'aucune donnée solide chez la femme concernant l'administration de ces produits pendant la grossesse en dehors de trois cas-cliniques. L'un concerne une patiente ayant un PTI réfractaire pour laquelle le Romiplostim s'est avéré inefficace seul dès 15 SA avec nécessité d'introduire par la suite une corticothérapie associée à des injections répétées d'IgIV aboutissant à la naissance prématurée d'un nouveau-né hypotrophe, ayant un PTI néonatal compliqué d'hémorragie intracrânienne et d'insuffisance corticotrope [149]. Une patiente lupique atteinte d'une thrombopénie réfractaire a en revanche bénéficié de ce traitement et a pu donner naissance à un enfant en bonne santé à la 34e semaine de grossesse [150].

Le Romiplostim qui est un « pepti-body » constitué d'un fragment d'Ig d'origine humaine et de la molécule physiologiquement active passe la barrière placentaire. Il en est probablement de même pour l'Eltrombopag qui est une petite molécule non peptidique. Il nous paraît dangereux de stimuler l'hématopoïèse fœtale en rappelant que le récepteur de la TPO est largement représenté au cours de l'hématopoïèse, y compris sur la cellule souche pluripotente. Rappelons également que ces produits ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant en raison du très faible nombre de données concernant leur efficacité et leur tolérance dans cette situation.

Ces produits ne doivent donc pas être administrés pendant la grossesse sauf en cas d'impasse thérapeutique chez une patiente dont le pronostic vital serait en jeu. Peu de cas d'utilisation d'Eltrombopag pendant la grossesse ont été rapportés, et il ne devrait être utilisé dans ce contexte que si le bénéfice est supérieur au risque [152].

Il est classé dans la catégorie C de grossesse par la Food and Drug Administration (FDA). Les études contrôlées sur la grossesse font défaut [157]. Les effets indésirables sont rares, mais une thrombocytose et une hépatotoxicité chez la mère peuvent survenir [157].

Le troisième cas rapporté dans la littérature utilisant l'Eltrombopag concerne une femme nullipare âgée de 33 ans s'est présentée à 25 SA avec plaintes de pétéchies, épistaxis, ecchymoses et épanchement conjonctival. Une analyse de sang a révélé une thrombocytopénie grave de  $3 \times 10^9 / L$ . Ses antécédents médicaux comprenaient un ITP chronique diagnostiqué 5 ans auparavant avec réponse thérapeutique complète à la méthylprednisolone 0,6 mg / kg / jour. Elle a suspendu la corticothérapie de sa propre initiative 12 mois après le diagnostic PTI et est resté cliniquement stable par la suite. Cette grossesse ont été surveillés sans incident depuis le premier trimestre (nombre de plaquettes  $218 \times 10^9 / L$ ) [159]. Après avoir exclu les diagnostics différentiels, cet épisode de saignement a été interprété en rechute, le patient ayant révélé que l'épisode précédent, il y a cinq ans, était clinique et analytique semblable à celui-ci. Une corticothérapie (1 mg / kg / jour) a été instaurée, suivie d'une Ig IV (1 g / kg à 4 doses) une semaine plus tard, les deux présentant une réponse limitée (nombre de plaquettes  $30 \times 10^9 / L$ ). Ensuite, et en attendant que Eltrombopag soit disponible dans la pharmacie hospitalière, elle a initié de l'Azathioprine (1 mg / kg / jour; dosage total de 150 mg / jour), également sans effet. Elle a maintenu un état clinique stable jusqu'à 27 SA, quand l'hématurie est apparue. Deux pools de plaquettes ont été administrés, avec une réponse minimale, suffisante pour contrôle hémorragique. Comme les traitements antérieurs étaient inefficaces, Eltrombopag (50mg / jour) a été initiée à 27 SA, en maintenant la posologie de corticothérapie et suspension d'Azathioprine.

La surveillance fœtale a été réalisée avec un BCF quotidien et des échographies obstétricales séquentielles, qui ont révélé un fœtus avec une bonne vitalité une bonne croissance, ainsi que les dopplers normaux de l'artère ombilicale et cérébrale moyenne [159].

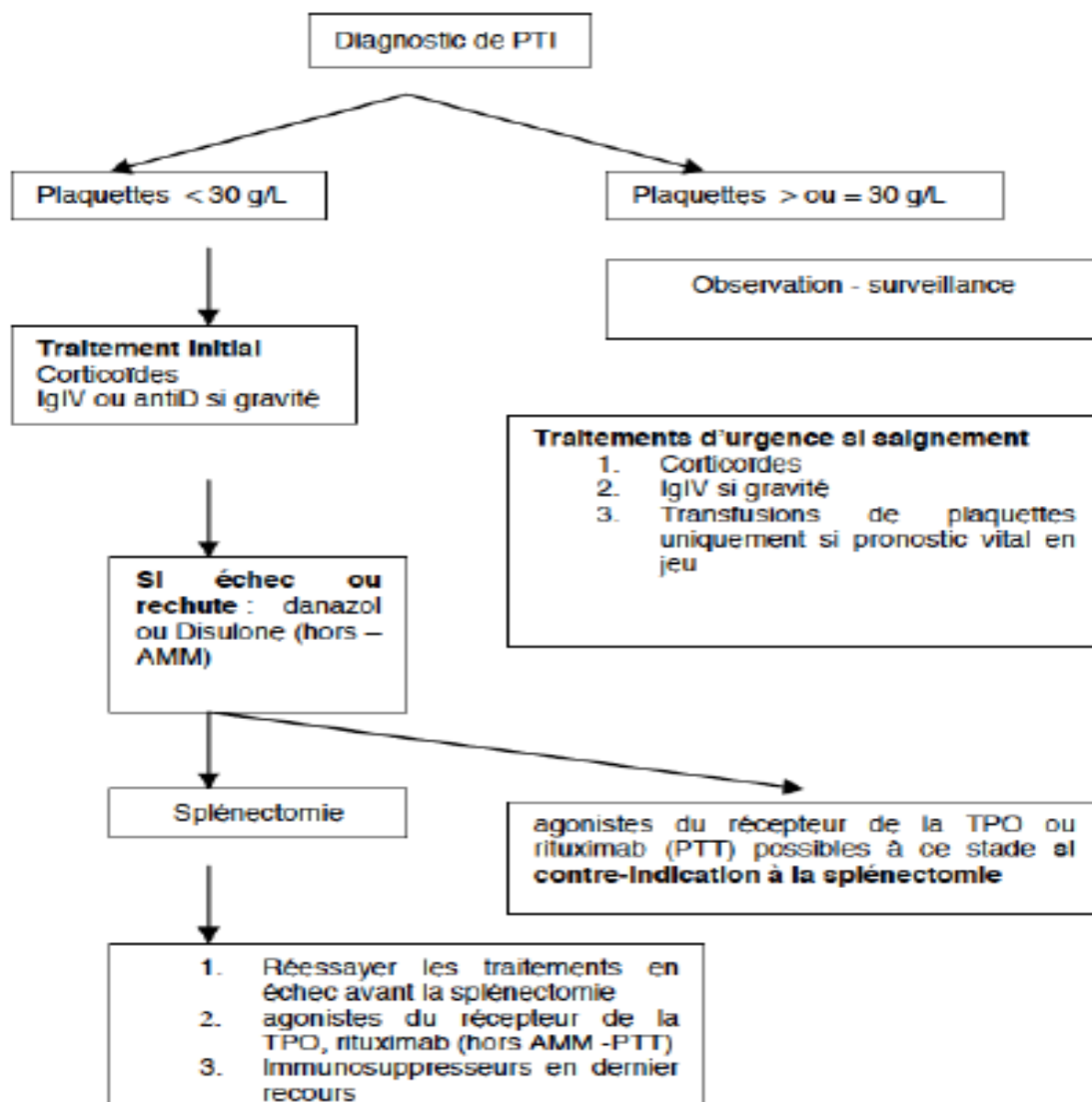
Les jours suivant l'introduction d'Eltrombopag, elle a présenté des résultats cliniques et une amélioration analytique, à savoir réduction du nombre de pétéchies et augmentation du nombre de plaquettes à  $70 \times 10^9 / L$ . À ce stade, Eltrombopag et la corticothérapie ont été fuselés et de l'énoxaparine à 120 mg / jour (1 mg / kg / jour) a été ajoutée pour prévenir les événements thrombotiques. À 29SA, le 15e jour d'Eltrombopag, elle a obtenu son congé du service d'obstétrique avec  $119 \times 10^9 / L$  de plaquettes et on l'avait prescrit Eltrombopag 25 mg / jour et méthylprednisolone 90 mg / jour [159].

Des rendez-vous réguliers ont été maintenus, au cours desquels la corticothérapie a diminué la posologie continue et Eltrombopag a été ajustée à 25 mg tous les deux jours; la présence d'effets secondaires, les paramètres sanguins et hépatiques ont été soigneusement surveillés.

À 30 SA, déjà avec  $346 \times 10^9 / L$  de plaquettes, Eltrombopag a été suspendu; numération plaquettaire normale maintenue tout au long de la grossesse et à la dernière corticothérapie suspendu à 32SA. L'énoxaparine à 90 mg / jour a été maintenue jusqu'à la livraison [159].

Les autres options thérapeutiques disponibles sont les Vinca-alcaloïdes, le Cyclophosphamide et le Danazol, mais ils doivent être évités pendant la grossesse [153].

On a résumé pec des PTI dans le diagramme suivant (Figure 31).



