



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 47

# THROMBOPENIE ET GROSSESSE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

**Madame Imane HAMD AOUI**  
*Née le 17 Avril 1995 à Arfoud*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Accouchement; Grossesse; Thrombopénie

Membres du Jury :

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Mona NAZIH**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Anass JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت علي وعلى والدي  
وأن أعمل صالحا ترضاه  
وأصلح لي في ذريتي إني تبت  
إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



## **DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

## **ADMINISTRATION :**

### ***Doyen***

Professeur Mohamed ADNAOUI

### ***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

Professeur Brahim LEKEHAL

### ***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Toufiq DAKKA

### ***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Jamal TAOUFIK

### ***Secrétaire Général***

Mr. Mohamed KARRA

# 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS :

### DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale



### JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*  
Neurologie

### JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*  
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*  
*Directeur du Médicament*

**DECEMBRE 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**MARS 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**MARS 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**MARS 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

*Doyen de FMPT*



Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**DECEMBRE 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**NOVEMBRE 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**NOVEMBRE 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

**JANVIER 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique



*Directeur Hôp. Ar-razi Salé*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **NOVEMBRE 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **DECEMBRE 2000**

Pr.ZOHAIR ABDELLAH \*  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad

Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation



Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**DECEMBRE 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUÏLE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale



## JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

## JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina \*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

## AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

## DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

## OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire.  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



Chirurgie générale *Dir. Hôp. Av. Marrakech*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**DECEMBRE 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

**MARS 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra

Ophthalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophthalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**OCTOBRE 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique



## DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

## MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil \*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss \*

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed \*

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek \*

Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane \*

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal \*

Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha \*

Cardiologie

*\* Enseignants Militaires*

## FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir

Pharmacologie

Pr.AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr.AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr.AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr.BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr.BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr.BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr.BENNANA Ahmed\*

Informatique Pharmaceutique

Pr.BENSGHIR Mustapha \*

Anesthésie Réanimation

Pr.BENYAHIA Mohammed \*

Néphrologie

Pr.BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr.BOUABID Ahmed Salim\*

Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr.CHAIB Ali \*

Cardiologie

Pr.DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr.DINI Nouzha \*

Pédiatrie

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr.EL FATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr.EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique



Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*  
Pr.REGRAGUI Wafa  
Pr.RKAIN Hanan  
Pr.ROSTOM Samira  
Pr.ROUAS Lamiaa  
Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
Pr.SALIHOUN Mouna  
Pr.SAYAH Rochde  
Pr.SEDDIK Hassan \*  
Pr.ZERHOUNI Hicham  
Pr.ZINE Ali\*

Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie



**AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*  
**MAI 2013**

Pr.BOUSLIMAN Yassir

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr.BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**AVRIL 2014**

Pr.ZALAGH Mohammed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique

ORL



**PROFESSEURS AGREGES :**

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L



Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

\* ***Enseignants Militaires***

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 10/10/2018*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*





***Dédicaces***

***Je dédie cette Thèse***

***Au nom D'ALLAH***

***Le tout puissant et miséricordieux, louange et gloire***

***à DIEU qui m'a permis de mener à bien ce travail.***

***A mon très cher père***

***Brahim Hamdaoui,***

*De tous les pères, tu es le meilleur...*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités  
humaines, ta persévérance et perfectionnisme..*

*En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes,  
d'encouragement et de prières...*

*Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et de  
tous vos efforts..*

*En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves..*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et  
mon profond amour..*

*Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.*

***A ma très chère mère***

***Zakia Elhamdaoui,***

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice..*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de  
ma vie..*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande  
affection et ma profonde reconnaissance..*

*J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices..*

*Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et  
bonheur..*

***A ma très chère sœur***

***Hajar Hamdaoui,***

*Symbole de l'honnêteté et de la gentillesse.*

*Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels  
et d'amour, d'attachement que j'éprouve à ton égard.*

*Je te remercie pour ton support, ta générosité*

*et ton amour inconditionnel..*

*Je te dédie ce travail en témoignage de toute l'affection*

*et l'amour que je te porte..*

*Puisse Dieu te protéger, garder et renforcer notre fraternité.*

*Tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

***A mes chers frères Oussama et Mohamed Hamdaoui,***

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et  
de tendresse envers vous mes deux chers frères*

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais..*

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut  
pour vous combler..*

***A mes grands parents,***

*Je vous remercie pour votre affection et vos encouragements.*

*Veillez accepter ce modeste travail comme témoignage*

*de mon amour et mon respect.*

*Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie..*

***A mes très chers oncles et tantes***

*Merci pour votre soutien, votre amour.*

*J'ai de la chance de vous avoir comme famille.*

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

*Puisse Dieu combler votre vie de bonheur, santé et beaucoup de succès.*

***A tous mes amis à la faculté de Médecine,***

*Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse, leur tendresse et  
leurs grands cœurs..*

*Qu'elles trouvent ici, le témoignage de tout mon amour et toute ma  
reconnaissance pour leur inlassable soutien..*

*Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.*

***A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement  
de citer.***

***A Tous Mes enseignants tout au long de mes études..***

***A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce  
travail.***

***À tous ceux qui ont choisi cette pénible tâche de soulager les gens et  
diminuer leurs souffrances.***



***Remerciements***

***A notre maître et président de jury de thèse***

***Madame Souad Benkirane***

***Professeur d'hématologie biologique***

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de ma  
thèse.*

*Votre gentillesse, et votre disponibilité permanente ont toujours suscité  
mon admiration.*

*J'espère à travers ce travail être à la hauteur de vos attentes. Veuillez y  
trouver, cher maître, l'expression de ma profonde gratitude, ma haute  
considération et mon profond respect.*

***A notre maitre et Rapporteur de thèse***

***Monsieur Azelarab Masrar***

***Professeur d'hématologie biologique et Chef de service du laboratoire  
d'hématologie à Avicenne.***

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles  
vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction.*

*Nous avons eu auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus  
avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre amabilité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et  
professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect.*

*Nous voudrions être digne de la confiance que vous nous avez accordée et  
vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère  
reconnaissance et profonde gratitude.*

***A notre Maitre et co-rapporteur de thèse***

***Monsieur Anass JEAIDI***

***Professeur d'hématologie biologique***

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de  
juger ma thèse.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de ma reconnaissance et de ma  
profonde estime.*

***A notre Maitre et co-rapporteur***

***Madame Mona NAZIH***

***Professeur d'hématologie biologique***

*L'immense honneur que vous me faites en acceptant d'être parmi notre jury, mérite que je vous présente, à travers ces quelques lignes, mes profonds sentiments de gratitude et de respect.*



***Liste des abréviations***

## Liste des abréviations

<b>ADAMTS-13</b>	: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13
<b>ADN</b>	: Acidedésoxyribonucléique
<b>ADP</b>	: Adénosine diphosphate
<b>AT</b>	: Antithrombine
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>BFUE/MK</b>	: Burst forming unit-erythroid and megakaryocyte
<b>CFU-GEMM</b>	: Colony forming unit- granulocyte, erythroid macrophage and megakaryocyte
<b>CFU-L</b>	: Colony forming unit- lymphoid
<b>CFU-MK</b>	: Colony forming unit-megakaryocyte
<b>CIVD</b>	: Coagulation intra-vasculaire disséminée
<b>CS</b>	: Cellules souches
<b>EDTA</b>	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
<b>EPO</b>	: Erythropoïétine
<b>FVW</b>	: Facteur Von Willebrand
<b>GAG</b>	: Glycosaminoglycanes
<b>G-CSF</b>	: Granulocyte-colony stimulating factor
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte makrophage-colony stimulating factor
<b>GP</b>	: Glycoprotéine
<b>GT</b>	: Thrombopénie gestationnelle
<b>HBPM</b>	: Héparine de bas poids moléculaire
<b>HELLP</b>	: Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelets count

<b>HRP</b>	: Hématome rétroplacentaire
<b>IFN</b>	: Interférons
<b>LIF</b>	: Leukemia inhibiting facteur
<b>MAT</b>	: Microangiopathie thrombotique
<b>MFIU</b>	: Mort fœtale in utero
<b>MGG</b>	: May-GrünwaldGiemsa
<b>MK</b>	: Mégacaryocyte
<b>MPL-R</b>	: Thrombopoietin Receptor
<b>NF-E2</b>	: Nuclear factor-erythroid 2
<b>PG</b>	: Prostaglandines
<b>PTI</b>	: Purpura thrombopénique immunologique
<b>PTT</b>	: Purpura thrombotique thrombocytopénique
<b>RCIU</b>	: Retard de croissance in utero
<b>SAPL</b>	: Syndrome des anticorps antiphospholipides
<b>SCF</b>	: Stem cell factor
<b>SHAG</b>	: Stéatose hépatique aigue gravidique
<b>SHU</b>	: Syndrome hémolytique et urémique
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activée
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor $\beta$
<b>TIH</b>	: Thrombopénie induite par l'héparine
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>TQ</b>	: Temps de Quick
<b><math>\beta</math>TG</b>	: $\beta$ thromboglobuline



***Liste des illustrations***

## Listes des figures

<b>Figure 1:</b> Prévalence des causes de thrombopénie en fonction du trimestre de présentation et du nombre des plaquettes .....	7
<b>Figure 2:</b> Les différents stades de maturation des mégacaryocytes de la moelle osseuse .....	15
<b>Figure 3:</b> L'hématopoïèse .....	17
<b>Figure 4:</b> Régulation humorale de la mégacaryocytose.....	19
<b>Figure 5:</b> Régulation moléculaire de la mégacaryocytose .....	20
<b>Figure 6:</b> Observation des plaquettes en microscopie électronique à balayage (A,B) Et transmission (C, D) .....	22
<b>Figure 7:</b> Structure de plaquette.....	26
<b>Figure 8:</b> Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse .....	44
<b>Figure 9:</b> Les étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse.....	46
<b>Figure 10:</b> Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT.....	61
<b>Figure 11:</b> Stratégie thérapeutique devant un purpura thrombotique thrombocytopénique.....	79
<b>Figure 12:</b> Conduite à tenir devant une thrombopénie à la grossesse .....	82

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Répartition les plaquettes chez 6770 femmes enceintes au 3 <sup>ème</sup> trimestre et chez 270 femmes contrôles non enceintes appariées sur l'âge.....	6
<b>Tableau 2:</b> Variations des paramètres de la coagulation pendant la grossesse et le post-partum.....	37
<b>Tableau 3:</b> Eléments du diagnostic différentiel des pathologies spécifiques de la grossesse .....	65
<b>Tableau 4:</b> Eléments cliniques et biologiques d'orientation du diagnostic d'une thrombopéniependant la grossesse.....	72
<b>Tableau 5:</b> Appréciation du risque hémorragique .....	73
<b>Tableau 6:</b> Conduite à tenir thérapeutique .....	84



# ***Sommaire***

<b>I. Introduction</b> .....	2
<b>II. Intérêt de la question</b> .....	4
<b>III. Epidémiologie</b> .....	6
<b>IV. Rappels physiologiques</b> .....	10
a. Définition de la plaquette .....	10
b. Physiologie de la plaquettogénèse.....	10
1. Mégacaryopoïèse .....	10
i. Le compartiment des CS .....	10
ii. Le compartiment des progéniteurs .....	11
iii. Endomitose .....	13
iv. Le compartiment des précurseurs .....	13
2. Plaquettogénèse .....	16
3. Régulation de la mégacaryopoïèse .....	17
1. Régulation humorale : extrinsèque .....	17
2. Régulation moléculaire : intrinsèque .....	19
c. Morphologie des plaquettes .....	21
d. Biochimie plaquettaire .....	22
a. Le Glycocalix .....	22
b. La membrane plaquettaire .....	23
c. Cytoplasme .....	24

5. Fonctions des plaquettes .....	26
a. Hémostase .....	26
b. Autres fonctions .....	30
4. Méthodes d'exploration des plaquettes .....	31
5. Particularités de l'hémostase au cours de la grossesse .....	33
a. Hémostase et grossesse normale .....	33
i. Pendant la grossesse .....	33
ii. Pendant l'accouchement et le post partum .....	36
b. Pathologies spécifiques de la grossesse .....	37
<b>V. Démarche diagnostique .....</b>	<b>40</b>
1. La réalité de la thrombopénie .....	40
2. la profondeur de la thrombopénie .....	40
3. Interrogatoire .....	40
4. Examen clinique .....	41
5. Avis et consultation d'hématologie pour compléter le bilan hématologique.....	41
6. Le diagnostic étiologique à envisager .....	43
<b>VI. Etiologies .....</b>	<b>46</b>
1. Thrombopénie gestationnelle .....	46
2. Purpura immunitaire thrombocytopénique.....	49
3. Pré-éclampsie et HELLP syndrome .....	52
4. Stéatose hépatique aigue gravidique .....	56

5. Microangiopathies thrombotiques.....	59
6. Maladie de Von Willebrand 2B .....	65
7. Coagulations intravasculaires disséminées obstétricales .....	67
8. Causes rares de thrombopénie non spécifiques de la grossesse .....	69
a. Syndrome des Ac anti phospholipides .....	69
b. Causes congénitales .....	69
c. Causes centrales .....	70
d. Causes infectieuses .....	70
e. Causes médicamenteuses et toxiques .....	71
<b>VII. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>75</b>
1. Thrombopénie gestationnelle .....	75
2. Purpura thrombopénique immunitaire .....	75
3. Prééclampsie et HELLP syndrome .....	77
4. Stéatose hépatique aigue gravidique .....	78
5. Microangiopathies thrombotiques .....	78
6. Maladie de Willebrand 2B .....	80
7. Coagulation intravasculaire disséminée obstétricale .....	80
<b>VIII. Conduite à tenir pratique .....</b>	<b>82</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>85</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>87</b>
<b>Références.....</b>	<b>91</b>



## **I. Introduction :**

La thrombocytopénie, définie comme une numération plaquettaire inférieure à 150 000 /L, Il s'agit de la deuxième cause de troubles sanguins pendant la grossesse après l'anémie. Elle complique 7 à 10% de toutes les grossesses.(1) Dans la majorité des cas, la thrombopénie est modérée et n'est pas assortie d'un risque hémorragique important, mais elle peut être le témoin de l'existence d'une pathologie sous-jacente comportant des risques pour la mère et l'enfant et qu'il importe donc de la déterminer.(2)

Les étiologies de la thrombocytopénie sont dominées par la thrombocytopénie gestationnelle (> 75%), qui ne nécessite aucune exploration et aucun traitement spécifique; il survient généralement au cours du dernier trimestre de la grossesse et se corrige spontanément après l'accouchement. Les autres étiologies sont: la thrombocytopénie immunitaire (PTI), primaire ou associée à d'autres pathologies; Le PTI peut apparaître au début du premier trimestre de la grossesse, les syndromes de microangiopathie thrombotique et la thrombocytopénie obstétricale: prééclampsie et syndrome HELLP.(3)

Une collaboration interdisciplinaire entre hématologiste, obstétricien, et anesthésiste-réanimateur est nécessaire pour déterminer les différentes étiologies de cette thrombopénie, mettre les stratégies thérapeutiques, pouvoir estimer le risque hémorragique chez la mère et l'enfant, et juger la possibilité de réaliser une analgésie-anesthésie locorégionale ; en effet cette dernière est contre-indiquée si la thrombopénie expose à un risque hémorragique authentifié.