**Figure 31 : Stratégie thérapeutique de la thrombopénie immunologique de l'adulte (Protocole National de Diagnostic et de Soins, 2009)**

Dans la série du CHU de FES (2016) [132], 57 patientes qui avaient un PTI, 4 parmi eux avaient reçu des corticoïdes (7%).

Dans la série de WEBERT [54], 37 patientes parmi les 82 qui avaient un PTI ont reçu des traitements(45%) , 8 ont reçu des corticoïdes(9.7 %), 20 ont reçu des IgG IV(24.4%), 7 ont reçu des corticoïdes associés à des IgG IV (8.5%), une a reçu des corticoïdes associés à des IgG IV et des anti-D(1.2%) et une a reçu des corticoïdes associés à des anti-D(1.2%)

Dans notre série, 3 patientes avaient le PTI, deux ont reçu que les corticoïdes (66.7%), et une a reçu les analogues de TPO : Eltrombopag (REVOLADE) (33.3%) car elle avait une thrombopénie réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (Imurel à dose de 150mg/j) et une thrombopénie  $<20\text{G/L}$ . REVOLADE a été administré à dose progressive 25mg/jour jusqu'à la dose maximale 75mg/jour (elle avait un antécédent de splénectomie). On n'a pas d'informations sur le suivi de cette patiente.

Nos résultats ne concordaient pas beaucoup avec ceux de la série de WEBERT en raison de la sévérité de la thrombopénie de nos patientes.

**Tableau-31 : Traitement du PTI :**

| Traitement                      | Série de WEBERT [54] | Notre série |
|---------------------------------|----------------------|-------------|
| Pas de traitement               | 55%                  | 0%          |
| Corticoides                     | 9.7%                 | 66.7%       |
| IgG IV                          | 24.4%                | 0%          |
| Corticoides et IgG IV           | 8.5%                 | 0%          |
| Corticoides et IgG IV et anti-D | 1.2%                 | 0%          |
| Corticoides et IgG IV           | 1.2%                 | 0%          |
| Analogues TPO                   | 0%                   | 33.3%       |

## **2.5. Les micro-angiopathies thrombotiques**

Le traitement du SHU et du PTT repose essentiellement sur les échanges plasmatique avec du plasma frais congelé, l'efficacité du traitement est de 80% dans la population générale [58].

Il s'agit d'une urgence thérapeutique, les échanges doivent être effectués rapidement car le délai thérapeutique est un facteur de mauvais pronostic.

Les volumes échangés actuellement recommandés sont de 1 à 1,5 fois le volume plasmatique estimé du patient [116].

Les séances doivent être répétées jusqu'à obtention d'un taux de plaquette supérieur à 50 G/L et sont poursuivies après l'accouchement jusqu'à disparition des stigmates de micro-angiopathie [1].

La place de la corticothérapie est réservée aux cas de purpura thrombotique thrombopénique auto-immun lié à la présence de d'auto anticorps anti-ADAMTS 13 [58].

La transfusion de plaquette est contre-indiquée car elle aggrave les phénomènes thrombotiques, la transfusion plaquettaire est limitée aux hémorragies massives qui engagent le pronostic vital [117].

L'extraction fœtale n'a pas d'impact sur l'évolution de la MAT, elle n'est pratiquée qu'en présence de signes de souffrance fœtale [56].

Dans notre série aucun cas de micro-angiopathie n'a été décelé.

## **2.6. Maladie de WILLEBRAND type 2B**

Dans cette forme particulière de la maladie de Willebrand, la Desmopressine peut aggraver la thrombopénie et le risque hémorragique en augmentant le facteur Von Willebrand anormal.

Le traitement recommandé est l'apport de concentrés plasmatiques de facteur VIII dont le but est d'augmenter les valeurs de l'activité du cofacteur de la ristocétine et du facteur VIII au-delà de 50 UI/dl.

Les transfusions plaquettaires peuvent être associées notamment pour encadrer les procédures de délivrance [118].

Dans notre série aucun cas de maladie de Willebrand type B2 n'a été décelé.

Dans la série de BENANADJI [122] 108 patientes ont été transfusées (46.35%) contre 125 non transfusées (53.65%) Concernant les patientes transfusées : 43% d'entre elles ont été transfusé pour des taux compris entre 70 G/L et 100 G/L et 23% pour des taux inférieurs à 70 G/L on note aussi que 11% des patientes ont été transfusé malgré des taux proches de la normale. En effet à moins que la mère ne soit très thrombopénique au moment de l'accouchement avec un chiffre plaquettaire inférieur à 50 G/L, la transfusion n'est pas recommandée. Concernant les patientes non transfusées, seul 3 cas avec des taux inférieurs à 70 G/L n'ont pas bénéficié de transfusion.

Parmi les 233 patientes thrombopéniques de la Série de BENABADJI [122], 108 ont bénéficié de transfusion de culots plaquettaires (46.35% des cas)

Dans notre série, 9 parturientes avaient besoin d'apports de dérivés sanguins, elles avaient reçu en moyenne 1PFC et 7.5unités de CP ; soit 26.5% des cas.

**Tableau-32 : Prévalence de l'administration des dérivés sanguins**

|                            | Série BENABADJI (2017) [122] | Notre série |
|----------------------------|------------------------------|-------------|
| Apport de dérivés sanguins | 46.35%                       | 26.5%       |

Le mode d'accouchement a été comparé avec les autres séries dans le tableau suivant.

**Tableau-33 : Prévalence du mode d'accouchement**

| Mode de voie d'accouchement | Série KOUHEN [99] | Série WEBERT [54] | Etude CHU Bejaia (2016) [121] | Série BENABADJI (2017) [122] | Notre série |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------|
| Voie haute                  | 18.6%             | 18%               | 37%                           | 49.06%                       | 47%         |
| Voie basse                  | 81.3%             | 82%               | 52%                           | 50.94%                       | 52.9%       |

Dans la série du CHU de Bejaia [121], L'anesthésie locorégionale(ALR) a été réalisée chez 90 patientes, soit un taux de 43%. Par contre dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'ALR.

**Tableau-34 : Prévalence de l'ALR**

|                  | Série du CHU Bejaia 2016 [121] | Notre série |
|------------------|--------------------------------|-------------|
| Prévalence d'ALR | 0.86%                          | 0%          |

#### L'intérêt de la RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire :

La RCP « Médecine interne, Immunopathologie et grossesse » réunit l'équipe de médecine interne et l'équipe obstétricale et d'autres spécialistes si nécessaire pour discuter les cas difficiles.

Elle permet de discuter de la prise en charge de grossesses complexes chez des patientes porteuses 28 de maladies rares, auto- immunes ou inflammatoires, d'hémoglobinopathies, ou encore de problèmes de pertes fœtales inexplicables. [120]

Parmi les motifs de présentation en RCP on trouve les pertes fœtales inexplicables, les vasculopathies, les maladies maternelle (maladie auto-immune /inflammatoire ou autre préexistante à la grossesse comme le syndrome de Turner, maladie de Still, polychondrite atrophiante, syndrome de Cogan, Sarcoidose, Behcet,

etc.), les auto-anticorps (présence d'une anomalie immunologique pouvant modifier la prise en charge de la grossesse), la thrombopénie immunologique. [120]

Une thèse a été faite pour évaluer l'impact de RCP sur la prise en charge de la TI.

L'objectif principal de ce travail était de décrire l'évolution de la TI et de la grossesse chez l'ensemble des patientes ayant un antécédent de TI ou un diagnostic de TI au cours de la grossesse et suivies au CHU de Toulouse. L'objectif secondaire était d'évaluer l'intérêt de la RCP « Médecine interne Immunopathologie et Grossesse » dans la prise en charge des TI au cours de la grossesse. [120]

Sur le plan maternel, les grossesses du groupe RCP étaient davantage suivies que celles du groupe non RCP. On observait moins de complications hémorragiques en rapport avec la thrombopénie et une meilleure prise en charge du groupe RCP.

Dans notre série, il n'y avait pas de RCP, mais des avis de médecine interne étaient souvent sollicités pour une meilleure prise en charge de la thrombopénie. [120]

Les RCP au Maroc doivent être systématiquement faites dans l'avenir pour améliorer le traitement et l'accouchement des patientes thrombopéniques et minimiser les complications hémorragiques.

### **3. Surveillance :**

Les femmes thrombopéniques ont été surveillées principalement par NFS

La normalisation des plaquettes après l'accouchement confirmait la thrombopénie gestationnelle et ne nécessite aucune prise en charge supplémentaire à part la surveillance lors des grossesses ultérieures.

Pour le HELLP syndrome, une surveillance de la tension artérielle, du bilan de prééclampsie (NFS, GOT, GPT, etc.) Jusqu'à la normalisation est nécessaire ainsi que la prescription de l'Aspirine lors de grossesses ultérieures peut être utile.

### **4. Prise en charge néonatale**

La thrombopénie néonatale reste une entité relativement rare pour laquelle la prise en charge ne repose que sur des avis d'experts. En matière de pathologie néonatale, il est en effet difficile de réaliser des études contrôlées, en particulier pour une complication dont l'incidence est voisine de 10 %.

La thrombopénie, qui peut survenir dès la 20e SA est pratiquement toujours dépourvue de conséquence clinique chez le fœtus. Cela explique pourquoi les indications thérapeutiques chez la mère sont exclusivement guidées par l'évolution maternelle pendant toute la durée de la grossesse en dehors de la période de l'accouchement. La thrombopénie maternelle est donc traitée selon les mêmes critères que ceux employés en dehors de la grossesse.

La thrombopénie néonatale se révèle classiquement à la naissance mais elle est parfois retardée avec un nadir vers J3-J5, avant de régresser en quelques jours ou semaines en post-partum, avec ou sans traitement, avec parfois une persistance jusqu'à 3 mois.

Il est admis que le dépistage de la thrombopénie néonatale doit être systématique au sang du cordon et entre J3 et J5 de vie. La recherche d'une

hémorragie intracrânienne par échographie transfontanellaire est conseillée si les plaquettes sont inférieures à 50 G/L. D'après les recommandations internationales, les indications du traitement du nouveau-né sont en théorie un chiffre de plaquettes inférieur à 20 G/L ou la présence d'une complication hémorragique. Il repose sur les IgIV, éventuellement associées à des transfusions de concentrés plaquettaires en cas d'hémorragie vitale. En pratique, nous n'avons pas de données permettant d'évaluer les pratiques en France. La surveillance des plaquettes chez le nouveau-né entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour de vie est parfois oubliée. Une étude des pratiques réalisée aux Pays-Bas publiée récemment montre par ailleurs que les nouveau-nés thrombopéniques reçoivent très souvent une transfusion de plaquettes ce qui apparaît très discutable vu la physiopathologie de la maladie et le rendement souvent décevant obtenu avec un tel traitement [170].

La recherche d'une thrombopénie néonatale doit être systématique, à la naissance et entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour chez les enfants nés de mère présentant un PTI. Un traitement sera discuté en cas de plaquettes inférieures 20 G/L ou de complications hémorragiques. [152].

Dans une étude d'observation des résultats maternels et périnataux chez les femmes enceintes présentant une numération plaquettaire  $< 100 \text{ G/L}$ , le risque de thrombocytopénie néonatale était substantiel, aucune différence n'étant retrouvée entre les femmes TG et les PTI nouvellement apparus. [171] Le taux de récurrence de TG était élevé lors des grossesses ultérieures, bien que l'évolution clinique ait été similaire à celle de la grossesse initiale [171].

## VII. PRONOSTIC

### 1. Hellp Sd

#### a. Pronostic maternel :

##### ▪ **Mortalité maternelle**

Le taux de mortalité maternelle varie d'une étude à l'autre mais reste minime du fait que les critères de gravité alarment le médecin et le pousse à prendre en charge les patientes en urgence ce qui évite les complications létales.

##### ▪ **Morbidité maternelle**

Le HELLP syndrome est associé à un taux élevé de complications maternelles sévères notamment l'HRP et la CIVD.

Les formes incomplètes ou partielles de HELLP syndrome (cytolyse hépatique isolée, taux de plaquettes supérieur à 100 G/L) ont un pronostic maternel plus favorable que les formes complètes avec des risques de complications identiques à ceux existant en cas de prééclampsie sévère sans anomalie biologique [172]

Il existerait une corrélation entre les risques de complications maternelles et la classification de l'université du Mississippi établie en fonction du taux de plaquettes [172]. Parmi 777 HELLP syndromes, une thrombopénie  $< 50$  G/L était associée dans la moitié des cas à au moins une complication maternelle sévère, contre respectivement 22 et 11 % lorsque les plaquettes étaient au-dessus de ce taux et en cas de prééclampsie sévère isolée ( $p < 0,001$ ) [172]. De même, une thrombopénie  $< 50$  G/L était associée à 32 % de complications hémorragiques (besoin de transfusion et/ou CIVD), contre respectivement 13 et 1 % en cas de HELLP syndrome de classe 3 et de prééclampsie sévère ( $p < 0,001$ ).

Risque de récurrence du HELLP [137]

Les facteurs de risque de récurrence à long terme d'un HS dépendent de :

- la population étudiée (ethnie, âge maternel).
- L'âge gestationnel de survenue du HS.
- La présence de facteurs de risque vasculaire (HTA chronique, thrombophilie). Des séries observationnelles ont évalué le risque de récurrence du Hellp Sd (3à 19%) [137].

Deux études ont rapporté les risques de récurrence à long terme :

- Dans la première étude, 81 grossesses de patientes ayant présenté antérieurement un HELLP syndrome sont survenues sur une période de 12 ans. 19% de ces femmes ont présenté une récurrence de ce syndrome et 23 % des patientes présentaient une prééclampsie. Lorsque le premier épisode de HELLP était apparu avant 32 SA, le taux de récurrence atteignait 61 % . [173]
- La deuxième étude portait sur 192 grossesses en 15 ans chez des femmes ayant déjà eu un épisode de HELLP syndrome. Le taux de récurrence était de 4 %, atteignant 5 % si la patiente était hypertendue chronique. Le taux de récurrence de prééclampsie était de 19 % dans cette série. Pour ces auteurs, les risques de récurrence ne sont pas liés au HELLP syndrome mais ils sont augmentés en cas de pathologie vasculo-rénale chronique [174]

Les risques de récurrence et de survenue d'une nouvelle pathologie vasculaire placentaire (prééclampsie, RCIU, mort in utero, HRP) soulignent l'importance de réalisation d'une consultation préconceptionnelle de manière à envisager des mesures préventives et une prise en charge adaptée pour une éventuelle grossesse.

## **2.TG**

La thrombopénie gestationnelle n'est pas transmise à l'enfant qui naît avec un compte de plaquettes normal [75]. Elle disparaîtra en post-partum en quelques semaines mais aura tendance à récidiver lors des grossesses suivantes [175]. Il est ainsi très important de ne pas oublier de contrôler le chiffre de plaquettes à distance de l'accouchement car la normalisation spontanée du chiffre de plaquettes permet de confirmer rétrospectivement le diagnostic de TG et de simplifier ainsi la prise en charge en cas de récurrence de la thrombopénie lors d'éventuelles grossesses ultérieures.

## **3.PTI**

La présence de PTI pourrait être responsable d'un sur-risque de prématurité, de mort périnatale, de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle (HTA) gravidique voire de pré-éclampsie [133,176]. Outre les complications obstétricales précédemment citées qui peuvent avoir des conséquences fœtales et néonatales, le PTI néonatal s'accompagne d'un risque spécifique de thrombopénie néonatale.

La recherche d'une thrombopénie néonatale doit être systématique, à la naissance et entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour chez les enfants nés de mère présentant un PTI. Un traitement sera discuté en cas de plaquettes inférieures 20 G/L ou de complications hémorragiques. [152].

## **4.SHAG (Stéatose hépatique aigue gravidique)**

### **a. Pronostic maternel**

Actuellement le pronostic est meilleur que les années précédentes et la mortalité maternelle est inférieure à 10%[189,190,191–183–192]. Cette amélioration est liée principalement à l'accouchement précoce et aux progrès de la réanimation, en particulier pour les formes sévères, mais également au diagnostic des formes

mineures. Après la délivrance, la plupart des malades guérissent complètement sans séquelles [193]. Cependant une malade est restée en coma prolongée après un choc hémorragique [186] et il a été rapporté des cas d'insuffisance antéhypophysaires [194–195], associé dans un cas à un diabète insipide définitif [195].

#### **b. Pronostic fœtal**

Jusqu'en 1985, la mortalité fœtale était d'environ 50% [182]. Actuellement le pronostic fœtal est meilleur principalement du fait de l'accouchement précoce [183]. Le pronostic ultérieur des enfants nés vivants est habituellement considérée comme bon. Cependant, en raison de la possibilité d'un déficit congénital enzymatique au niveau de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras, ces enfants doivent faire l'objet d'une surveillance clinique dès leur naissance [184–185]. Le déficit enzymatique de la bêta-oxydation des acides gras suspectés cliniquement, peut être confirmé par la culture des fibroblastes cutanés [186]

### **5. Maladie de Willebrand**

La maladie de Willebrand expose à un risque accru de saignement durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, en particulier en cas d'avortements spontanés ou provoqués.

## VIII. Grossesse ultérieure

Dans tous les cas, lors d'une grossesse ultérieure, il est indispensable de vérifier la numération plaquettaire lors de la déclaration de la grossesse.[177,178]

Si les plaquettes sont basses dès le début de cette nouvelle grossesse, elles doivent être contrôlées une fois par mois, puis les hémogrammes doivent être rapprochés dès qu'elles baissent au-dessous de 120G/L. Dans tous les cas, le rythme de surveillance doit être fixé en fonction de l'évolution constatée au cours de cette nouvelle grossesse. Le syndrome de HELLP est susceptible de récidiver [179], de même que la TG [175] et que le PTI [196,197] peuvent s'aggraver en cours de grossesse.

Les femmes qui ont eu une SHAG doivent être informées du risque de récurrence et soigneusement surveillées lors des grossesses ultérieures [180,181]. La surveillance est clinique et biologique (test hépatiques, uricémie et numération plaquettaire), par exemple 2 fois par mois au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Les symptômes initiaux sont habituellement les mêmes lors de l'épisode initial et lors de la récurrence.

### ▪ **Prévention du HELLP Sd :**

Le traitement préventif dont l'efficacité réelle reste cependant modérée est représenté par l'aspirine (100 à 160 mg) en début de grossesse pour avoir un effet anti thrombotique voire anti-inflammatoire et rétablir la balance entre les prostacyclines et la thromboxane. Ce traitement diminuerait le risque de récurrence de prééclampsie 15 %, la prématurité de 8 % et la mortalité périnatale de 14%.[187] Certains auteurs reviennent sur l'efficacité de l'aspirine en prévention de la prééclampsie ou celle du HELLP syndrome.[188] (pas d'action préventive notable sur la mortalité périnatale ni sur les retards de croissance intra utérin).