Notre travail est une étude bibliographique où 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.



***Intérêt de la question***

## II. Intérêt de la question :

La thrombopénie pendant la grossesse se manifeste par des signes hémorragiques lorsque le taux de plaquettes est  $< 50$  G/L si elle est isolée, et en dessous de 100G/L si elle est associée à une autre cause de saignement.(4) Elle expose à deux types de risques :

- Risque hémorragique maternel
- Risque de thrombopénie fœtale avec risque hémorragique in utero ou en périnatal

Malgré que la survenue de la thrombopénie au cours de la grossesse soit dans 70% un phénomène bénin, il est difficile, mais cependant essentiel, de distinguer la thrombopénie dite gestationnelle, sans retentissement sur le fœtus, qui se corrigera spontanément dans le post-partum et ne nécessitant pas de traitement, des autres étiologies pouvant mettre en jeu le pronostic materno-foetal.

En présence d'une thrombopénie, la difficulté réside à faire le diagnostic et authentifier le risque hémorragique qui varie selon les étiologies et dans le temps.

Pour répondre à ces questions, notre étude a comme objectifs :

- Décrire les aspects étiologiques de la thrombopénie au cours de la grossesse.
- Préciser les principales modalités de prise en charge de la thrombopénie au cours de la grossesse



# ***Epidémiologie***

### III. Epidémiologie :

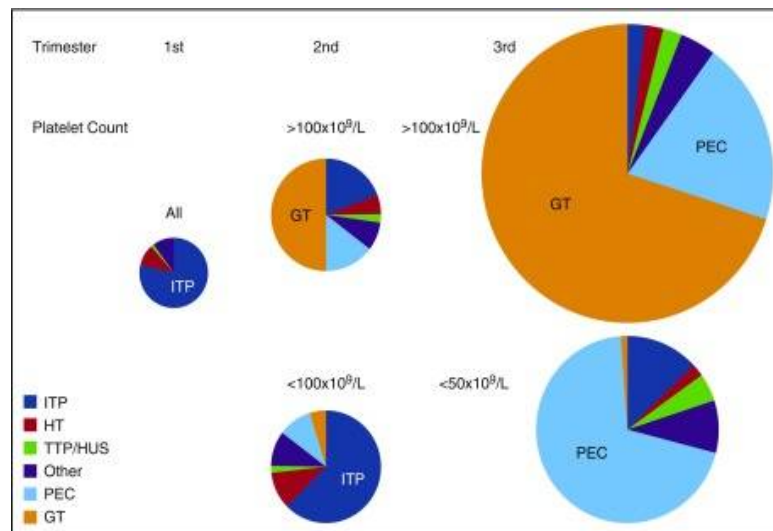
Un taux de plaquettes inférieur à 150 G/l est retrouvé dans environ 10% des grossesses, ce qui en fait la deuxième anomalie hématologique la plus fréquente chez la femme enceinte juste derrière l'anémie (environ 42% des femmes enceintes à travers le monde selon l'OMS). Des études récentes qui ont évalué le taux de plaquettes chez plus de 6000 femmes enceintes ont démontré que la moyenne et le nombre de plaquettes diminue au 2,5<sup>ème</sup> percentile d'environ 10% par rapport à un groupe témoin de femmes en bonne santé, non enceinte et de même âge(5). Elle survient 4 fois plus fréquemment pendant la grossesse que dans la population des femmes non enceintes.

**Tableau 1: Répartition les plaquettes chez 6770 femmes enceintes au 3<sup>ème</sup> trimestre et chez 270 femmes contrôles non enceintes appariées sur l'âge**

Caractéristiques	Enceintes	Contrôles	p
<i>Âge moyen</i>	29.8	29.6	0.68
<i>Taux plaquettes</i>	213	246	0.001
<i>2.5* percentile</i>	116	164	0.001
<i>97.5* percentile</i>	346	362	0.33
<i>&lt; 150G/L</i>	11.6%	1.0%	0.001

Dans une importante série scandinave de plus de 4000 grossesses, 7 % des femmes avaient moins de  $150 \times G/L$  plaquettes en fin de grossesse et 1 % moins de 100 G/L au cours de la grossesse (6). Il est classé comme légère ( $100-150 G / l$ ), modérée ( $50-100 G / l$ ) ou sévère (moins de  $50 G / l$ ). (7)

Il existe plusieurs causes possibles de thrombocytopénie pendant la grossesse. Les plus courantes sont: thrombocytopénie gestationnelle (60-75%), prééclampsie et HELLP syndrome (21%) et thrombocytopénie immunitaire idiopathique (3 -10%), et les 1 à 2% restants sont constitués de rares thrombocytopénies constitutionnelles, infections et tumeurs malignes.



**Figure 1: Prévalence des causes de thrombopénie en fonction du trimestre de présentation et du nombre des plaquettes**

Le risque hémorragique maternel est proportionnel à la sévérité de la thrombopénie et conduit à contre-indiquer l'analgésie-anesthésie locorégionale lorsque celui-ci est imminent.

Selon une étude rétrospective portant sur 119 grossesses,(8) la plupart des grossesses (76 ; 65.5%) s'étaient déroulées sans aucune complication hémorragique, 15 grossesses soit (12.9%) avaient des symptômes légers (ecchymoses et purpura), 21 des grossesses 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).



***Rappels physiologiques***

## **IV. Rappels physiologiques:**

### **a. Définition de la plaquette :**

Les plaquettes sanguines sont de petites cellules anuclées, provenant de la fragmentation du cytoplasme de grandes cellules de la moelle osseuse hématopoïétique, les mégacaryocytes.(9) Elles sont relarguées dans le sang où leur nombre varie dans des conditions physiologiques de 150000 à 400000/ $\mu$ l. Leur durée de vie est de 7 à 12 jours avant leur élimination par phagocytose des macrophages du système réticulo-histiocytaire au sein du foie, de la rate et la moelle osseuse.

Les plaquettes sont les acteurs essentiels du maintien de l'intégrité vasculaire. Leur fonction majeure est d'assurer l'hémostase dite « primaire » conduisant à la formation d'un thrombus riche en plaquettes ou « thrombus blanc ».(10) Cependant, on s'aperçoit aujourd'hui qu'elles ont également un rôle important dans les processus de cicatrisation, de régulation de l'inflammation, d'angiogenèse et de séparation des vaisseaux lymphatiques et sanguins.(11)

### **b. Physiologie de la plaquetto-génèse:**

#### **1. Mégacaryopoïèse :**

La mégacaryopoïèse correspond à la différenciation des cellules souches (CS) hématopoïétiques en mégacaryocytes qui sont les acteurs de la production plaquettaire. On distingue, par la suite, plusieurs compartiments :(12)

#### **i. Le compartiment des CS :**

Les progéniteurs mégacaryocytaires sont issus des CS hématopoïétiques pluripotentes, capables à la fois de s'auto reproduire et de se différencier en progéniteurs des lignées hématopoïétiques.

Les CS hématopoïétiques sont des cellules à longue durée de vie, pluripotentes et de ce fait capables de régénérer tous les types de tissus hématopoïétiques par leur capacité d'autorenouvellement, quand les CS s'engagent dans la différenciation mégacaryocytaire, elles perdent en même temps leur capacité d'auto renouvellement et leur propriété multipotente. Les CS engagées sont alors appelées progéniteurs hématopoïétiques.

## **ii. Le compartiment des progéniteurs :**

Localisées dans la moelle osseuse chez l'adulte, les progéniteurs mégacaryocytaires sont des cellules non reconnaissables morphologiquement.(13)

### **➤ Progéniteurs pluripotents :**

#### **• CFU-GEMM :**

Dans une première étape, la CS hématopoïétique donne naissance à un progéniteur myéloïde commun : colony forming unit- granulocyte, erythroid makrophage and megakaryocyte (CFU-GEMM) et un progéniteur lymphoïde commun : colonyforming unit- lymphoid (CFU-L).

#### **• BFU-E/MK**

Les progéniteurs myéloïdes communs s'engagent par la suite vers les lignages spécifiques. Cependant, les lignées érythroïdes et mégacaryocytaires dérivent d'un progéniteur bipotent appelé burstforming unit-erythroid and megakaryocyte (BFUE/MK) qui s'engage par la suite vers une seule lignée.

➤ **Progéniteurs engagés :**

• **BFU-MK :**

Ces cellules sont les progéniteurs les plus primitifs de la lignée mégacaryocytaire. Elles sont uniquement engagées vers le lignage mégacaryocytaire. Elles donnent des colonies composées de plus de 50 cellules organisées en plusieurs sous colonies.[8] Après leur multiplication, les forming unit- megakaryocyte (BFU-MK) donnent des progéniteurs immatures appelés colony forming unit-megakaryocyte (CFU-MK).

➤ **CFU-MK :**

Ces cellules diffèrent des précédentes par leur capacité proliférative moindre. Dans la moelle osseuse, leur fréquence est estimée à environ 25 pour 1 000 cellules. La taille des colonies formées est variable, allant de 3 à plus de 80 selon la technique de culture utilisée. Ainsi, après arrêt de la prolifération, les progéniteurs CFU-MK se différencient en promégacaryoblastes.

➤ **Promégacaryoblastes :**

Les promégacaryoblastes sont des cellules transitionnelles issues des CFU-MK. A ce stade, la synthèse de l'ADN se poursuit mais il y a perte du potentiel prolifératif. Ce sont de petites cellules rondes de 15 à 50  $\mu\text{m}$  de diamètre, et encore mononucléées (ploïdie de 2 à 4N). Ces cellules, qui représentent 5 à 10% des cellules de la lignée mégacaryocytaire de la moelle osseuse, ne sont pas encore différenciables des autres progéniteurs. [8]

Après le stade de promégacaryoblaste, on entre dans un compartiment plus mature qui est le siège des endomitoses et des remaniements cytoplasmiques importants.

### **iii. Endomitose :**

L'endomitose est une particularité singulière de la lignée mégacaryocytaire. Elle correspond à une réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) sans division cytoplasmique. Ce phénomène commence au stade des promégacaryoblastes mais, se produit essentiellement au stade des mégacaryoblastes. Ces mégacaryoblastes subissent donc une succession d'endo-duplications ou endomitoses conduisant à un noyau d'une teneur en ADN équivalente à 2, 4, 8, 16, ou même 32 ou 64 fois celle des cellules haploïdes germinales. La phase d'endo-duplication de l'ADN des mégacaryocytes se caractérise, sur le plan morphologique, par une condensation progressive de la chromatine du noyau, une augmentation de la taille nucléaire, un rapport nucléocytoplasmique qui reste élevé comme dans toute cellule immature et un cytoplasme basophile, riche en ribosomes et dépourvu de granulations.

Les mégacaryoblastes deviennent morphologiquement identifiables du fait de leur augmentation de taille, perdent leur nom de progéniteurs pour s'appeler précurseurs.(14)

### **iv. Le compartiment des précurseurs :**

C'est un compartiment de maturation. Ce phénomène est un processus continu qui est observé en 8 jours. Ainsi, les mégacaryocytes sont classés en plusieurs stades de maturation.(13)

#### **➤ Mégacaryoblaste (stade I)**

Le mégacaryoblaste est issu du promégacaryoblaste. C'est une cellule de 20 à 30  $\mu\text{m}$  avec un noyau plurilobé (ploïdie de 2 à 8N). C'est la première cellule identifiable morphologiquement, elle est caractérisée par sa taille augmentée, en

rapport avec l'hyperploïdie. À ce stade débute l'expression de diverses protéines importantes, pour la plupart spécifique de cette lignée : les glycoprotéines (GP) IIIa, GPIb, le facteur Von Willebrand (FVW), le platelet factor 4 (PF4), le complexe membranaire GPIIb-IIIa ou cluster de différenciation 41/61 (CD 41/61) et la GPIb (CD42b). C'est encore à ce stade que débute la biogenèse des granules  $\alpha$ , en plus du processus d'endomitose préalablement défini. (12)

#### ➤ **Mégacaryocyte basophile (stade II)**

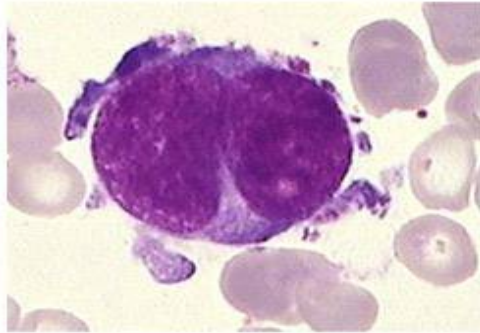
Le mégacaryocyte basophile correspondant au stade où la ploïdie est maximale et où cesse la synthèse d'ADN, son noyau commence à se lobuler. La taille de son cytoplasme augmente, il devient basophile en coloration par le May-Grünwald Giemsa (MGG) et quelques granulations apparaissent. Le rapport nucléocytoplasmique diminue. La taille de la cellule est de 40 à 80  $\mu\text{m}$  de diamètre.(13)

#### ➤ **Mégacaryocyte granuleux (stade III)**

Le mégacaryocyte basophile devient granuleux ; les organites des futures plaquettes et le système de membrane de démarcation s'installent : la cellule grossit (50 à 100  $\mu\text{m}$  de diamètre), le cytoplasme devient azurophile (présence de nombreuses granulations).