# **RESUMES**

## **RESUME**

### **INTRODUCTION :**

La survenue d'une thrombopénie au cours de la grossesse est assez fréquente. Parmi les causes de thrombopénie ; il y a la thrombopénie gestationnelle, qui ne nécessite ni exploration ni traitement particulier ; elle apparaît au cours du dernier trimestre de grossesse et se corrige spontanément après l'accouchement. Les autres étiologies sont : les microangiopathies thrombotiques et les syndromes obstétricaux thrombopénisants : éclampsie et le HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), le purpura thrombopénique immunologique (PTI) primaire ou associé à d'autres pathologies, il peut apparaître précocement au premier trimestre de la grossesse.

### **MATERIEL ET METHODES :**

Nous rapportons une série de 34 cas de thrombopénie colligée dans notre service G.O.I durant la période entre 2014 et 2017.

### **RESULTATS :**

L'âge des parturientes variait entre 23 et 45 ans ; 20 patientes présentaient un HELLP syndrome, 2 souffraient de PTI et 11 avaient une thrombopénie gestationnelle. Leur âge gestationnel au moment de la découverte de la thrombopénie était entre 24 et 41 semaines d'aménorrhée. La plupart d'entre elles étaient paucipares.

### **CONCLUSION :**

Une thrombopénie découverte pendant la grossesse nécessite une exploration biologique attentive afin de confirmer le diagnostic de thrombopénie et d'approcher le plus possible le diagnostic étiologique et donc évaluer le risque maternel et fœtal.

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION :**

The occurrence of thrombocytopenia during pregnancy is quite common. Among the causes of thrombocytopenia; there is gestational thrombocytopenia, which requires neither exploration nor special treatment; it appears during the last trimester of pregnancy and corrects itself spontaneously after delivery. The other etiologies are: thrombotic microangiopathies and thrombocytopenic obstetric syndromes: eclampsia and HELLP syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), primary immunologic thrombocytopenic purpura (ITP) or associated with other pathologies, it may appear early in the first trimester of pregnancy.

### **MATERIAL AND METHODS :**

We report a serie of 34 cases of thrombocytopenia collected in our G.O.I service during the period between 2014 and 2017.

### **RESULTS :**

The age of parturients varied between 23 and 45 years; 20 patients had HELLP syndrom, 2 had PTI and 11 had gestational thrombocytopenia. Their gestational age at the time of discovery of thrombocytopenia was between 24 and 41 weeks of amenorrhea. Most of them were pauciparous.

### **CONCLUSION :**

Thrombocytopenia discovered during pregnancy requires careful biological exploration in order to confirm the diagnosis of thrombocytopenia and to approach the etiological diagnosis as closely as possible and thus to assess maternal and fetal risk.

## ملخص

### مقدمة:

يعتبر نقص الصفيحات الدموية أثناء مرحلة الحمل أمراً شائعاً جداً، ومن بين أسبابه نذكر نقص الصفيحات الحلي والذي لا يحتاج لا إلى كشف طبي ولا إلى علاج خاص ؛ ويظهر خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل ويختفي تلقائياً بعد الولادة.

أما الأسباب الأخرى لنقص الصفيحات الدموية فتتمثل في: اعتلال الأوعية الدقيقة

ومتلازمات التوليد الخثاري: التشنج النفاسي ومتلازمة HELLP (انحلال الدم، أنزيمات الكبد

المرتفعة، انخفاض عدد الصفائح الدموية)، نقص الصفيحات المناعي والذي يكون إما وحيداً

(أساسي) أو مرفق مع أمراض أخرى والذي قد يظهر مبكراً في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.

### المواد والطرق:

يتعلق الأمر بسلسلة مكونة من 34 حالة من نقص الصفيحات الدموية والتي تم جمعها في

مصلحة طب النساء والتوليد 1 خلال الفترة الممتدة بين سنتي 2014 و 2017.

### النتائج:

تراوح سن النساء المرضي بين 23 و 45 سنة؛ 20 منهن أصبن بمتلازمة HELLP،

فيما أصيب إثنان منهن بنقص الصفيحات المناعي أما 11 منهن فأصبن بنقص الصفيحات الحلي.

كان عمر الحمل في وقت اكتشاف نقص الصفيحات ما بين 24 و 41 أسبوعاً من انقطاع

الطمث، وكان معظمهم قليل النسل.

### الخلاصة:

يتطلب نقص الصفيحات الدموية خلال فترة الحمل استكشافاً بيولوجياً دقيقاً من أجل تأكيد

التشخيص وكذا اكتشاف الأسباب المؤدية لذلك وبالتالي تقييم المخاطر على الأم والجنين.

## ANNEXE

### Fiche d'exploitation

#### 1-Identification :

Nom /Prénom

Age :

Numéro d'entrée :

Référée de :

Motif d'hospitalisation :

#### 2-Antécédents :

Médicamenteux : HTA ◇ Néphropathie ◇ Hépatopathie ◇ Hémopathie ◇ Infection  
VHC ◇ Infection VIH ◇ Prise de médicaments ◇

Chirurgicaux : .....

Gynécologiques : Ménarches à l'âge de .....Ans, Cycle ..... à raison de ....j/28 ; CO  
...

Obstétricaux : G.P. : G ... P ... EV : ... Avortement ◇ Césarienne ◇ si oui ....

Pré-éclampsie ◇ MFIU ◇ HRP ◇

Grossesse actuelle estimée à ... SA (.... mois)

Antécédents de thrombopénie : oui ◇ non ◇ si oui .....

Traitement reçus : .....

#### 3-signes fonctionnels :

Signes de pré-éclampsie :

Céphalées ◇ Bourdonnement d'oreilles ◇ Brouillard visuel ◇ Vomissement ◇ Barre  
épigastrique ◇ Prise de poids ◇ Convulsions ◇ Saignement

Signes de thrombopénie :

Purpura : Pétéchies ◇ Ecchymose ◇

Hémorragie des muqueuses : Epistaxis ◇ Gingivorragies ◇ Rectorragies ◇

Ménométrorragies ◇

Mode de révélation : fortuite ◇ syndrome hémorragique ◇

#### 4-Examen clinique a l'admission:

TA : .... Labstix : .... OMI : .... HU : .... Cm BCF : .... Bat/min CU : ...

Col : fermé ◇ ouvert ◇

#### 5-Biologie et radiologie :

Biologie :

|      |             |             |             |             |             |             |
|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Date | .../.../... | .../.../... | .../.../... | .../.../... | .../.../... | .../.../... |
| Hb   |             |             |             |             |             |             |
| PLQ  |             |             |             |             |             |             |
| GB   |             |             |             |             |             |             |

Frottis sanguin : .....

PMO : .....

GOT =...../ .....xN ; GPT = .../ ...xN ; LDH = ....xN ; Bilirubine totale : .... TP= ...

TCA = .... ; Urée = .... Créatinine= .... Protéinurie de 24h = ...g.

*Autres* : ....

Radiologie :

Echographie obstétricale : RCIU ◇ Viabilité fœtale ◇ Quantité du liquide amniotique ◇

Doppler obstétricale : Ischémie placentaire ◇ Souffrance fœtale ◇

RCF :.....

**6- Examen du bébé :**

Vivant ◇ Mort-né ◇ Abgar = ... Détresse respiratoire : oui ◇ non ◇ SFA : oui ◇ non  
◇

**7-Traitement :**

Traitement : médical : Antihypertenseurs : .....

Corticothérapie : .....

Extraction : AVB ◇ AVH ◇ Délai/hospitalisation : ....

Transfusion de..... CP et de .....PFC

Complications : HSCF ◇ éclampsie ◇ HRP ◇ Oligoanurie ◇

Autres : .....

**8-hospitalisation post-opératoire :**

A-réanimation maternelle : .....

B-service gynécologie : .....

# **CONCLUSION : CAT**

→ **Confirmer la thrombopénie :**

Unr NFS sur frottis doit systématiquement être réalisé devant toute thrombopénie.

→ **Rechercher le retentissement de la thrombopénie :**

Rechercher un syndrome hémorragique.

→ **Rechercher l'étiologie de la thrombopénie**

Les urgences telles que la prééclampsie, le HELLP syndrome, le PTT et le SHU doivent être éliminé en premier lieu.

**Recherche clinique de signes d'orientation :**

**L'anamnèse :**

- la notion de manifestation hémorragique antérieure à la grossesse,
- la notion de prise médicamenteuse ou toxique,
- de fausses couches à répétition (comme c'est le cas dans le SAPL)

**Terme de survenue :**

- 1er trimestre de la grossesse : **PTI**
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse : **HELLP syndrome et PE, Thrombopénie gestationnelle, PTT [123].**

**L'examen clinique :**

- Une hypertension avec protéinurie à la bandelette → **Prééclampsie**
- Douleurs épigastriques en barre (signe de CHAUSSIER) → **HELLP**
- Syndrome œdémateux associé à une hématurie à la BU → **SHU**
- Une fièvre avec confusion et d'un tableau neurologique → **PTT**
- Un syndrome tumoral à type d'organomégalie → **les hémopathies malignes**

Des investigations poussées sont inutiles dans la plupart des cas et sont réalisées en **fonction du contexte clinique.**

Frottis sanguin :

- La présence de schizocytes → une **microangiopathie** (PTT, SHU).
- La présence de blastes → une **thrombopénie congénitale**.

Un bilan d'hémostase :

- une baisse du taux de prothrombine et du fibrinogène → une **CIVD**

Autre examens :

- une hémolyse (**LDH, bilirubine libre et haptoglobine**) → **HELLP Sd** et **MAT**.
- Une cytolysé hépatique (**ASAT, ALAT, g-GT, BT et BC**) → **HELLP Sd** et **SHAG**.
- Les sérologies (**HBC, HBS, HIV**) pour éliminer → une **cause infectieuse** [124].
- **AC anti-nucléaires, anticardiolipides et anticoagulants circulants** → un **PTI** [125].
- Un bilan rénal (**urée, créatinémie et ionogramme sanguin**) perturbé → **SHU**.

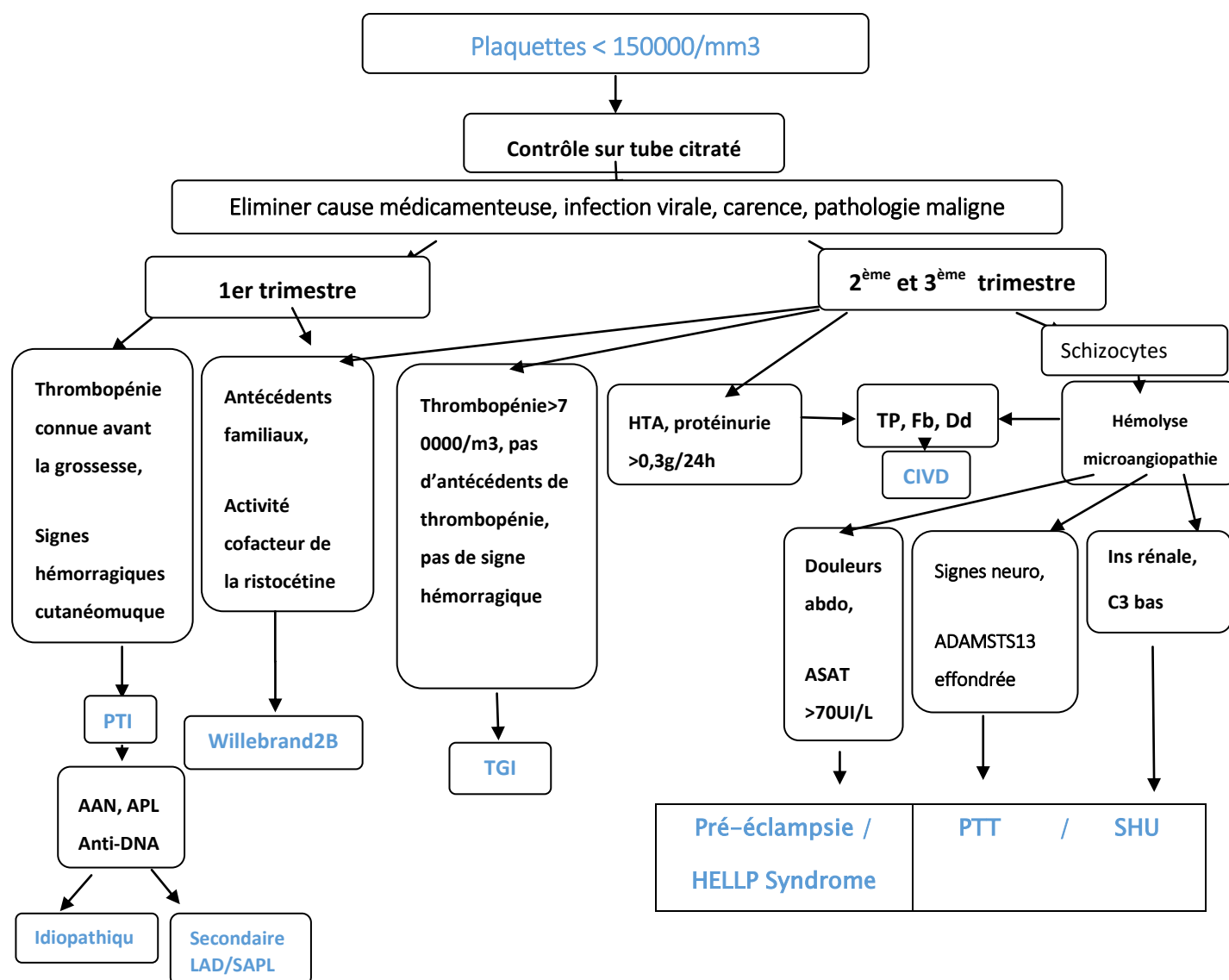


Figure 34 : Algorithme de la démarche diagnostique de la thrombopénie au cours de la grossesse [130]

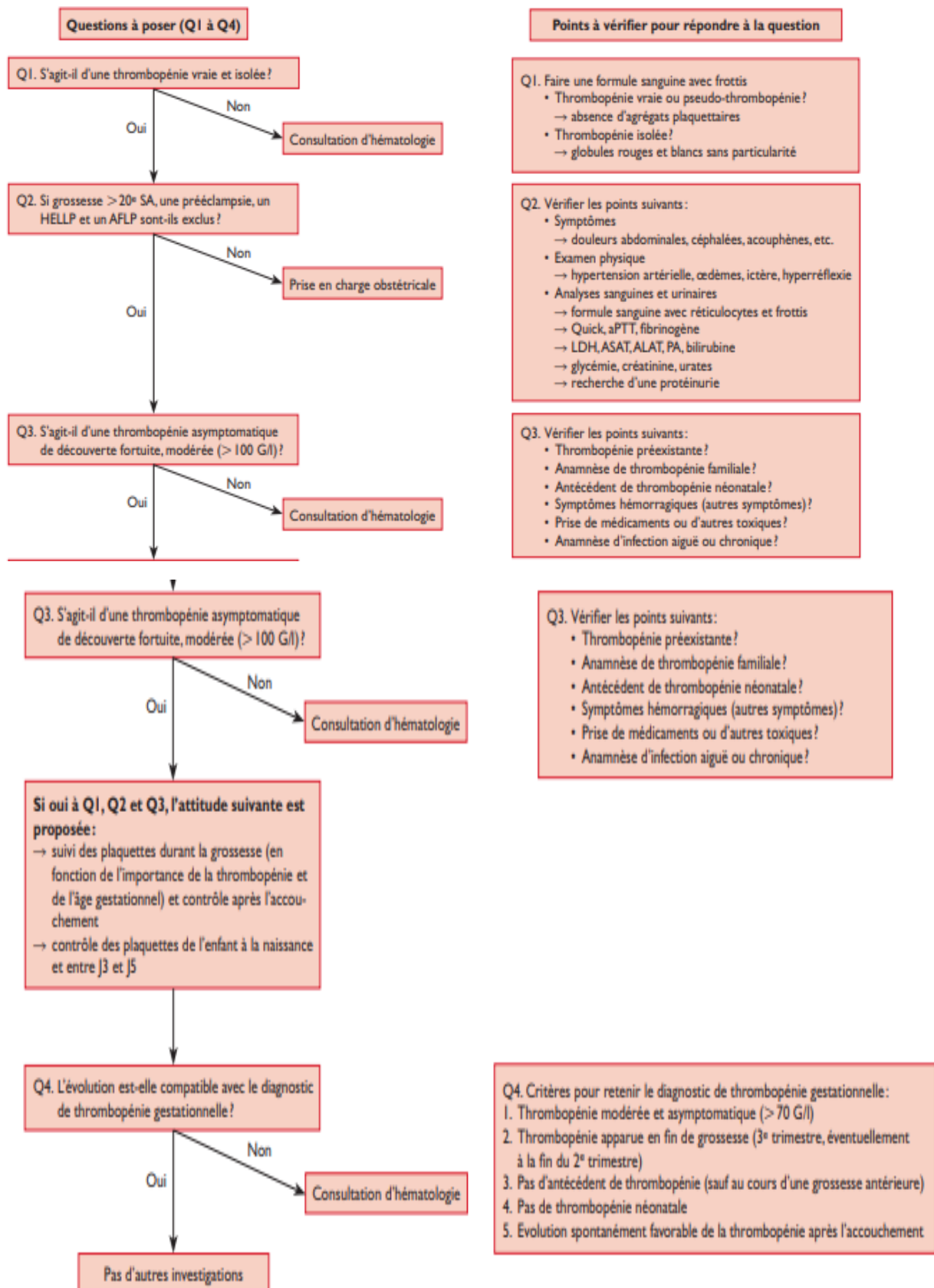


Figure 35 : Résumé de la CAT

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]. McCrae KR, « Thrombocytopenia in pregnancy », Hematology Am SocHematolEduc Program, 2010; 2010:397–402.
- [2]. Godeau. B, Bierling. P. Thrombopénies. EMC Traité de médecine Akos 2012 ; 7(1) :1–9(4–0080)
- [3]. Kellie R. Machlus et Joseph E. Italiano, « *The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation* », *The Journal of Cell Biology*, vol. 201, 6 octobre 2013, p. 785–796 (ISSN 00211–9525 et 1540–8140, PMID 23751492, DOI 10.1083/jcb.201304054
- [4]. J. F. Schved Physiologie de l'hémostase Janvier 2007 faculté de médecine Montpellier–Nîmes.
- [5]. M. Zandecki, V. Gilquin et F. Dubois–Galopin, Mégacaryocytopoïèse. G Sébahoun. Hématologie clinique et biologique, Arnette, 1998, pp163–166
- [6]. F.Galland. Hématopoïèse. Les compartiments de l'hématopoïèse. [Document électronique]. L2 Biologie intégrée, 2012. <http://stltheza.e-monsite.com/medias/files/hematopoiese.pdf> [page consultée le 11/02/2019].
- [7]. Deutsch & Tomer. Megakaryocyte development and platelet production. BJ Haematol 2006; 134:453–466.
- [8]. RENE, St-Jacques. Corps humain. Hémostase. [En ligne]. [http://corpshumain.ca/Coagulation\\_hemostase.php](http://corpshumain.ca/Coagulation_hemostase.php) / [page consultée en 16/02/2019]
- [9]. Mégacaryocytopoïèse. G Sébahoun. Hématologie clinique et biologique, Arnette, 1998, pp163–166