#### ➤ **Mégacaryocyte mature (stade IV)**

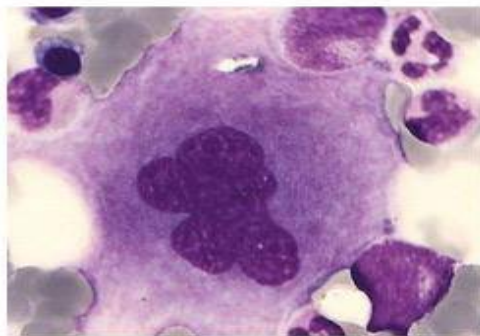
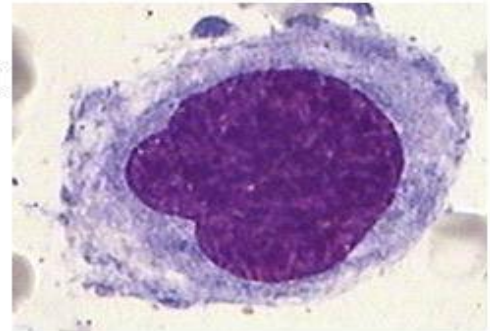
Enfin, dans le mégacaryocyte mature ou plaquetto-gène débute la formation des plaquettes : les granules se regroupent et le système de membrane de démarcation s'organise et s'aligne pour donner naissance aux futures plaquettes. À ce stade, le mégacaryocyte a une taille qui varie entre 50 et 120  $\mu\text{m}$ . Le système de membrane de démarcation est très développé et joue un rôle essentiel, puisqu'il participe directement à la production de plaquettes.



**Mégacaryoblaste** : ou MK stade I.  
La ploïdie augmente (4 – 8 N) et la maturation cytoplasmique débute également. Sur étalement et coloration au MGG : cellules de 20 à 30 µm de diamètre avec un rapport N/C élevé. Poursuite des endomitoses.



**Mégacaryocyte basophile** : ou MK stade II ou promégacaryocyte. A ce stade la ploïdie atteint son apogée et la synthèse d'ADN cesse (la majorité des MK ont une ploïdie = 16N) ; quelques granulations apparaissent. Diamètre des cellules : 40 – 80 µm



**Mégacaryocyte granuleux** : ou MK stade III. Les organelles plaquettaires et le système de membranes de démarcation délimitant des territoires plaquettaires commencent à s'organiser.



**Mégacaryocyte mature** : ou MK stade IV ou plaquettogène ou thrombocytogène. Les granulations se regroupent en petits paquets dans le cytoplasme, ébauches des futures plaquettes : ce stade produit les plaquettes.

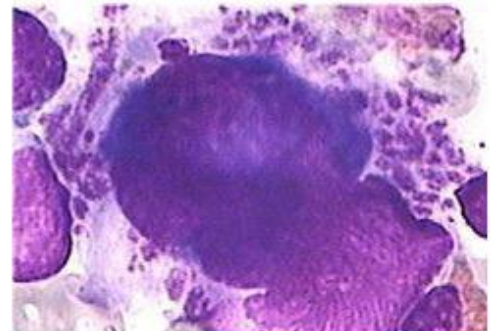


Figure 2: Les différents stades de maturation des mégacaryocytes de la moelle osseuse

## **2. Plaquetto-genèse :**

Elle correspond à la formation et à la libération des plaquettes à partir de la fragmentation du mégacaryocyte mature. Chaque mégacaryocyte donne naissance à plusieurs centaines de plaquettes.

Le lieu de formation des thrombocytes reste objet de controverse : pour les uns, il s'agirait de la moelle osseuse et pour les autres, ce serait après le passage des cellules mégacaryocytaires dans la circulation pulmonaire. Toutefois, le mégacaryocyte, à ce stade, par son système de démarcation très développé, joue un rôle essentiel dans la production des plaquettes par la formation d'extensions appelées proplaquettes. Celle-ci débute par une genèse microtubulaire au niveau du corps cellulaire. Ces microtubules en glissant les uns le long des autres permettent l'élongation des bras de cytoplasme. De leur côté, l'actine et la myosine interviennent dans la formation des renflements qui correspondent aux futures plaquettes. La fusion de vacuoles présentes de chaque côté de ces constriction permettra la fragmentation des proplaquettes et la libération des plaquettes.

L'utilisation de radioéléments comme le chrome 51 a permis d'établir qu'environ les deux tiers des thrombocytes se trouvent dans la circulation et le tiers restant dans la rate. Le pool splénique constitue une réserve de plaquettes moins matures que les plaquettes circulantes. Ces dernières atteignent un taux de 150 à 400 G/L dans la circulation sanguine normale. Leur durée de vie est de l'ordre de 8 à 10 jours, leur destruction a lieu dans le système réticulo-endothélial essentiellement splénique et accessoirement hépatique. (12)

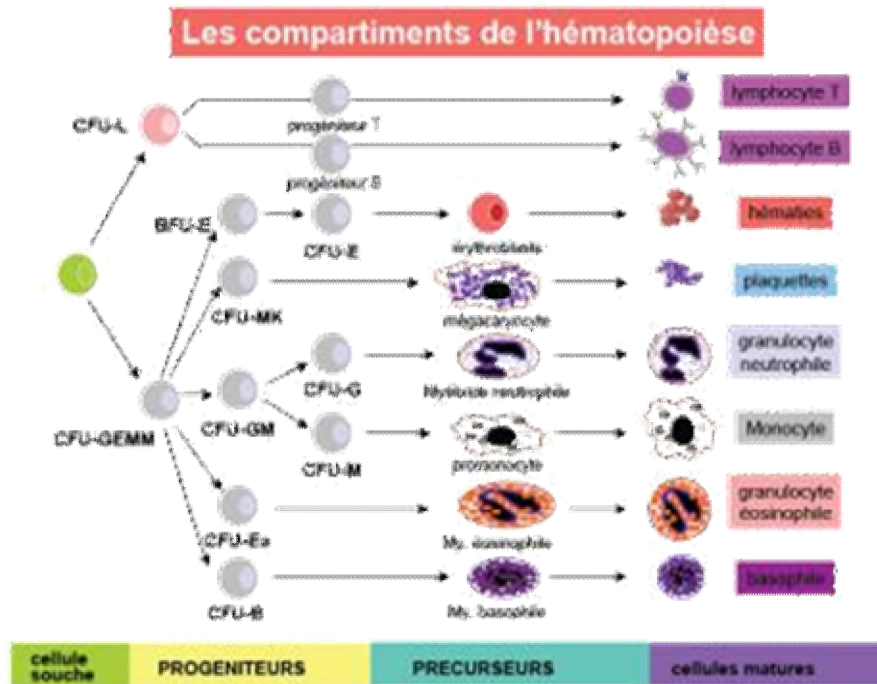


Figure 3: L'hématopoïèse

### 3. Régulation de la mégacaryopoïèse :

#### 1. Régulation humorale : extrinsèque :(12)

Le développement des mégacaryocytes et la formation des plaquettes sont sous la dépendance de nombreuses cytokines, dont la principale est la thrombopoïétine (TPO). Le taux de TPO circulante est essentiellement régulé en feedback par le taux de plaquettes circulantes. En exprimant à leur surface le récepteur de la TPO, le Mpl-R, les plaquettes sont capables de faire baisser le taux de TPO. Ceci est possible, grâce à la capacité de clairance dont dispose les thrombocytes vis-à-vis de cette cytokine. À l'inverse, si le taux des plaquettes baisse, celles-ci n'assurent plus la clairance de la TPO et le taux de cette dernière augmente. Toutefois, d'autres paramètres qui rendent plus complexe la compréhension de la régulation interviennent. Les mégacaryocytes médullaires

expriment également le Mpl-R et participent à la régulation du taux de TPO, ce qui explique qu'au cours du purpura thrombopénique idiopathique (PTI), le faible nombre de plaquettes ne s'accompagne pas d'une augmentation du taux de TPO.

Les autres cytokines qui fonctionnent avec la TPO et ont ainsi une action positive sur la mégacaryopoïèse sont l'interleukine 3 (IL 3), l'IL6, l'IL11, le stem cell factor (SCF), l'érythropoïétine (EPO), le granulocyte, makrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), le granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), l'oncostatine M, le leukemia inhibiting facteur (LIF) et le c-kit ligand . Certains de ces facteurs ont une activité qui n'a été démontrée qu'in vitro sur des cultures cellulaires et n'ont pas de potentiel thérapeutique in vivo (G-CSF, GM-CSF). D'autres peuvent potentialiser l'action de la TPO. L'IL6 et les membres de cette famille (IL11, oncostatine M, LIF) exercent leur action par l'intermédiaire du récepteur GP130. L'IL11 a été utilisée dans le traitement des aplasies médullaires. Finalement, l'œstradiol, synthétisé par les mégacaryocytes, exerce une régulation autocrine et stimule la formation des proplaquettes. Son métabolisme est dépendant du facteur de transcription p45 nuclear factor-erythroid 2 (NF-E2).

Une régulation négative de la mégacaryopoïèse a été mise en évidence in vitro. Elle s'exerce par le biais de plusieurs lymphokines ou monokines comme les interférons (IFN)  $\alpha$  et  $\gamma$ , le tumor necrosis factor (TNF), plus intéressante est peut-être la démonstration d'une régulation négative autocrine qui met en jeu des composants des granules  $\alpha$  mégacaryocytaires. Ainsi le transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) inhibe la mégacaryopoïèse chez la souris et chez l'homme, mais de façon non sélective. L'inhibition par le PF4 ou par la  $\beta$  thromboglobuline ( $\beta$ TG) prédomine sur la lignée mégacaryocytaire.(14)

Le microenvironnement médullaire exerce aussi une action sur la mégacaryopoïèse. Ainsi, les cellules endothéliales sécrètent des cytokines et présentent des molécules d'adhésion favorisant les échanges entre les divers types cellulaires. Les glycosaminoglycanes (GAG) interagissent avec le PF4 et lient certaines cytokines (IL1, IL3, IL6, GM-CSF).

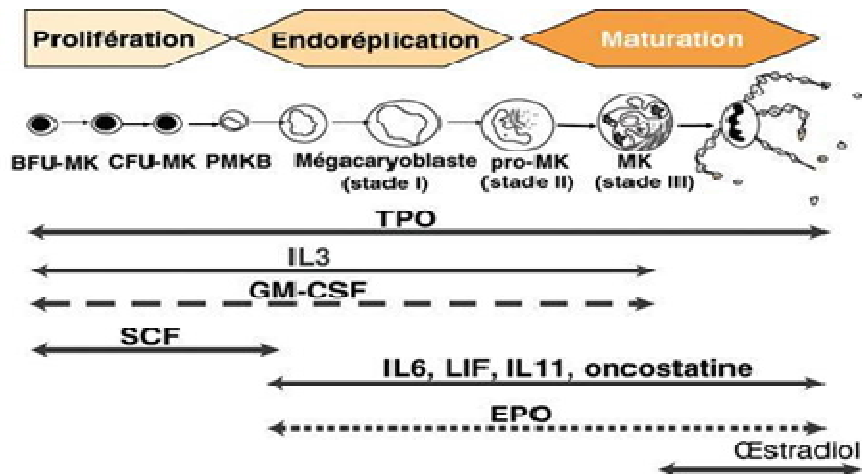


Figure 4: Régulation humorale de la mégacaryocytose

## 2. Régulation moléculaire : intrinsèque

L'expression régulée des différents gènes nécessaires à la différenciation de la lignée mégacaryocytaire est rendue possible par l'action ciblée de complexes faisant intervenir des facteurs de transcription spécifiques de la lignée ou ubiquitaires.

Le facteur runt-related transcription factor (RUNX 1) ou acute myeloid leukemia 1 (AML1) et les cofacteurs globin transcription factor (GATA-1) et friend of GATA-1 (FOG-1) sont impliqués dans l'engagement mégacaryocytaire du progéniteur bipotent érythro-mégacaryocytaire. Le couple GATA-1/FOG-1 est impliqué dans des étapes de maturations cytoplasmiques plus tardives. Le RUNX 1 est un gène cible de réarrangement dans certaines leucémies aiguës myéloïdes humaines d'où sa seconde appellation AML1.(15)

Le facteur friend leukemia integration (FLI-1) intervient dans la maturation cytoplasmique. Il est impliqué dans le contrôle de l'expression de nombreux gènes mégacaryocytaires (GP IX, GP VI, GP IIb). Le facteur MAL-1 est important pour le développement mégacaryocytaire. Sa fusion avec OTT est impliquée dans la leucémie mégacaryoblastique du nouveau-né.

Le facteur essentiel pour les dernières étapes de maturation est le facteur NF-E2. En l'absence de celui-ci dans un modèle murin, les phases d'endomitose et de maturation cytoplasmique se déroulent normalement mais les processus de formation des proplaquettes et de relargage des plaquettes sont affectés, entraînant une thrombopénie marquée et des plaquettes anormales.

Il existe de nombreux autres facteurs de transcription comme ETS-1, GFI-1b qui régulent la mégacaryopoïèse et la thrombopoïèse.

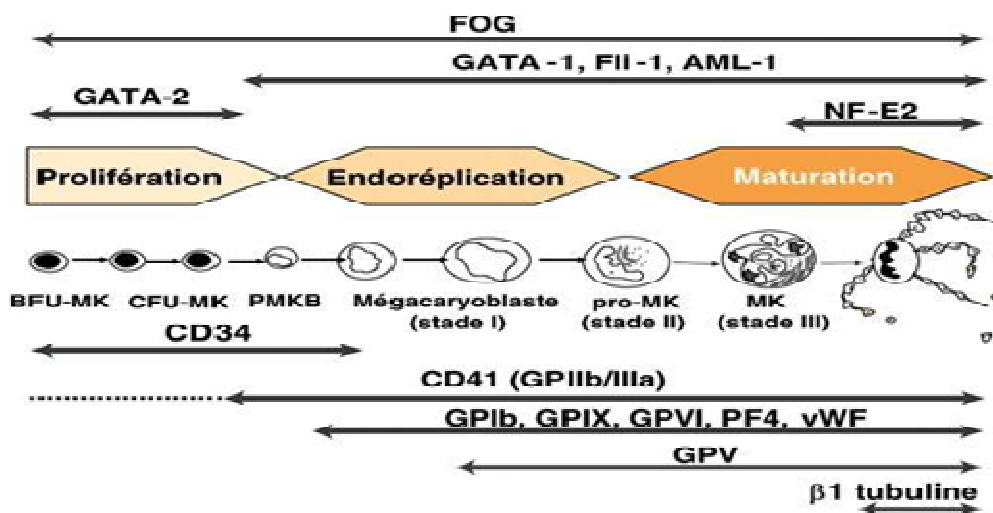


Figure 5: Régulation moléculaire de la mégacaryocytose

### **c. Morphologie des plaquettes :**

Les plaquettes possèdent des caractéristiques morphologiques observées au microscope.

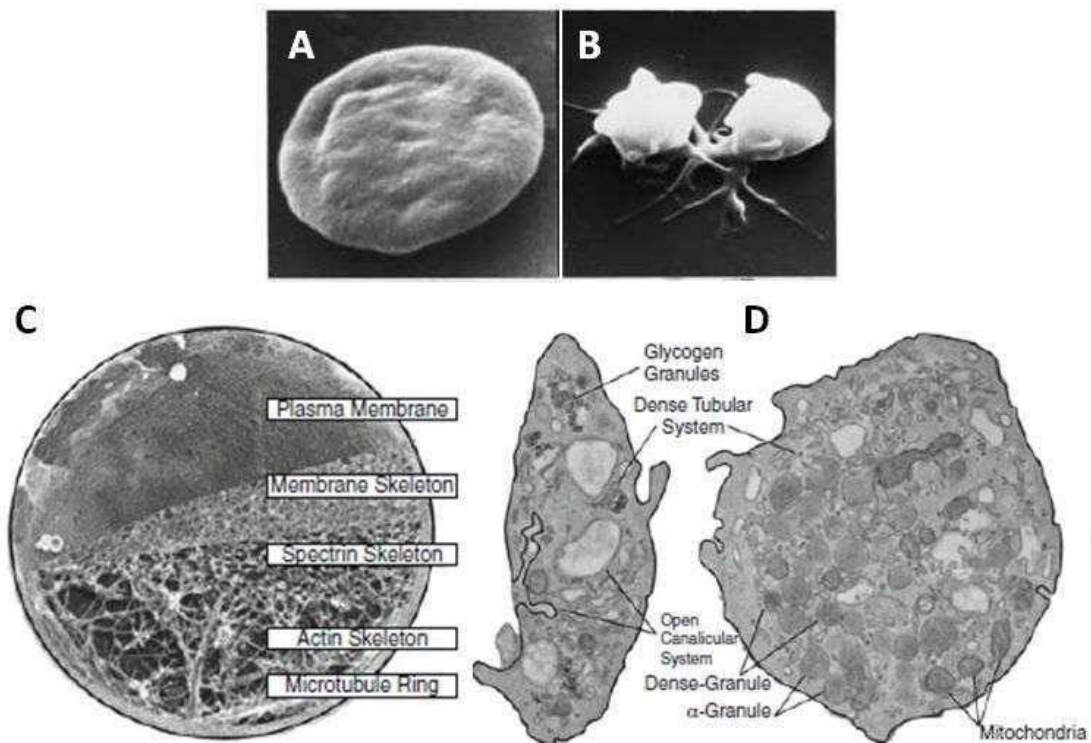
**En microscopie optique**, les plaquettes apparaissent comme des fragments de cytoplasme anucléés arrondis ou ovalaires, mesurant 2 à 3  $\mu\text{m}$  de diamètre, leur volume varie entre 5 et 19  $\mu\text{m}^3$ .

On distingue sur les frottis colorés au May-Grumwald-Giemsa (MGG) deux zones distinctes, l'une centrale : le chromomère et l'autre périphérique : le halomère.

En microscopie à contraste de phase, et à l'état vivant, elles apparaissent discoïdes, émettant des prolongements de longueur croissante qui modifient continuellement leur forme et leur orientation. Ce sont des formes dendritiques qui aboutissent progressivement aux formes étalées. (14)

**Le microscope électronique**, permet d'observer les différents éléments de la plaquette. D'abord on observe la membrane, et les systèmes canaliculaires associés à la membrane cytoplasmique, ensuite à l'intérieur du cytoplasme, on distingue plusieurs types d'organelles (granules denses, les lysosomes et les microperoxyosomes), à la périphérie de la cellule, se trouve groupés les microfibrilles.

Enfin, on observe que le réticulum est lisse ou granuleux et les ribosomes sont peu abondants et que les grains de glycogène sont souvent groupés en amas. (14)



**Figure 6: Observation des plaquettes en microscopie électronique à balayage (A,B) Et transmission (C, D)**

[Morphologie des plaquettes au repos (A) et après activation (B)

La membrane plasmique et le cytosquelette(C) Les différents organites(D)].

#### **d. Biochimie plaquettaire :**

Les constituants biochimiques des plaquettes sont les véritables éléments de base des propriétés physiologiques plaquettaires.

##### **a. Le Glycocalix :**

C'est un revêtement de surface situé à l'extérieur de la membrane. C'est une couche irrégulière et floue dont l'épaisseur varie de 10 à 50 nm.(16)

Le glycocalix est constitué de GAG. C'est le premier site d'interaction des

plaquettes avec l'environnement extérieur. Ainsi, face aux GAG endothéliaux, les plaquettes sont repoussées à distance endoluminale de la paroi vasculaire, par opposition aux charges négatives données par les résidus d'acide sialique.(17)

#### **b. La membrane plaquettaire :**

Comporte une couche de lipides neutres ou polaire dans laquelle peuvent se mouvoir des glycopeptides (GP) ou d'autres protéines suffisamment hydrophobes pour former des associations lipido-protidiques. (18)La composition biochimique cette membrane est la suivante :

##### **❖ Les systèmes membranaires :**

Comme déjà énoncé, nous avons le SCCS ou système canaliculaire ouvert qui est formé grâce aux invaginations de la membrane thrombocytaire reliées à la surface.(19) Il participe à la libération des substances granulaires vers le milieu extracellulaire au cours du processus sécrétoire.

Le système tubulaire dense qui dérive du réticulum endoplasmique lisse mégacaryocytaire est le siège de formation du thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), le lieu de stockage du calcium ionisé (Ca<sup>2+</sup>) et le siège de la synthèse des prostaglandines (PG). (17)

Outre les systèmes de la membrane, les lipides et les protéines représentent respectivement 15% et 60%.

##### **❖ Les lipides :**

Les lipides sont représentés par 78% de phospholipides qui sont distribués de façon asymétrique dans la double couche membranaire. Sur la plaquette au repos, la sphingomyéline est présente dans le feuillet externe et la phosphatidylsérine, le phosphatidylinositol et la phosphatidyléthanolamine dans le feuillet interne.

En dehors des phospholipides, il existe des céramides, des glycolipides neutres et acides ou des gangliosides.

#### ❖ **Les protéines :**

Constituées en particulier des glycoprotéines. Ces GP étaient initialement classées en trois groupes majeurs appelés GPI, II et III avec des poids moléculaires respectifs de 150, 130, 100 kDa. La description des GP de poids moléculaires inférieurs (GP IV, V, VI) est venue compléter la classification initiale.(14)

Les GPIIb et IIIa interagissent pour constituer un complexe équimolaire d'environ 40000 à 80000 sites par plaquette et dépendant du calcium. Ce complexe constitue le site de fixation du fibrinogène sur la plaquette ce qui représente une étape importante de l'agrégation plaquettaire. Ces molécules sont représentées par la fibronectine, la thrombospondine, le FVW.

#### **c. Cytoplasme :**

Faisant suite à la membrane et à ses constituants, il y a le cytoplasme qui en plus d'être constitué d'un cytosquelette comprend différents types d'organelles.

#### ❖ **Le cytosquelette :**

Il est majoritairement constitué de filaments d'actomyosine (actine et myosine) et d'un anneau périphérique de microtubules qui assurent la forme discoïdale des plaquettes au repos. La stimulation par un agoniste induit une polymérisation d'actine et une réorganisation de ce cytosquelette. Morphologiquement, la plaquette activée perd sa forme discoïde pour adopter une forme sphérique avec projection de pseudopodes. En plus de son rôle de charpente cellulaire, le cytosquelette se révèle être un lieu essentiel pour la relocalisation de nombreux complexes protéiques de la signalisation.(19)

### ❖ **Les organelles :**

Ils sont représentés par :(18)

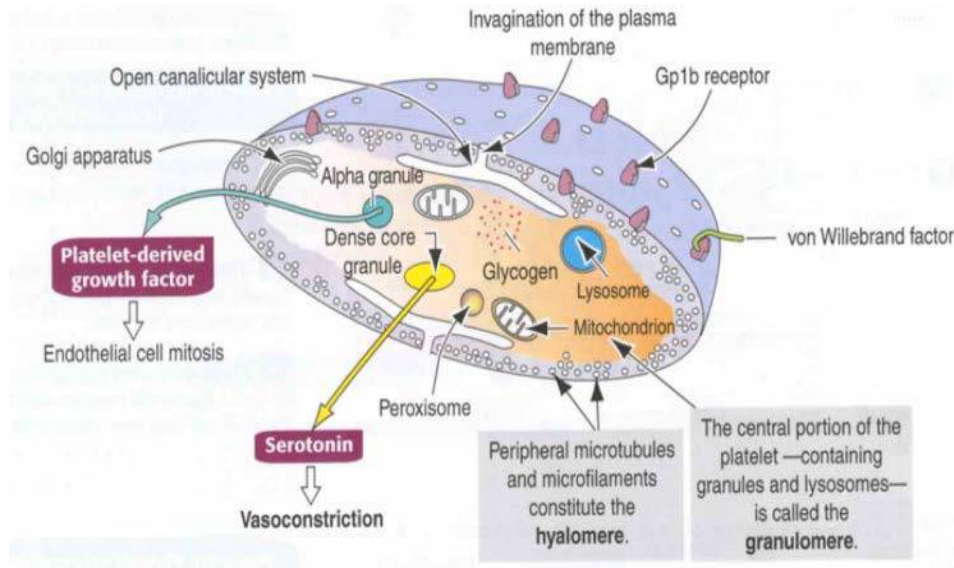
**Les granules denses** qui sont de 3 à 12 par plaquette avec un diamètre inférieur à 0,2  $\mu\text{m}$ . Ils présentent en leur centre, sous un volume variable, un coeur très dense en microscopie électronique (d'où leur dénomination). Ils contiennent le pool des nucléotides adénosine diphosphate (ADP) et adénosine triphosphate (ATP). Les granules denses sont aussi le lieu de stockage de la sérotonine à une concentration de 65nmol/L. Enfin, ils contiennent 70% de cations bivalents essentiellement du  $\text{Ca}^{2+}$  (responsable de la densité en microscopie électronique).

**Les granules  $\alpha$**  ont une taille en moyenne deux fois supérieure à celle des granules denses (0,2 à 0,4 $\mu\text{m}$ ). Ils sont plus nombreux. Il en existe environ une centaine par plaquette. Par le biais de la microscopie électronique, il est possible d'identifier une zone très dense d'aspect nucléoïde contenant les protéoglycane et une matrice d'aspect moins dense. Cette dernière peut être subdivisée en trois régions : une zone adjacente à la zone nucléoïde, une zone intermédiaire souvent associée au marquage des protéines plasmatiques et une zone plus étroite périphérique caractérisée par la présence de structures tubulaires et de grosses protéines : le FVW, la multimérine, le facteur V.

**Les lysosomes** ont une taille intermédiaire entre les deux types de granules. Ils contiennent de la phosphatase acide, des glycosidases, des protéases, de la collagénase, de l'élastase, de la cathepsine G.(20)

**Les microperoxyosomes** sont des microgranules contenant de la catalase. Leur fonction précise est inconnue.(13)

**Les mitochondries et les grains de glycogène** constituent la source d'énergie principale des plaquettes via la phosphorylation oxydative et la glycolyse.(17)



From: Kierszenbaum (2002)

**Figure 7: Structure de plaquette**

## 5. Fonctions des plaquettes :

Les plaquettes jouent un rôle dans plusieurs processus physiologiques et pathologiques dont le principal est l'hémostase.