- [10]. E. Cramer-Bordé. Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire. *EMC hématologie*.2008, page7.
- [11]. Les plaquettes sanguines et leur pathologie quantitative. Hématologie et transfusion ; collection Abrégés Masson, JP Levy, B Varet et coll, Eds, Paris, 2000. Pp189–191
- [12]. Life of the Blood platelet. Blood, principles and practice of hematology, R.Handin Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp1050–1079
- [13]. ZAWADZKI, Christophe. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE [document électronique]. *Lille, Institut d'Hématologie -Transfusion, CHRU de Lille*, 2011 <https://www.fichier-pps.fr/2011/10/20/21186-hemostase-primaire-p2-oct-2011/>
- [14]. EPOTE, Annie. Diagnostic biologique de la maladie thromboembolique [document électronique], Cameroun, 52<sup>ème</sup> édition < <https://www.pasteur-yaounde.org/files/diagnosticbiologique.pdf>>
- [15]. Thoulon JM. : Petits maux de la grossesse. Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Gynécologie-Obstétrique. 2005 ; 5-012-A-20
- [16]. Malassiné P. et BENHAMOU D. Adaptation cardiovasculaire à l'effort. In Papiernik E et coll. Obstétrique. Ed Flammarion 1995
- [17]. [Balloch AJ et coll. Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. Clin Lab Haematol 1993, 15(1): 7–14

- [18]. Boehlen, Françoise Md; Hohlfeld, Patrick Md; Extermann, Philippe Md; Perneger, Thomas V. Md; De Moerloose, Philippe Md, « Platelet Count at Term Pregnancy: A Reappraisal of the Threshold », *Obstetrics & Gynecology*: January 2000 – Volume 95 – Issue 1 – p 29–33 Original Research
- [19]. KHELLAF.M, LOUSTAU.V, BIERLING.P, MICHEL.M, GODEAU.B. Thrombopénie et grossesse. *La revue de la médecine interne* .2012 .page 448.
- [20]. A-S. Ducloy-Bouthors, A-S. Valat, B. Wibaut, A. Tournoy, M-T. Caulier, A. Gaucher., Thrombopénie Obstétricale: Diagnostic Et Conduite A Tenir, <http://www.mapar.org>
- [21]. McCrae, K.R., Samuels, P. & Schreiber, A.D. (1992) Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood*, 80, 2697–2714.
- [22]. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev* 1997; 19:218–32
- [23]. Martin Jr. JN, Perry Jr. KG, Miles Jr. JF, Blake PG, Magann EF, Roberts WE, et al. The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(12):1095–100 (J.R).
- [24]. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev*. 1996;10:8–18

- [25]. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J ObstetGynaecol.* 1994;101(8):669
- [26]. MCCRAE, Keith. R. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology.* American Society of Hematology. Volume: 2010. Page 399.
- [27]. Hulstein JJ, Rison CN, Kappers-Klunne MC, Hene RJ, Franx A, de Groot PG, Brand A, Fijnheer R., Activity loss of Von Willebrand factor cleaving protein (ADAMTS-13) is diagnostic for primary and pregnancy-related thrombotic thrombocytopenic purpura, *Ned TijdschrGeneesk.* 2004 Oct 2; 148(40):1972-6.
- [28]. Cadroy Y1, Grandjean H, Pichon J, Desprats R, Berrebi A, Fournié A, Boneu B., Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia, *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 May; 100(5):416-20
- [29]. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome) *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:1000-1006
- [30]. P. Collinet a,\*, M. Delemer-Lefebvre a, S. Dharancy b, J.-P. Lucot a, D. Subtil a, F. Puech a Le HELLP syndrome : diagnostic et prise en charge thérapeutique *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 94-100

- [31]. Roberts WE, Perry KG, Woods JB, Files JC, Blake PG, Martin JN. The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Is it predictive of later hemorrhagic complications? *Am J ObstetGynecol* 1994;171:799–804
- [32]. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assesment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999;90:385–390
- [33]. Orlikowski CEP, Rocke A, Murray WB, Gouws E, Moodley J, Kenoyer DG, Byrne S. Thromboelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth* 1996;77:157–161
- [34]. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B. Coagulation profile in severe preeclampsia. *ObstetGynecol* 1992;79:14–18
- [35]. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *SeminPerinatol* 1998;22:134–40.
- [36]. Lamireau D, Feghali H, Redonnet-Vernhet I, et al. Atteinte hépatique gravidique : mode de revelation d'une anomalie de la bêta-oxydation des acides gras chez l'enfant. *^ Arch Pediatr* 2012 ; 19 : 277–81
- [37]. Bacq Y. Hépatopathies gravidiques. *Hépatogastro* 2013 ; 20 : 583–592. Doi : 10.1684/hpg.2013.0922
- [38]. Reiser V, Douvier S, Ferrut O, Lançon JP, Gisselmann E. Intérêt des examens biologiques pour le diagnostic précoce d'une stéatose hépatique aiguë gravidique. *Ann Fr AnesthRéanim* 1992;11:592–7.
- [39]. Bacq Y, Constans T, Body G, Choutet P, Lamisse F. La stéatose hépatique aiguë gravidique. *J GynecolObstetBiolReprod (Paris)* 1986;15:851–61.

- [40]. Campillo B, Bernuau J, Witz MO, Lorphelin JM, Degott C, Rueff B, et al. Ultrasonography in acute fatty liver of pregnancy. *Ann Intern Med* 1986;105:383–4
- [41]. Bacq Y, Scotto B, Descamps P, Perrotin D, Mesnard L, Pierre F, et al. La densité hépatique est diminuée au cours de la stéatose hépatique aiguë gravidique (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:A259.
- [42]. Bacq Y. La stéatose hépatique aiguë gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 109–15.
- [43]. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS, Hyams JS, et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;19:339–45.
- [44]. Douglas MJ, Ballem PJ. Hematologic disorders. In: *Obstetric anesthesia and uncommon disorders*, Gambling DR, Douglas MJ, Eds WB Saunders company, 1988:307–331
- [45]. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995–1008.
- [46]. Moulis G, Comont T, Germain J, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Clinical Epidemiology and First-Line Treatment in Immune Thrombocytopenia Adults. Results of the Carmen Prospective Cohort. *Blood* 2015;126:3473–3473.
- [47]. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;166:260–7. doi:10.1111/bjh.12869.

- [48]. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630–8.
- [49]. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2014;13:577–83. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.026.
- [50]. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), octobre 2009, 1–45. n.d.
- [51]. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Examens biologiques requis pour le diagnostic de PTI. [Document électronique]. < [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-\\_purpura\\_thrombopenique\\_immunologique.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf) >.Page 28, 2017, 73 pages.
- [52]. George JN. Platelets. *Lancet* 2000;355:1531—9.
- [53]. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995–1008.
- [54]. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11– year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306—11.
- [55]. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003;17:7—14.

- [56]. Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the post-partum period. *SeminHematol* 1987;24:119–29.
- [57]. Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Reanimation* 2005;14:594—603
- [58]. George JN. The role of ADAMTS13 in the pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome. *ClinAdvHematolOncol* 2005;3:627—32.
- [59]. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J ThrombHaemost* 2005;3:2420–2427.
- [60]. Loirat C, Frémeaux–Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60—90.
- [61]. Marrache D, Boyer–Neumann C, Mercier F. Maladie de Willebrand, grossesse et accouchement. *Le praticien en anesthésie–réanimation* 2004;8:287—91.
- [62]. Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. In: J Sampol, D Arnoux, D Boutière, Manuel d’hémostase. Eds Elsevier, 1995, Paris:311–336
- [63]. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J ObstetGynecol* 1990; 163: 1147– 50
- [64]. Arnout J, Vermeylen J. Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. *J ThrombHaemost* 2003;1:931—42.

- [65]. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *ObstetGynecol* 1992;80:614—20
- [66]. Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2012;17(Suppl. 1):153—5.
- [67]. Jean-Vivien Schaal, Catherine Fischer, Kristel Boyer, Frédéric J. Mercier, *Thrombopénie et grossesse, Le praticien en anesthésie réanimation*, Volume 16, n° 6, pages 323–334 (décembre 2012)
- [68]. Seri M, Pecci A, Di Bari F et al. MYH9- related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine*, 2003;82:203–215
- [69]. Fishman EB, Connors JM, Camann WR. Anesthetic management of seven deliveries in three sisters with the May-Hegglin anomaly. *AnesthAnalg* 2009;108:1603—5.
- [70]. George Pentheroudakis, Nicholas Pavlidis. Cancer and pregnancy: Poena magna, not anymore. *European Journal Of Cancer* 42 (2006) 126 –140
- [71]. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J ObstetGynecol* 2003;189:1128– 35.
- [72]. SCHAAL, Jean-Vivien et al. *Thrombopénie et grossesse. Etiologies. Le praticien en anesthésie réanimation*. Elsevier Masson SAS.2012.Page 332.
- [73]. Sébahoun G. Purpuras thrombopéniques. In: Sampol J, Arnoux D, Boutiere B Eds *Manuel d'hémostase* Elsevier, Paris, 1995:245–257