### a. Hémostase :

C'est un phénomène physiologique qui contribue à la prévention et à l'arrêt des saignements. Il assure le maintien de la fluidité du sang et l'intégrité des vaisseaux. L'hémostase est subdivisée en trois étapes presque simultanées que sont l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Nous nous intéresserons surtout aux deux premières étapes qui sont conditionnées par l'action des plaquettes sanguines.

### ❖ Hémostase primaire :

Les thrombocytes jouent un rôle primordial dans l'hémostase primaire. Cette dernière est mise en route après la survenue d'une brèche vasculaire ; elle aboutit à la formation du clou plaquettaire ou thrombus plaquettaire. Elle est constituée de plusieurs étapes étroitement intriquées.

D'abord, nous avons l'adhésion plaquettaire qui est rattachée à la notion de reconnaissance de la surface lésée par rapport à une surface normale. Elle s'effectue via des interactions spécifiques entre les récepteurs plaquettaires et leurs ligands présents au niveau de certains constituants du sous-endothélium comme les collagènes ou les microfibrilles. Ainsi, la GPIb $\alpha$  plaquettaire par l'intermédiaire de la fixation du FVW permet l'adhésion des plaquettes aux microfibrilles et aux collagènes (I et III).(18) Cette interaction correspond à la phase de ralentissement des plaquettes et peut déjà entraîner un certain degré d'activation. La phase d'arrêt qui lui succède met en jeu la GPIa-IIa par liaison de cette intégrine à ses récepteurs spécifiques présents sur les collagènes I et III. La liaison de la GPVI à ses récepteurs spécifiques au collagène V induit la phase d'activation. D'autres GP appartenant à la famille des intégrines participent au phénomène d'adhésion.

Les paramètres hémodynamiques et rhéologiques jouent aussi un rôle dans ce phénomène d'adhésion. Ils comportent surtout les forces de cisaillement. D'autres paramètres comme le FVW plasmatique semblent également nécessaires à l'adhésion.

La coopération optimale entre les divers récepteurs et ces différents paramètres permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, conditionnant ainsi leur activation.(20)

L'étape d'activation fait suite à celle d'adhésion. Au cours de ce processus, surviennent d'importantes modifications morphologiques et des réactions biochimiques. Ainsi, la plaquette initialement discoïde change de forme et devient sphérique. Ses granules de stockage se concentrent alors en son centre. De plus, elle émet des pseudopodes et développe des invaginations.(14)

Les principaux stimuli physiologiques mis en cause sont l'ADP, la thrombine, le collagène ou les microfibrilles. La stimulation des plaquettes par l'un de ces stimuli entraîne des modifications métaboliques mettant en jeu l'activation des PLA2 et PLC qui sont des enzymes capables de générer des seconds messagers directement impliqués dans l'initiation et la propagation de l'activation plaquettaire.

De plus, cette mobilisation du calcium intracellulaire active la kinase de la chaîne légère de myosine, une protéine kinase dépendante du complexe calcium/calmoduline. Cette chaîne phosphoryle une protéine impliquée dans le changement de forme et dans la centralisation et la sécrétion des granules.(14)

Ce processus d'activation est mis en œuvre afin que soient libérés les constituants granulaires lors de la réaction de libération ou sécrétion. Cette étape est la conséquence de la fusion des membranes granulaires avec le SCCS et la membrane plasmique. Elle met en jeu de façon extrêmement rapide et successive les granules denses, les granules  $\alpha$  puis les lysosomes dont le contenu est libéré dans le but de créer un environnement favorable à l'agrégation plaquettaire et à la réalisation de la coagulation entre autre.(20)

Ainsi, l'agrégation est la faculté des plaquettes à adhérer les unes aux autres sous l'effet d'un stimulus pour former des agrégats cellulaires plus ou moins importants et plus ou moins solides. Cette étape d'agrégation est favorisée

par l'augmentation de calcium intracellulaire entraînant des changements de conformation structuraux au sein du complexe GPIIb-GPIIIa qui permet la fixation du fibrinogène plasmatique. Ce processus est consolidé par l'exposition à la surface plaquettaire de la thrombospondine.(14)

De nombreuses substances peuvent induire in vitro et probablement in vivo l'agrégation plaquettaire : ADP, collagène, adrénaline, sérotonine, acide arachidonique, thromboxane, endopéroxydes, *plateletactivating factor – acéther*(PAF-acéther). Certaines de ces substances comme l'ADP, la thrombine, la sérotonine et l'adrénaline induisent une agrégation dite primaire car celle-ci est faite directement par un mécanisme indépendant de leur capacité à provoquer la libération de l'ADP contenu dans ces plaquettes. Les autres agents sont des agrégants secondaires qui induisent l'agrégation plaquettaire en provoquant la libération d'ADP et/ou la synthèse des PG ou des métabolites apparentés aux plaquettes.(16)

Si l'on revient à l'agrégat plaquettaire, il est initialement très fragile, perméable ; il se consolidera grâce à l'activité contractile plaquettaire faisant intervenir l'actomyosine et grâce à la formation du réseau de fibrine.(14)

Le phénomène d'agrégation plaquettaire ouvre, de ce fait, une porte sur celui de la coagulation.

#### ❖ **Coagulation :**

Lors de l'activation plaquettaire, après l'exposition des plaquettes au collagène, un changement de distribution des phospholipides membranaires se produit avec exposition de la phosphatidylsérine de la face interne à la face externe de la membrane plasmique par un phénomène de flip-flop sous l'effet de la scramblase. La membrane représente alors une micelle phospholipidique

propice à la fixation et à l'activation de certains facteurs de la coagulation.(18) Cette acquisition d'activité procoagulante repose principalement sur la disponibilité du PF3 intimement lié à la disponibilité des phospholipides membranaires non accessibles sur la plaquette au repos.(14) Cette exposition phospholipidique aboutit par ailleurs à la vésiculation des membranes et à la génération de microparticules qui favorisent la dissémination de l'activité procoagulante mais aussi le potentiel d'adhésion.(20)

❖ **Fibrinolyse :**

Ce processus est essentiellement du ressort des cellules endothéliales.(13)

**b. Autres fonctions :**

❖ **Inflammation :**

Les plaquettes peuvent amplifier une réaction inflammatoire par la sécrétion du facteur de perméabilité vasculaire, l'aptitude à promouvoir le chimiotactisme des polynucléaires et la synthèse des PG.(14)

❖ **Immunité :**

Les thrombocytes peuvent être activés par de nombreux complexes antigène-anticorps. Le rôle du complément a été évoqué dans le mécanisme de cette activation. Ainsi, les plaquettes sont capables de fixer des Ig E spécifiques antiparasitaires grâce au complexe GPIIb-IIIa.(14)

❖ **Phagocytose :**

Les plaquettes, par un processus similaire à celui de la phagocytose peuvent englober des particules étrangères variées. Il est souvent difficile de faire la distinction entre une phagocytose réelle et la fixation passive de particules à la membrane qui borde le système canaliculaire.(16)

#### ❖ **Dissémination métastatique :**

Les cellules métastatiques contractent des rapports avec les plaquettes lors de leur dissémination par voie sanguine. Il a été rapporté que les thrombocytes pouvaient adhérer en amas autour de ces cellules métastatiques. Ce phénomène serait nécessaire pour la perméation trans-endothéliale des cellules néoplasiques.(14)

#### ❖ **Autres :**

Les plaquettes sont reconnues comme des acteurs essentiels dans de nombreux autres processus comme la lutte contre l'infection microbienne. Elles sont profondément impliquées dans la cicatrisation des plaies et la santé des os. En fait, l'utilisation d'un traitement par plasma riche en plaquettes (riche en facteurs de croissance et en substances bioactives) est efficace dans l'arthrose et dans les lésions musculaires telles que la tendinopathie de la coiffe des rotateurs.

Des études suggèrent que les plaquettes jouent un rôle fonctionnel dans la pathogenèse de la sepsis et de la défaillance de plusieurs organes.

#### **4. 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 glycoprotéines membranaires (biochimie, techniques ELISA, Western blot, cytométrie de flux): mise en évidence des anticorps antiplaquettaires dans les thrombopénies immunes, voire diagnostic des thrombopénies et du PTI.

- 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.(21)

## **5. Particularités de l'hémostase au cours de la grossesse :**

La grossesse normale s'accompagne de modifications majeures de l'hémostase, allant dans le sens d'un état d'hypercoagulabilité acquis. Ce phénomène plurifactoriel, lié à des modifications hémodynamiques et vasculaires, protège les femmes d'une hémorragie pouvant être fatale au moment de la délivrance.(22,23) En revanche, ces modifications les prédisposent aux complications thromboemboliques. L'hypercoagulabilité augmente progressivement pendant la grossesse, pour être maximale au moment du terme et dans le post-partum immédiat.(24)

La connaissance de ces modifications est nécessaire au diagnostic et au traitement des complications de type hémorragique et/ou thrombotique

des grossesses pathologiques.(25)

### **a. Hémostase et grossesse normale :**

#### **i. Pendant la grossesse :**

Les modifications de l'hémostase pendant la grossesse sont très importantes, associant un état d'hypercoagulabilité acquise à un état inflammatoire. L'hypercoagulabilité est liée à une augmentation du taux des facteurs de coagulation procoagulants d'une part, et à une diminution de l'activité fibrinolytique et du taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation d'autre part. Par ailleurs, la régulation du système immunologique maternel contribue au succès du maintien de la grossesse.(26)

### ❖ **Modifications des plaquettes :**

Une diminution modérée du chiffre des plaquettes est l'anomalie la plus communément observée. Selon différentes études, cette diminution physiologique, varie de 8 % à 15 %, entre le 5ème mois et le terme, sans complication hémorragique.(27–29) Dans la plupart des cas, il s'agit d'une «thrombopénie gestationnelle », caractérisée par un chiffre de plaquettes normal avant la grossesse, une correction spontanée après l'accouchement, l'absence de thrombopénie néonatale, sa physiopathologie est multiple : dilution par augmentation du volume plasmatique, activation plaquettaire, maximum au troisième trimestre, liée à une CIVD physiologique au minimal.(29–32)

L'indication de l'anesthésie péridurale est admise pour un taux de plaquettes  $\geq 80$  G/L.

### ❖ **Facteurs de coagulation :**

La plupart des facteurs de la coagulation augmentent « état d'hypercoagulabilité » avec augmentation principalement du **fibrinogène**, du **F VIII** (x2 en moyenne), du **facteur Willebrand** (x3) et augmentation également, de façon moins importante, des **F VII**, et **F X** expliquant un raccourcissement du Temps de Quick (TQ) à mi- grossesse et ce jusqu'au terme.(27,28)

Les facteurs **V** et **II**, quant à eux, ne varient pas.

En revanche, une diminution du **F IX** de 20 à 30 % est fréquente avec une diminution également de l'ADAMTS13 (protéine clivant le facteur Willebrand (VWF)) contribuant ainsi à l'augmentation du risque thrombotique.

### ➤ **Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation :**

Les inhibiteurs de la coagulation diminuent au cours de la grossesse, l'antithrombine (AT) n'est pas modifiée par les hormones, on observe cependant une baisse modérée de 15 % environ dans les dernières semaines de grossesse, cette diminution est le témoin d'une activation de la coagulation, avec formation physiologique de thromboses inter-villeuses placentaires.(33)

L'évolution de la protéine C (PC) est variable selon le terme, un taux augmenté au deuxième trimestre, suivi d'une diminution au troisième, puis d'une nouvelle augmentation dans le postpartum immédiat.(5,6)

À l'inverse, on note une diminution progressive et importante de la protéine S (PS), voisine de 50 % à terme et persistant deux mois dans le postpartum, plus longtemps en cas d'allaitement, la concentration de la PS est hormonodépendante, il est ainsi recommandé de ne pas doser la PS pendant la grossesse, même précocement. Le déficit de cet inhibiteur est associé à l'augmentation du taux des facteurs VIII, IX, X et VWF, il est aussi responsable 35 d'une résistance à la PC activée acquise de la grossesse, et l'ensemble de ces variations augmentent de façon significative le risque thrombotique.(34)

### ❖ **La fibrinolyse :**

C'est un phénomène physiologique qui permet la redissolution des caillots de fibrine, maintenant la balance hémostatique nécessaire à la fluidité du sang. La capacité fibrinolytique diminue progressivement au cours de la grossesse pour être minimale au 3ème trimestre.(35)

Paradoxalement, il y a une augmentation des D-dimères allant jusqu'à 1000-1200ng/ml à terme (normal < 500ng/ml) (36) qui est le témoin de la formation excessive de caillots de fibrine, par excès de thrombine, entraînant une fibrinolyse réactionnelle physiologique.(37)

## **ii. Pendant l'accouchement et le post partum :**

Le risque thrombotique est maximal dans le post-partum immédiat et pendant au moins 6 semaines.(35)

Ce risque est multifactoriel : correction rapide de la thrombopénie, accentuation du déficit en **protéine S** et persistance d'un taux élevé de **VWF** et de **fibrinogène**.(38)

Dans le même temps, les taux des facteurs de coagulation se normalise (en 3 à 6 semaines en moyenne), ainsi que l'hypofibrinolyse de fin de grossesse (30 minutes après la délivrance).