- [74]. Ekeus C, Hogberg U, Norman M. Vacuum assisted birth and risk for cerebral complication in term newborn infants; a population-based cohort study. *BMC Preg Childbirth*. 2014; 14: 36.
- [75]. Boehlen, Françoise Md; Hohlfeld, Patrick Md; Extermann, Philippe Md; Perneger, Thomas V. Md; De Moerloose, Philippe Md, « Platelet Count at Term Pregnancy: A Reappraisal of the Threshold », *Obstetrics & Gynecology*: January 2000 – Volume 95 – Issue 1 – p 29–33 Original Research
- [76]. Association de biologie praticienne. Confrontations ABP en cytologie hématologique.<http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=95>. [Image en ligne]. (Consulté le 22/02/2018).
- [77]. Collège National des Enseignants de Dermatologie. <Sémiologie dermatologique>.Page11.(01/02/2011)[http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_1/site/html/3\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/3_2.html) (consulté le 18/02/2019).
- [78]. Annales de dermatologie et de vénéréologie. Purpura chez l'enfant et l'adulte. Vol 132, N° SUP10 – octobre 2005 pp. 212–215.
- [79]. ARIYANAYAGAM, Shashi M. et al. Anemia And Hyperbilirubinemia More Than Just Hemolysis; A clinicopathologic case study. *The Journal of Lancaster General Hospital*. Winter 2007 – Vol.2, No.4. Pages 131–135.
- [80]. Collège National des Enseignants de Dermatologie. <Sémiologie dermatologique>.Page15.(01/02/2011)[http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_1/site/html/3\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/3_2.html) (consulté le 21/02/2019).

- [81]. Association de biologie praticienne. Confrontations ABP en cytologie hématologique. <http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=95>. [Image en ligne]. (Consulté le 22/02/2018).
- [82]. Thrombopénie et agrégats plaquettaires –Morphologie des rouges. Laboratoire BIO67–Biosphere. <  
[https://www.bio67.fr/sites/default/files/fiche\\_47-thrombopenie\\_et\\_agregats\\_plaquettares-morphologie\\_des\\_rouges-.pdf](https://www.bio67.fr/sites/default/files/fiche_47-thrombopenie_et_agregats_plaquettares-morphologie_des_rouges-.pdf)> Octobre 2015. [Document en ligne]. (Consulté le 22/02/2018).
- [83]. Pseudothrombopénie non EDTA-dépendante: à propos d'un cas. TITOU. Hicham et al. *The Pan African Medical Journal*. (En ligne) 2017.
- [84]. BERNADOU Alain. Pathologie des plaquettes. <http://www.cytologie-sanguine.com/html/plaquettes.php> . (En ligne)
- [85]. Chia J, Hsia CC. Pseudothrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4168. [PubMed]
- [86]. Ault KA. Platelet counting: is there room for improvement? *Lab Hematol*. 1996;2:139-143.
- [87]. Naku I, Aquaronne D, et al. *Revue Française des Laboratoires*. 2002. Novembre. Les pièges de la numération automatique des plaquettes. N°347.
- [88]. Bizzaro N. Laboratorio di Patologia Clinica Ospedale Civile Tolmezzo. Italy: 2007. Pseudothrombocytopenia; pp. 999-1004.
- [89]. Martin-Toutain I, Sttegrana C, Ankr A. High levels of heparin-platelet factor 4 antibodies in patients with pseudothrombocytopenia: risk of misdiagnosis. *J Thromb Haemost*. 2009 Aug;7(8):1416-8. [PubMed]

- [90]. Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique asbl. Protocole élaboré par le groupe Périnat du GGOLFB – 2017
- [91]. Jang.IH, Hursting.MJ, When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005;111:2671–83.
- [92]. Warkentin.TE, Aird.WC, Rand.JH. Platelet–endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology AmSocHematol Educ Program* (2003):497–519.
- [93]. Coppo.P, Veyradier.A. Microangiopathies thrombotiques: physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation* 14 (2005):594–603.
- [94]. Warkentin.TE, Roberts.RS. Hirsh.J, Kelton.JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest* 2005;127:1857–61.
- [95]. Moise KJ Jr, Cotton DB. Discordant fetal platelet counts in a twin gestation complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;156(5):1141–1142.
- [96]. Rawand Pouls Shamoon, Nawsherwan Sadiq Muhammed, Muhammed Salih Jaff, Prevalence and etiological classification of thrombocytopenia among a group of pregnant women in ErbilCity, Iraq, *Turk J Hematol* 2009; 26: 123–8.
- [97]. Susanna Sainio, Riitta Kekomaki, Seija Riikonen And Kari Teramo, Maternal thrombocytopenia at term : a population-based study, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 744–749.

- [98]. Parnas M, Sheiner E, Shohan-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, et al, Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy, Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio. 2006; 128:163–8.
- [99]. N. Kouhen M. Rachad, Z. Khammar, K. Amrani, L. Lamchacti, R. Berrady, S. Rabhi, H. Bouguern, H. Chaara, A. Melhouf, W. Bono, Thrombopénie et grossesse : résultats d'une étude prospective à propos de 43 cas, La Revue de médecine interne 30S (2009) S323–S384, doi:10.1016/j.revmed.2009.10.086
- [100]. Wike C, Pereira PL, Neeser E, Fleseh I, Rodegerdts AE, Becker HD. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome : Elevation of diagnostic and therapeutic potions : a unicenter study. Am J ObstetGynecol 2004; 190 : 106–12.
- [101]. Reiser V, Douvier S, Ferrut O, Lançon JP, Gisselmann E. Intérêt des examens biologiques pour le diagnostic précoce d'une stéatose hépatique aiguë gravidique. Ann Fr AnesthRéanim 1992;11:592–7.
- [102]. Cadroy Y1, Grandjean H, Pichon J, Desprats R, Berrebi A, Fournié A, Boneu B., Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia, Br J Obstet Gynaecol. 1993 May;100(5):416–20
- [103]. Sibai BM, Ramadn MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J. ObstetGynecol 1993; 169: 1000–6.

- [104]. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP syndrome. *Am J ObstetGynecol* 2000; 183 : 444–8.
- [105]. Kaplan C. et al. Les thrombopénies maternelles au cours de la grossesse, conséquence fœtales et néonatales. *Hématologie*, 1999; 5: 461–8.
- [106]. Levy JA, Murphy LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Am Board FamPract*2002;15:290–7
- [107]. Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, Yvart J, Weill B, Tchernia G. Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow-up of 50 cases. *Blood* 1998;92:4573–80.
- [108]. Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot JP, Subtil D, Puech F. The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden. *GynecolObstetFertil*2006;34:94–100.
- [109]. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785–99.
- [110]. Van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, Peters WH, Huisjes AJ, Franx A, et al. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. *Hypertens Pregnancy*2008;27:253—65.
- [111]. Bernuau J, Degott C, Nouel O, Rueff B, Benhamou JP. – Non-fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983; 24: 340– 344.
- [112]. C L Ch'ng et al. "Prospective Study of Liver Dysfunction in Pregnancy in Southwest Wales," *Gut* 51, no. 6 (December 2002): 876–80.

- [113]. 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—86.
- [114]. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol* 2005;66:387–94.
- [115]. Laure Federici, Khalid Serraj<sup>1</sup>, Frédéric Maloisel<sup>2</sup>, Emmanuel Andrès, Thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique, Volume 1237, Issue 9, 09/2008, Pages 1187–1354, ISSN 0755–4982
- [116]. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927–35.
- [117]. Murrin RJ, Murray JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: aetiology, Pathophysiology and treatment. *Blood Rev* 2006;20:51–60.
- [118]. Hepner DL, Tsen LC. Severe thrombocytopenia, type 2B von Willebrand disease and pregnancy. *Anesthesiology* 2004;101: 1465–7.
- [119]. Fogerty.A. Thrombocytopenia in pregnancy : Mechanisms and management. *Transfusion Medicine Reviews*. 2018
- [120]. COMONT. Thibault. DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE. Thrombopénie Immunologique au cours de la Grossesse: Analyse de la Prise en Charge Réalisée au CHU de Toulouse entre 2010 et 2015 et Evaluation de l'Impact d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire « Immunopathologie et Grossesse ». Université Toulouse III Paul Sabatier .2016. 69 pages.

- [121]. YESSAD.Hidayat et KHEMSINE.Abdelouahab. Mémoire de fin d'études. <Thrombopénie et grossesse> CHU DE BEJAIA.2016. 115 pages.
- [122]. BENABADJI. Samir et al. . Mémoire pour l'obtention du doctorat en médecine. < Thrombopénie et grossesse>. UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID 2017. 65 pages.
- [123]. Jean-Vivien Schaal, Catherine Fischer, Kristel Boyer, Frédéric J. Mercier, Thrombopénie et grossesse, Le praticien en anesthésie réanimation, Volume 16, n° 6, pages 323–334 (décembre 2012)
- [124]. M. Khellaf, V. Loustau, P. Bierling, M. Michel, B. Godeau, Thrombopénie et grossesse, Volume 3744, Issue 8, 08/2012, Pages 417–e48, ISSN 0248–8663, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.05.011>
- [125]. Arnaud L, Mathian A, Le ThiHuong D, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z. Syndrome des antiphospholipides et grossesse. Rev Med Interne 2011;32:S26–3
- [126]. A. Goel et al, "How Accurate Are the Swansea Criteria to Diagnose Acute Fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? ,"Gut 60, no.1 (January 2011): 138–39;author reply 139–40, doi:10.1136/gut.2009.198465.
- [127]. P. Rozenberg. Intérêt du sulfate de magnésium dans la prise en charge de la prééclampsie 10.1016/j.gyobfe.2005.06.025
- [128]. A. DELHUMEAU, J.C. GRANRY, J.P. MONRIGAL, F. COSTEROUSSE Therapeutic use of magnesium in anaesthesia and intensive care Ann Fr Anesth R~anim, 1995 ; 14:406–416

- [129]. B. Girard, G. Beucher, C. Muris, T. Simonet, M. Dreyfus Sulfate de magnésium et pré-éclampsie sévère J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; 34 (cahier 1) : 17-22.
- [130]. FEDERICI Laure et al. Thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. Cytopénies. Mise au point. *ELSEVIER MASSON*. 2008. Page 1301.
- [131]. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, Baili L, Khellaf M, Touboul C, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. Br J Haematol 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12976>
- [132]. MAMOUNI.N. Le HELLP syndrome (à propos de 61cas). These pour l'obtention du doctorat en médecine. *Faculté de médecine et de pharmacie de Fes*. 2008. 153pages.
- [133]. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J-I, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. Int J Hematol 2002; 75:426-33.
- [134]. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. Blood 1994; 84:1851-6.
- [135]. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2012; 87:15.