Ainsi, le pic d'activité procoagulante, proplaquettaire et hypofibrinolytique survient immédiatement après la séparation du placenta, et pendant les 3 heures du post-partum immédiat, objectivée par une importante augmentation du taux des D-dimères.(35)

Paramètres	Semaines de grossesse			Post-partum		
	11 – 15	26 – 30	36 - 40	1 semaine	8 semaines	> 12 semaines
Fibrinogène (g/L)	3,6 (2,9-5,3)	3,9 (3,2-5,8)	4,6 (3,4-6,4)	4,8	2,6	2,7
F VIII (%)	122 (53-833)	162 (67-528)	212 (75-570)	213	86	109
F Willebrand (%)	133 (56-313)	210 (80-492)	376 (133-1064)	351	93	78
F VII (%)	111 (60-206)	158 (75-332)	171 (87-336)	104	94	91
F X (%)	103 (62-169)	119 (74-203)	127 (72-208)	101	91	92
F V (%)	93 (46-188)	91 (34-195)	85 (39-184)	98	80	84
F II (%)	125 (70-224)	120 (73-214)	115 (68-194)	110	106	107
AT	N	N	↓	N	N	N
PC	↑	↓	↑	N	N	N
PS	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	N (sauf si allaitement)

**Tableau 2: Variations des paramètres de la coagulation pendant la grossesse et le post-partum.**

### **b. Pathologies spécifiques de la grossesse**

Les pathologies spécifiques de la grossesse sont définies par leur apparition liée à l'état gravidique et leur guérison par l'arrêt de la grossesse, donc par l'accouchement, effectué le plus souvent en urgence dans certaines situations : il s'agit de cas de **coagulation intravasculaire disséminée**, de **microangiopathie thrombotique** (prééclampsie et syndrome HELLP), de rares **purpuras thrombotiques thrombocytopéniques**.

**Les pathologies à risque hémorragique** sont antérieures à la grossesse ou découvertes à cette occasion : il s'agit de **pathologies héréditaires**, comme la maladie de Willebrand, les thrombopathies ou les femmes conductrices d'hémophilie, ou bien de pathologies auto-immunes, comme le purpura thrombopénique immunologique, dans ces cas les anomalies de l'hémostase sont variablement corrigées et leurs prises en charge dépendent alors du niveau de correction de chaque anomalie.

**Les pathologies à risque thrombotique** comprennent **la thrombophilie héréditaire** (déficits en inhibiteurs de la coagulation, mutations du facteur V et du facteur II) et **la thrombophilie acquise** (anticorps anti-phospholipides). La grossesse et le post-partum sont également des facteurs acquis de thrombophilie, avec un risque maximal de thrombose dans le post-partum, Une bonne évaluation de ce risque est indispensable pour la mise en place éventuelle du traitement anticoagulant le mieux adapté. Il est actuellement établi que les patientes ayant un antécédent de thrombose doivent bénéficier d'une prophylaxie anticoagulante. Les anticoagulants, type anti vitamines K, passent la barrière placentaire, avec un effet délétère connu pour l'embryon et leur indication est donc restreinte. L'héparine, quelle que soit sa forme, ne passe pas le placenta et représente de ce fait le traitement anticoagulant de choix de la grossesse et du post-partum.(26)



***Démarche diagnostique***

## **V. Démarche diagnostique :**

### **1. La réalité de la thrombopénie :**

Confirmer de la numération plaquettaire  $< 150.10^9/L$  sur tube citraté car la pseudothrombopénie par agglutination plaquettaire *in vitro* peut être observée lorsque le sang est prélevé sur l'anticoagulant EDTA.

### **2. la profondeur de la thrombopénie :**

Pour apprécier le risque hémorragique pendant l'accouchement, la délivrance et l'anesthésie locorégionale :

- Plaquettes  $< 20\ 000/mm^3$  : risque d'hémorragie spontanée
- Plaquettes 20-50 000 UI/L : risque d'hémorragies en cas de geste chirurgical
- Plaquettes  $< 50\ 000\ UI/l$  : risque d'hématome sous dural en cas de rachianesthésie.

### **3. Interrogatoire :**

centré sur les antécédents familiaux et personnels d'une thrombopénie ou des signes hémorragiques avec notion des règles prolongées, épistaxis et gingivorragies, hémorragie lors des interventions chirurgicales ou d'extractions dentaires, transfusions, thrombopénie lors des précédentes grossesses, s'enseigner sur le terme de la grossesse

Recherche une prise médicamenteuse, notion de contagé d'une maladie infectieuse, symptômes associés...)

#### **4. Examen clinique :**

- Recherche d'un trouble de l'hémostase primaire : saignement gingival, obstétrical, épistaxis, purpura, pétéchies (sous le brassard a tension),
- Recherche d'une pathologie obstétricale ou médicale intercurrente (hypertension artérielle, fièvre, protéinurie, douleurs épigastriques spontanées ou provoquées par la palpation de l'hypochondre droit)
- Une fièvre, un syndrome œdémateux, une hématurie, des troubles de la conscience ou convulsions pour un SHU ou PTT,
- Un érythème malaire, des arthralgies ou une photosensibilité en faveur d'un lupus érythémateux systémique,(3)
- Signes infectieux, en particulier de septicémie,
- Consommation médicamenteuse,
- Adénopathies, hépato-splénomégalie, évoquant une hémopathie.
- Syndrome anémique et infectieux, suggérant l'insuffisance médullaire,
- Splénomégalie en faveur d'un hypersplénisme.

#### **5. Avis et consultation d'hématologie pour compléter le bilan hématologique :**

L'apparition des plaquettes sur le frottis périphérique peut parfois suggérer une cause de thrombocytopénie ; des plaquettes géantes peuvent être vues dans syndrome de Bernard-Soulier par exemple, qui devrait être accompagné de nombreux antécédents personnels de saignement.

Le syndrome des plaquettes grises serait suggéré par de grosses plaquettes avec peu de granules, ce qui entraînerait un aspect gris. Comme les plaquettes sont plus grosses à la première sortie de la moelle osseuse, un frottis avec la prédominance de grosses plaquettes avec des granules serait attendue en cas de renforcement immunitaire destructif où très peu de plaquettes circulent au-delà de 1 à 3 jours.

Des informations de diagnostic importantes sont également recueillies par l'examen des leucocytes et des érythrocytes ; des rares troubles congénitaux peuvent avoir des morphologies caractéristiques, tels que l'anomalie de May-Hegglin, associée à des corps d'inclusion dans les granulocytes, une carence grave en acide folique ou en vitamine B12 peut se manifester par une pancytopenie, avec des globules rouges macrocytaires et une hypersegmentation des leucocytes sont à craindre.

De l'essentiel est d'examiner le frottis périphérique à la recherche de schisocytes importants, ce qui suggère un processus microangiopathique qui peut survenir lors de la prééclampsie, HELLP syndrome, un PTT ou un SHU atypique et nécessitera une prise en charge clinique urgente.

En plus d'un examen minutieux du frottis périphérique, l'évaluation diagnostique de la thrombocytopénie pendant la grossesse peut inclure des tests de marqueurs d'hémolyse.(39)

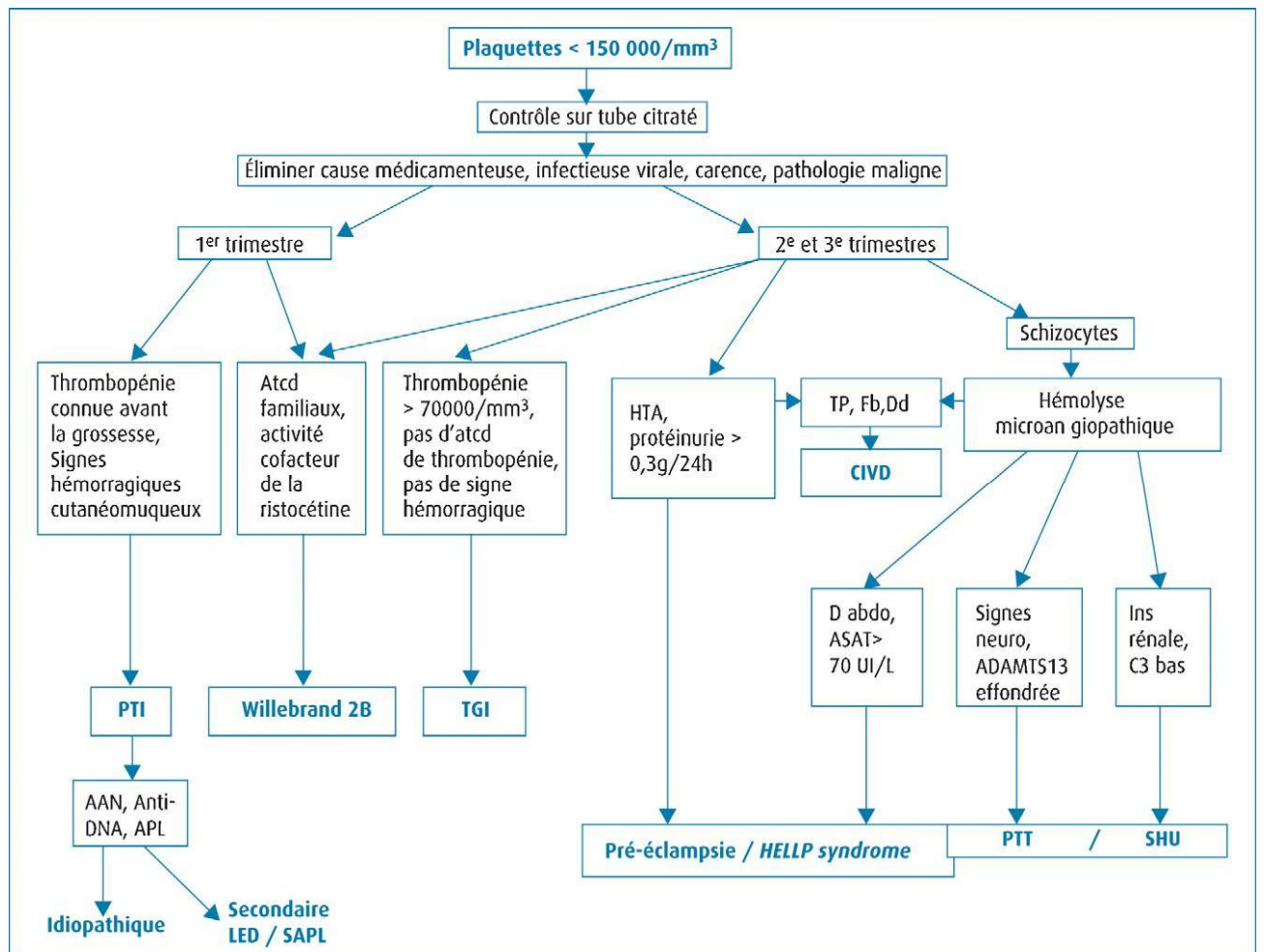
Un bilan d'hémostase avec taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activé (TCA) et dosage du fibrinogène à la recherche d'une CIVD est nécessaire.(3)

## **6. Le diagnostic étiologique à envisager :**

La démarche diagnostique étiologique repose essentiellement sur une anamnèse bien détaillée, ainsi que les circonstances cliniques et le bilan de l'hémostase complémentaire qui permettront d'orienter le diagnostic étiologique.

Les causes médicamenteuses, infectieuses dont le (VIH, VHB, VHC, CMV, H.pylori) et les pathologies hématologiques malignes pourront être rapidement écartées.

Des diagnostics supplémentaires peuvent inclure des tests pour des anticorps anti phospholipides, des anticorps antinucléaires ou du syndrome de Willebrand type 2B.(39)



**Figure 8: Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse**



***Etiologies***

## VI. Etiologies :

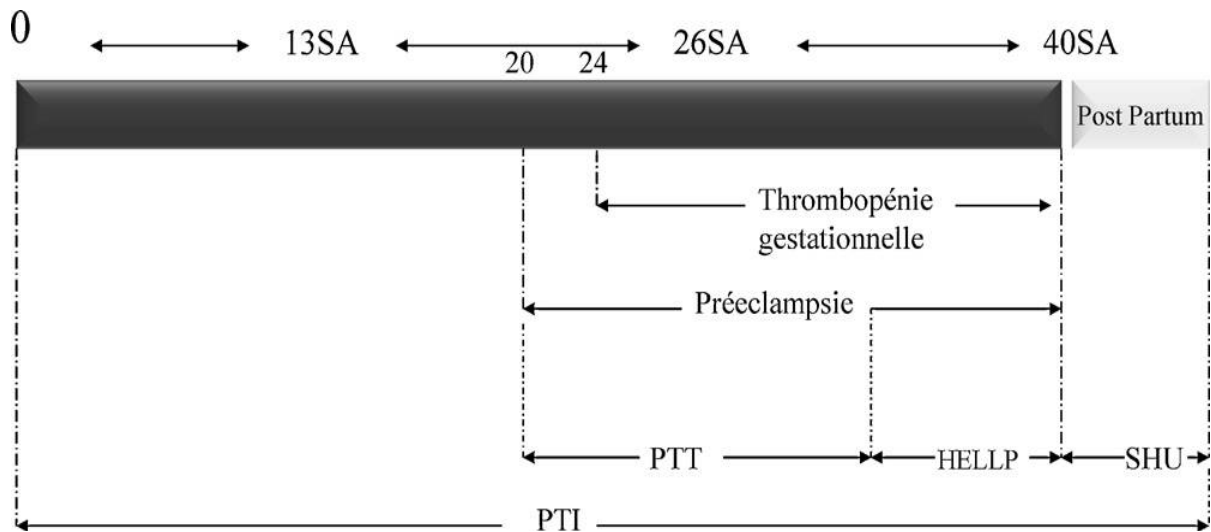


Figure 9: Les étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse

Les Thrombopénies découvertes durant la grossesse peuvent être soit la conséquence de pathologies purement obstétricales (thrombopénie gestationnelle, HELLP syndrome, stéatose hépatique aigüe gravidique) ou bien de pathologies révélées ou majorées par la grossesse (purpura Thrombopénique idiopathique (PTI), Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), Syndrome hémolytique et urémique (SHU), Lupus avec ou sans antiphospholipides, maladie de Willebrand de type IIb), ou bien encore d'infections virales notamment (VIH, hépatite B ou C) ou de carences vitaminiques (folates ou B12).(40)

### 1. Thrombopénie gestationnelle :

La thrombopénie gestationnelle est la cause la plus fréquente des thrombopénies au cours de la grossesse, elle représente 75% des thrombopénies et intéresse 4 à 8% des grossesses.(41)

Elle survient au troisième trimestre et elle est en règle modérée > 70 G/L ne nécessitant aucune prise en charge. En effet, le taux des plaquettes se normalise spontanément après l'accouchement mais il existe un risque de récurrence lors des grossesses ultérieures.(42)

- **Physiopathologie :**

Le mécanisme spécifique de GT n'est pas connu. Divers changements physiologiques survenus pendant la grossesse qui pourraient expliquer le GT ont été proposés, mais aucun ne fournit une explication complète.

Ces mécanismes proposés comprennent: la dilution du volume plasmatique augmenté, la réponse insuffisante de la thrombopoïétine (TPO), la formation d'auto-anticorps plaquettaires, une augmentation de l'activation et de la consommation des plaquettes périphériques au niveau du placenta, des changements dans l'expression et la survie du facteur Von Willebrand (vWF), ou des changements dans l'activité ADAMTS13.(39)

- **Diagnostic :**

Le diagnostic de la thrombopénie gestationnelle est un diagnostic d'exclusion. Il ne peut toutefois être retenu que si les cinq critères suivants sont présents :

- ✓ thrombopénie modérée et asymptomatique (typiquement < 70 G/l, les deux tiers étant entre 130-150 G/l) ;
- ✓ thrombopénie apparue en fin de grossesse (typiquement au troisième trimestre, éventuellement à la fin du deuxième trimestre) ;
- ✓ pas d'antécédent de thrombopénie (sauf au cours d'une grossesse antérieure) ;

- ✓ absence de thrombopénie néonatale ;
- ✓ évolution spontanément favorable de la thrombopénie après l'accouchement.

Ce diagnostic ne peut donc être formellement retenu qu'après l'accouchement. Dans les situations où une thrombopénie est découverte en fin de grossesse sans compte plaquettaire antérieur disponible, une thrombopénie gestationnelle est bien sûr possible mais les diagnostics discutés ci-après doivent aussi être évoqués. (43)

Si la thrombocytopénie ne se résorbe pas dans un délai de 1 à 2 mois après l'accouchement, le diagnostic de PTI ou de HT peut ne devenir évident que rétrospectivement.

Lorsqu'on soupçonne une GT, mais que le nombre de plaquettes se situe entre 50 000 et 80 000 / L, un diagnostic de purpura thrombopénique immunitaire ne peut être exclu. Dans de tels cas, il convient d'administrer de traitement avant la naissance afin d'augmenter le nombre de plaquettes et d'éviter les risques d'anesthésie et d'obstétrique. En GT, il n'y a pas de réponse thérapeutique aux stéroïdes et l'absence de réponse est un argument supplémentaire pour le diagnostic.

La cinétique de la numération plaquettaire est importante à considérer pour étayer le diagnostic et apprécier le risque hémorragique : dans la thrombopénie gestationnelle, la numération plaquettaire se stabilise le plus souvent au troisième trimestre de la grossesse entre 80 et 150.10<sup>9</sup> /L et chute de moins de 20 % entre deux prélèvements à un mois d'intervalle.

- **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.(44)

## **2. Purpura immunitaire thrombocytopénique**

La PTI survient dans une grossesse sur 1 000 à 10 000. Bien que le PTI ne représente qu'environ 3% de tous les cas de thrombocytopénie au cours de la grossesse, il est la cause la plus fréquente de nombre de plaquettes inférieur à  $50 \times 10^9 / L$  détecté aux premier et deuxième trimestres. Le nombre de plaquettes peut chuter pendant la gestation et au moins 15 à 35% des mères doivent être traitées même avant la gestion du travail et de l'accouchement.(45)

- **Physiopathologie :**

Le PTI est une maladie auto-immune, est dû à des anticorps IgG auto-immuns spécifiques dirigés contre les complexes glycoprotéiques de la membrane plaquettaire, entraînant la séquestration et la destruction des plaquettes en circulation dans la rate et le système réticulo-endothélial .

La spécificité des anticorps antiplaquettaires pour l'ITP s'est avérée être d'environ 80%, avec une sensibilité d'environ 60%.(39)

### **Diagnostic :**

Le PTI est un diagnostic d'exclusion; comme la thrombopénie gestationnelle, car il n'y a pas de signes, symptômes ou tests de laboratoire pathognomoniques.

D'un point de vue clinique, la plupart des femmes atteintes de PTI ont des antécédents d'ecchymoses, de pétéchies, d'épistaxis, des saignements gingivaux ou une ménorragie précédant la grossesse, bien que certaines puissent être asymptomatiques.

Des antécédents de thrombocytopénie antérieure, de maladie auto-immune sous-jacente ou de numération plaquettaire  $<50 \times 10^9/l$  rendent le diagnostic de PTI plus probable, une numération plaquettaire  $<100 \times 10^9/l$  au cours du premier trimestre qui diminue progressivement au fur et à mesure que la grossesse progresse est conforme au PTI.(46)

Chez les patients dont le nombre de plaquettes est légèrement diminué et sans antécédents de thrombocytopénie, il peut être difficile de distinguer le PTI de la thrombocytopénie gestationnelle, et la recherche d'anticorps antiplaquettes, même par des méthodes sophistiquées comme la méthode MAIPA (Monoclonal antibody specific immobilisation of platelet antigens), n'a pas une bonne sensibilité et n'est donc pas recommandée). Il est important d'évoquer ce diagnostic car la thrombopénie peut s'aggraver (parfois de façon importante) durant la grossesse et les anticorps peuvent traverser la barrière placentaire et entraîner une thrombopénie foetale/néonatale.(43)

La numération plaquettaire ne s'améliore pas spontanément dans le post partum et la réponse thérapeutique aux stéroïdes ou aux IgIV (immunoglobulines intraveineuses) contribue au diagnostic du PTI.

- **Risque hémorragique :**

- **Risque maternel :**

Les issues maternelles et néonatales sont généralement favorables. Par conséquent, le PTI n'est pas une contre-indication à la grossesse en soi. Toutefois, dans les cas exceptionnellement sévères ou réfractaires ou pour les femmes dépendantes de médicaments potentiellement tératogènes, le report de la grossesse peut être indiqué.

Les données indiquent une augmentation du risque de saignement si le nombre de plaquettes est inférieur à  $20 \times 10^9 / L$  à  $30 \times 10^9 / L$  pour un accouchement vaginal ou inférieur à  $50 \times 10^9 / L$  pour une césarienne. Les hématomes consécutifs à une anesthésie neuroaxiale sont extrêmement rares chez les patients présentant un PTI stable et une numération plaquettaire supérieure à  $50 \times 10^9 / L$  sans coagulopathie concomitante ni exposition à un agent anti thrombotique. Cependant, la plupart des recommandations suggèrent une numération plaquettaire minimale de  $80 \times 10^9 / L$  est recommandé pour l'anesthésie neuroaxiale.

La numération des plaquettes doit être plus fréquente à partir de 32-34 semaines et hebdomadaires répétées chez les patients instables. Cela laisse généralement assez de temps pour que le traitement change afin d'améliorer la numération plaquettaire et de réduire le risque de saignement avant une césarienne ou une anesthésie neuroaxiale planifiée ou non, sans nécessité urgente de transfusions plaquettares.(45)

### ➤ **Risque fœtal :**

Les anticorps IgG anti-glycoprotéines plaquettaires peuvent traverser le placenta et provoquer une thrombocytopénie néonatale (avec un risque estimé de 5 à 10%). Il n'y a pas de corrélation entre les niveaux de plaquettes maternel et fœtal et la réponse maternelle au traitement ne protège pas le fœtus contre une éventuelle thrombocytopénie néonatale.

Le mode d'accouchement doit être basé sur des considérations obstétricales. Bien que le risque de complications hémorragiques graves soit faible, les accouchements vaginaux opératoires, comme avec une pince ou un accouchement vaginal assisté par le vide, sont évités dans la mesure du possible.(45)

Les taux de plaquettes néonatales doivent être déterminés à la naissance et surveillés quotidiennement. Les niveaux les plus bas sont enregistrés les jours 2 à 5 après la naissance. Lorsque le nombre de plaquettes chez le nouveau-né est inférieur à 50 000 / L, il existe un risque d'hémorragie intracrânienne de 0,5 à 1,5% et une échographie de la tête est recommandée même en l'absence de symptômes.

### **3. Pré-éclampsie et HELLP syndrome :**

La prééclampsie est une pathologie grave, purement gravidique, elle constitue avec le HELLP syndrome deux entités qu'on traitera ensemble du fait qu'ils partagent des caractéristiques cliniques et physiopathologiques similaires.

Elle représente une cause majeure de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale, Elle affecte de 5 à 13 % des grossesses et rend compte de 40 % des naissances prématurées.(26)

- **Physiopathologie :**

Le mécanisme invoqué est un défaut du trophoblaste, le rendant incapable d'induire la formation physiologique des artères spiralées, qui aboutit à une ischémie placentaire, à l'origine d'une série d'événements altérant la circulation utéroplacentaire.(26)

Les lésions pathologiques de la pré-éclampsie impliquent un remodelage déficient du système vasculaire utérin maternel par le trophoblaste placentaire en début de grossesse. Une expression anormale des molécules d'adhésion cellulaire et du facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires et de son récepteur par les trophoblastes dans la pré-éclampsie a été rapportée. Cela provoque une insuffisance vasculaire utéro-placentaire entraînant une libération et un métabolisme anormaux de l'oxyde nitrique, des prostaglandines et de l'endothéline par les tissus placentaires. Ces changements entraînent une activation plaquettaire, une dysfonction endothéliale généralisée et une hypertension. Les plaquettes en circulation adhèrent à l'endothélium endommagé ou activé, ce qui améliore la clairance des plaquettes.(46)

La prééclampsie survient chez les primipares ou en cas de nouveau partenaire, suggérant une intolérance immunologique de la mère pour son fœtus, comparable à celle des rejets de greffe.

Le rôle d'une thrombophilie héréditaire comme facteur favorisant de la survenue de lésions de thromboses placentaires reste discuté selon les auteurs, mais pourrait constituer une piste intéressante. Il est rare d'observer des anomalies de l'hémostase (thrombopénie par activation plaquettaire, allongement du temps de Quick par consommation minimale de certains facteurs), et ceux-ci se corrigent rapidement après l'accouchement, programmé en urgence.(26)

- **Diagnostic :**

La prééclampsie est définie par une hypertension artérielle (PAS  $\geq$  140 mmHg et/ou une PAD  $\geq$  90 mmHg), associée à une protéinurie ( $>300$  mg/24h) après la vingtième semaine d'aménorrhée.

Elle peut être accompagnée ou non par au moins l'une des «caractéristiques graves» suivants :

- ✓ Thrombocytopénie ( $<100 \times 10^9 / L$ )
- ✓ Altération de la fonction hépatique ou lésion hépatique (taux de transaminases hépatiques égal à deux fois la concentration normale)
- ✓ Insuffisance rénale récente (créatinine sérique  $> 1,1$  mg /dL ou doublement de la créatinine initiale en l'absence de maladie rénale connue)
- ✓ Œdème pulmonaire
- ✓ Nouveaux troubles cérébraux ou visuels
- ✓ Tension artérielle systolique persistante  $\geq 160$  mm Hg ou pression artérielle diastolique  $\geq 110$  mm Hg

Ces critères sont basés sur les recommandations de l'American College of Obstetricians and Gynecologists et du groupe de travail sur l'hypertension pendant la grossesse.(45)

Le HELLP syndrome représente la forme sévère de la prééclampsie, Il survient tardivement dans la grossesse et complique 10 % environ des cas de prééclampsie, avec une hypertension, atteintes rénale et neurologique, auxquelles s'ajoutent une hémolyse, une augmentation des enzymes hépatiques et une thrombopénie, la survenue d'une douleur épigastrique en barre, de nausées et de vomissements oriente classiquement le diagnostic.

Les anomalies biologiques associent anémie hémolytique (baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite, l'élévation de la bilirubine et les LDH, la diminution de l'haptoglobine et la présence d'une hémoglobinurie) avec schizocytose objectivée au frottis, une thrombopénie inférieure à 100 G/l et une cytolysé hépatique (transaminases supérieures à trois fois la normale), la CIVD, présente dans un tiers des cas, est un critère de mauvais pronostic.(26)

- **Risque hémorragique :**

La cinétique de la thrombopénie est importante à analyser pour apprécier le risque hémorragique ; Le plus souvent, la numération plaquettaire reste stable et l'extraction fœtale et l'ablation du placenta décidée sur des critères de terme de l'enfant permettent une normalisation de la numération plaquettaire dès la douzième heure du post-partum.

Le risque hémorragique en per- et post-partum est significativement augmenté lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 G/L.(47)

En cas de prééclampsie sévère, le taux de plaquettes 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 plaquettes inférieur à 75 G/l.(48)

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,(49) le taux de plaquettes doit être alors supérieur à 75 G/L, ou supérieur à 100 G/L selon d'autres(50) 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.

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

La stéatose hépatique aigue gravidique est une hépatopathie spécifique de la grossesse qui met en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant. C'est une maladie rare dont la prévalence varie selon les études de 1/1000 à 1/20 000.(51)

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.

- **Physiopathologie :**

La SHAG fait partie des cytopathies mitochondriales, et la physiopathologie de cette maladie est due à une anomalie de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras. L'enzyme à longue chaîne 3-coenzyme A déshydrogénase hydroxyacyl fait partie de la protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP), qui est un important complexe associé à la membrane interne de la mitochondrie. Un déficit dans la fonction de cette enzyme chez le

foetus, souvent combiné à des mutations présentes également chez la mère, va aboutir à la SHAG. Les acides gras du fœtus s'accumulent et reviennent dans la circulation maternelle, puis se déposent dans le foie, entraînant une insuffisance hépatique chez la mère.