- [136]. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1998; 103:397–401
- [137]. G. Beucher, T. Simonet, M. Dreyfus. Management of HELLP syndrome 10.1016/j. gy ob fe.2008.08.015
- [138]. Collinet; Jourdain Prise en charge du HELLP Réanimation 16 (2007) 386–392 EMC 2007
- [139]. Prise en charge de prééclampsie sévère. Conférence d'experts 2000
- [140]. Pourrat a, F. Pierre b, G. Magninb le syndrome HELLP: Dix commandements O. *La Revue de médecine interne xxx* (2008)
- [141]. P. Collinet a,\*, M. Delemer–Lefebvre a, S. Dharancy b, J.–P. Lucot a, D. Subtil a, F. Puech a . Le HELLP syndrome: diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 94–100
- [142]. T. Pottecher; F. Audibert. A. Aya (SFAR), F. Bayoumeu; D. Benhamou (SFAR), et all Réanimation des formes graves de pré–éclampsie JGYN–04–2001–30–02–0368–2315–101019–ART1
- [143]. Marie–Jeanne Boutroy; Françoise Bayoumeu Utilisation des antihypertenseurs en obstétrique [5–036–A–20]
- [144]. A. Moignon prééclampsie éclampsie LA SFAR .conférence d'experts .2007.
- [145]. PEC thérapeutique de la CIVD Y.Blanleil EMC 2005.
- [146]. C. Boyer. Facteur VII active recombinant EMC 2006.
- [147]. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti–D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J*

Haematol 2003; 123:142–6.

- [148]. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh (o) (D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 2000; 95:2523–9.
- [149]. Patil AS, Dotters-Katz SK, Metjian AD, James AH, Swamy GK. Use of a Thrombopoietin mimetic for chronic immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:483–5.
- [150]. Alkaabi JK, Alkindi S, Riyami NA, Zia F, Balla LMA, Balla SM. Successful treatment of severe thrombocytopenia with Romiplostim in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21:1571–4.
- [151]. Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017; 130(9):1097–1103.
- [152]. Loustau V, Pourrat O, Mandelbrot L, Godeau B. [Immune thrombocytopenia and pregnancy: State of knowledge and unanswered questions]. *Rev Med Interne*. 2015;36(3):167–172.
- [153]. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Pt 2 Suppl 1):481–483.
- [154]. Subbaiah M, Kumar S, Roy KK, Sharma JB, Singh N. Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289(2):269–273.

- [155]. Yan M, Malinowski AK, Shehata N. Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. *Obstet Med*. 2016; 9(1):15–20.
- [156]. Melekoğlu NA, Bay A, Aktekin EH, Yilmaz M, Sivasli E. Neonatal Outcomes of Pregnancy with Immune Thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017; 33(2):211–215.
- [157]. Purushothaman J, Puthumana KJ, Kumar A, Innah SJ, Gilvaz S. A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with elthrombopag. *Asian J Transfus Sci*. 2016; 10(2):155–158.
- [158]. Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2016; 128(10):1329–1335.
- [159]. Iolanda João Mora Cruz Freitas Ferreir et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with Eltrombopag – A case report. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction (2018)*, <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.06.010.13pages>.
- [160]. Hviid A and Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CM AJ*. 2011; 183: 796–804.
- [161]. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beigie L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: progressive cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000; 62: 385–392.
- [162]. Ekeus C, Hogberg U, Norman M. Vacuum assisted birth and risk for cerebral complication in term newborn infants; a population-based cohort study. *BMC Preg Childbirth*. 2014; 14: 36.

- [163]. Estcourt L, Malouf R, Hopewell S, Doree C, Van Veen J. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4:CD011980.
- [164]. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia; pathogenesis and management. *Blood*. 1992; 80: 2697–714.
- [165]. Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin F, Lie LM, Freedman J. Epidural anaesthesia in pregnant women with low platelet counts. *Obstet Gynecol*. 1988; 71: 918–20.
- [166]. Beilin YM, Zahn J, Comeford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 90,000/  $\mu$ L. *Anesth Analg*. 1997; 85: 385–90.
- [167]. Letsky EA. Hemostasis and epidural anaesthesia. *Int J Obstet Anaesth*. 1991; 1:51–4.
- [168]. Loo CC, Dahlgren G, Iresdedt L. Neurologic complications in obstetric regional anaesthesia. *Int J Obstet Anaesth*. 2000; 9:99–124.
- [169]. Beilin YM, Bodian CA, Haddad EM, Leibowitz AB. Practice patterns or anesthesiologists regarding situations in obstetric anesthesia where clinical management in controversial. *Anesth Analg*. 1996; 83: 735–41.
- [170]. Van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2013; 105:236–43.

- [171]. Rottenstreich. A et al. Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count <100.000. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 231. (2018). 75–79.
- [172]. Martin J.N., Rinehart B., May W.L., Magann E.F., Terrone D.A., Blake P.G. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes levels, and low platelet count) syndrome classification Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1373–1384
- [173]. Andrea.I.Tranquili; Beatrice Landi; AllesandraCorredtti Inflammatory cytokines patterns in the placenta of pregnancies complicated by HELLP sd; Dec 2006
- [174]. Dreyfus M Prise en charge du HELLP 1997 EMC
- [175]. Minakami H, Kuwata T, Sato I. Gestational thrombocytopenia : is it new ? Am J Obstet Gynecol 1996 ;175 :1676–7.
- [176]. Belkin A, Levy A, Sheiner E. Perinatal outcomes and complications of pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22: 1081–5.
- [177]. Mc Crae KR. Thrombocytopenia in pregnancy : differential diagnosis, pathogenesis and treatment. Blood Rev 2003; 17:7–14
- [178]. British Committee for standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Obstet Br J Haematol 2003; 120:574–96.

- [179]. Chames MC, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33.
- [180]. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, Shanklin DR. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;10:680–2
- [181]. MacLean MA, Cameron AD, Cumming GP, Murphy K, Mills P, Hilan KJ. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol Obstet* 1994;101:453–4.
- [182]. Bacq Y, Constans T, Body G, Choutet P, Lamisse F. La stéatose hépatique aigue gravidique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1986 ;15 :851–61.
- [183]. Riely CA, Latham PS, Romero R, Duffy TP. Acute fatty liver of pregnancy : a reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med* 1987; 106:703–6.
- [184]. Shoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with fatty-acid oxydation defect in the offspring. *Gastroenterology* 1991;100:544–8
- [185]. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993;341:407–8
- [186]. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS, Hyams JS, et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;19:339–42
- [187]. A. Moignon preeclampsie éclampsie LA SFAR .conférence d'experts .2007.

- [188]. Ingrid P.M. Gaugler-Senden \*, Annemarie G. Huijssoon, Willy Visser, Eric A.P. Steegers, Christianne J.M. de Groot Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation Audit in a tertiary referral center European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 128 (2006) 216–221
- [189]. Purdie JM, Walters BNJ. Acute fatty liver of pregnancy : clinical features and diagnosis. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1988 ; 28 :62–7.
- [190]. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy : an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. Am J Obstet Gynecol 1994; 171 : 1342–7.
- [191]. Desaint B, Cadranel JF, Legendre C, Duvoux C, Guivarch P, Florent C, et al. La stéatose hépatique aigue gravidique. A propos de cinq observations avec survie maternelle. Rean Soins Intens Med Urg 1989 ;5 :81–3.
- [192]. Bacq Y. Stéatose hépatique aigue gravidique. Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Trousseau, Tours. Gastroenterol Clin Biol, 1997, 21, 109–115.
- [193]. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. Semin Liver Dis 1987 ;7:47–54.
- [194]. Mantz JM, Porte A, Stoeckel ME, Hindelang C, Jaeger A, Tempe JD, et al. Syndrome de Sheehan (stéatose hépatique aigue de la grossesse). A propos de huit observations. Bull AcadNatl Med 1987 ; 171 : 1135–42.
- [195]. Piech JJ, Thieblot P, Haberer JP, Delatour M, Moinade S, Gaillard G. Grossesse gémellaire avec stéatose hépatique aigue, puis insuffisance anté-hypophysaire et diabète insipide. Presse Med 1985 ; 14 :1421–3

- [196]. Tchernia G, Morel Kopp MC, Yvart J, Weill B, Tchernia G. Pregnancy-associated thrombocytopenia and hidden maternal auto-immunity. Br J Haematol 1993;84:457-63.
- [197]. Ajznberg N, Dreyfus M, Kaplan C, Yvart J, Weill B, Tchernia G. Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow-up of 50 cases. Blood 2001;92:4573-80