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.(52)

- **Diagnostic :**

La SHAG se manifeste en règle générale durant le troisième trimestre de la grossesse, bien que de rares cas aient été rapportés à la fin du deuxième trimestre. Une symptomatologie digestive (nausées ou vomissements dans environ 75 % des cas, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit dans 50% des cas) est habituellement révélatrice. Une polyurie-polydipsie est caractéristique (mais non pathognomonique) présente chez seulement 10 % des malades. Une hypertension artérielle ou une protéinurie sont souvent associées mais peu spécifiques.

En l'absence de diagnostic, la SHAG peut évoluer plus ou moins rapidement vers un tableau d'insuffisance hépatocellulaire associant encéphalopathie hépatique avec coma, troubles de l'hémostase et insuffisance rénale.

Les principales anomalies biologiques sont une hypertransaminasémie (de la limite supérieure de la normale jusqu'à plus de 500 UI/L), une hyperuricémie, une hyperleucocytose, une insuffisance rénale, une thrombopénie (parfois sévère avec un nombre de plaquettes <20 000/ $\mu$ L), une diminution du taux de

prothrombine (TP) et de facteur V. Une hypoglycémie est caractéristique. L'échographie hépatique peut montrer une hyper échogénicité diffuse ou hétérogène, témoin de la stéatose. Une ascite, liée à une hypertension portale, peut être présente. La normalité de l'échographie hépatique n'élimine pas le diagnostic et doit faire poursuivre les investigations. Un travail récent a suggéré l'intérêt de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Cependant, la biopsie hépatique est un examen invasif dont la morbi-mortalité n'est pas négligeable, elle doit donc être désormais réservée aux cas où il existe des doutes sur le diagnostic, et s'il y a une conséquence pour la conduite à tenir. A l'examen histologique, la stéatose est typiquement microvacuolaire et centro-lobulaire. Les noyaux hépatocytaires gardent leur position centrale dans l'hépatocyte avec quelques foyers de nécrose hépatocytaires possibles.

Dans une étude prospective galloise, en l'absence de diagnostic alternatif, le diagnostic de SHAG avait été retenu devant la présence de 6 ou plus des critères suivants (critères dits de Swansea) :(51)

- Vomissements
- Douleurs abdominales
- polyurie-polydipsie
- Encéphalopathie
- Elévation de la bilirubine
- Hypoglycémie
- Hyperuricémie

- Hyperleucocytose
- Ascite ou foie brillant à l'échographie
- Elévation des transaminases
- Hyperammoniémie
- Insuffisance rénale
- Coagulopathie
- Stéatose microvacuolaire à la biopsie hépatique.

- **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(53) et de nombreux cas d'hémorragies digestives et génitales ont été décrits dans la littérature.(54)

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

### **5. Microangiopathies thrombotiques:**

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (qui se traduit par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), d'une thrombopénie périphérique de consommation, et de défaillances d'organe de sévérité variable. Sur le plan histopathologique, le syndrome de MAT se définit par la présence de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation.(55)

Ces principales pathologies sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (ou syndrome de Moschowitz), forme particulièrement grave pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), où l'atteinte rénale est prédominante.

Les MAT représentent une urgence diagnostique et thérapeutique et mettent en jeu aussi bien le pronostic maternel que fœtal.

➤ **Purpura thrombotique thrombocytopénique :**

Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) est une microangiopathie thrombotique rare et caractérisée par une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombocytopénie sévère et une ischémie d'organe liée à une thrombose microvasculaire disséminée riche.

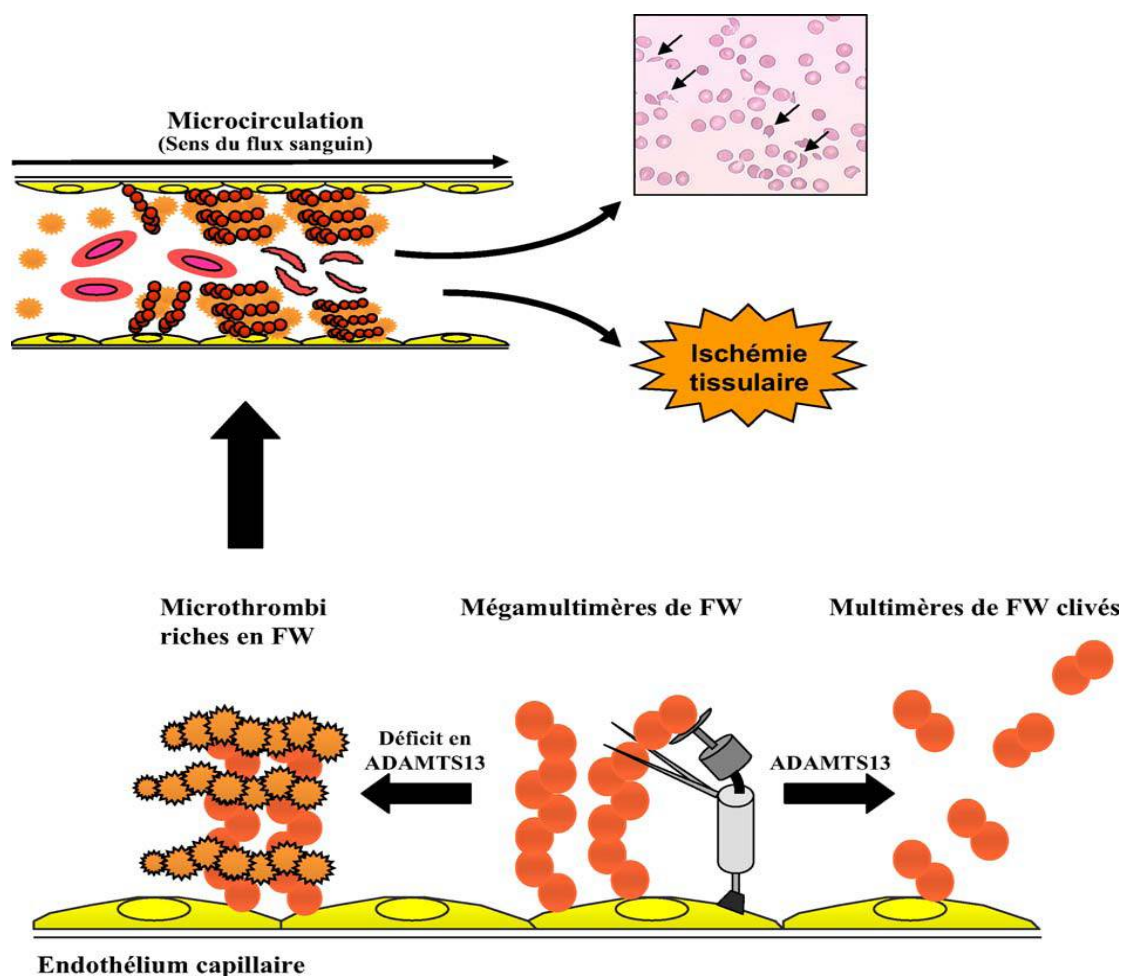
Il complique 1/25 000 à 1/100 000 des grossesses dans le monde, apparaît généralement au deuxième trimestre, vers la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée,(3) et reste une maladie potentiellement mortelle avec un taux de mortalité de 10% à 20% malgré une prise en charge thérapeutique appropriée.

**Physiopathologie :**

La physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique est différente de celle du syndrome hémolytique et urémique.(55)

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 plaquettes 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

plaquettes 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'anticorps anti-ADAMTS-13.(56) On note la présence d'un déficit sévère en ADAMTS-13 chez 90% des patients présentant un PTT,(57) 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 10: Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT**

- **Diagnostic :**

Une phase prodromique associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT. Dans sa forme typique, le PTT est défini par l'association de cinq signes : anémie hémolytique mécanique, thrombopénie périphérique, anomalies neurologiques, fièvre et anomalies de la fonction rénale. Moins de 40 % des patients remplissent néanmoins tous ces critères au diagnostic.(3)

Les signes neurologiques sont polymorphes (état confusionnel, céphalées, troubles du caractère, parésies, aphasie, convulsions, coma, paresthésies). L'atteinte rénale est présente dans 70 % à 90 % des cas, elle est modérée à type de protéinurie, d'hématurie microscopique ou d'élévation discrète de la créatinine, l'hématurie macroscopique, l'oligurie et l'insuffisance rénale sont plus rares. La fièvre est pratiquement constante au cours de la maladie, mais elle est peu élevée

Les autres manifestations témoignent du caractère disséminé du PTT. L'atteinte digestive se caractérise par des douleurs abdominales avec vomissements, des atteintes pancréatiques peuvent être observées. Une atteinte cardiaque est possible, et se manifeste par des douleurs thoraciques et des troubles de la repolarisation. Plus rarement, une atteinte pulmonaire avec défaillance respiratoire, et des atteintes oculaires ont été décrites. Le PTT ne s'accompagne pas de splénomégalie.

Sur le plan biologique, l'anémie est profonde et régénérative (taux de réticulocytes  $\geq 120 \times 10^9/L$ ). Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes, traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. Le test de Coombs est négatif.

L'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de LDH élevés (l'élévation du taux de LDH est également liée à la souffrance viscérale), et par un taux d'haptoglobine sérique effondré. La thrombopénie est constante, et souvent inférieure à  $20 \times 10^9/L$ . L'hémostase est par ailleurs le plus souvent normale, hormis des D-Dimères pouvant être discrètement élevés.

De manière générale, un PTT devra être systématiquement évoqué devant une bicytopenie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organe. Dans ce contexte, un antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune est également évocateur du diagnostic.(55)

La mesure de l'activité de l'enzyme ADAMTS13, et la déficience sévère des auto-anticorps anti-ADAMTS13 et inhibiteurs fonctionnels de l'ADAMTS13, peut donner des informations étiopathogéniques et pronostiques.

#### ➤ **Syndrome hémolytique et urémique :**

On estime que le SHUa survient dans 1 grossesse sur 25 000.

10% à 20% de toutes les femmes se présentent avec un SHU pour la première fois pendant la grossesse (qui reflète peut être le stress de l'activation du complément qui se développe normalement pendant la gestation) et 80% des femmes touchées développent une SHU en post-partum.

#### • **Physiopathologie :**

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).(58) Le mécanisme physiopathologique est lié à un déficit en protéines inhibitrices de la voie alterne du complément. Le déficit peut être constitutionnel par mutation 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.(55)

L'activité de l'ADAMTS-13 est en général normale ou modérément abaissée contrairement au PTT.

- **Diagnostic :**

Le tableau du syndrome hémolytique et urémique 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.(3)

Le diagnostic devient prépondérant lorsqu'une femme présente une insuffisance rénale progressive, une thrombocytopénie avec anémie hémolytique.

- **Risque hémorragique :**

Les MAT ont un pronostic sombre et le taux de mortalité avoisine les 20%.(59)Les manifestations hémorragiques sont liées à la thrombopénie qui est souvent sévère.(55)

La transfusion plaquettaire est contre indiquée sauf en cas d'hémorragie massive. En effet la transfusion de plaquettes augmente le risque thrombotique.

**Tableau 3: Eléments du diagnostic différentiel des pathologies spécifiques de la grossesse**

	PE sévère	HELLP	MAT	SHAG
Incidence	3 à 10% des grossesses	survient dans 4 à 12% des PE	1/25000 grossesses	1/7000 à 1/20000 grossesses
Période du Diagnostic	3 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> trimestre	2 <sup>e</sup> - 3 <sup>e</sup> trimestre / post partum	3 <sup>e</sup> trimestre
Fréquence de l'HTA	100%	80%	0	50%
Insuffisance Rénale Aigue	peu sévère à modérée	modérée	sévère	Modérée
Hémolyse Mécanique	-	+	++	-/+
Thrombopénie	-/+	+	++	-
Cytolyse hépatique	-	++	-	+++
Résolution après Délivrance	oui	oui	Non	Oui

## 6. Maladie de Von Willebrand 2B :

Chez les personnes atteintes de sous-type 2B, le facteur Von Willebrand (FvW) est qualitativement anormal. Il présente une affinité augmentée pour le récepteur plaquettaire de la glycoprotéine (GP) Ib. Il en résulte une fixation anormale des multimères de FvW de plus haut poids moléculaire sur les

plaquettes à l'origine de leur élimination prématurée de la circulation, induisant une thrombopénie et un risque accru d'hémorragie. Pendant la période de grossesse, le taux de FvW augmente, intensifiant le phénomène, avec une aggravation de la symptomatologie en péripartum et une contre-indication à l'analgésie péridurale pour le travail obstétrical.(60)

Les femmes atteintes de cette maladie peuvent présenter une thrombocytopénie pour la première fois pendant la grossesse et les plaquettes peuvent chuter à des valeurs inférieures à 20 000-30 000 / L.

- **Physiopathologie :**

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 adsorption 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 qui est exacerbée par les grossesses.(61)

- **Diagnostic :**

La maladie de willebrand se manifeste essentiellement par des ménorragies, présentes dans 50 à 95 % des cas ou par des hémorragies du postpartum.

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,(52) 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 :**

Le risque hémorragique est majeur au moment de l'accouchement et durant les sept à dix jours du postpartum, on constate des complications périnéales avec apparition d'hématomes extensifs consécutifs à une épisiotomie ou des hémorragies vaginales spontanées ou secondaires à un forceps.

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. Chez l'enfant le risque hémorragique, essentiellement périnatal, semble faible.

## **7. Coagulations intravasculaires disséminées obstétricales :**

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis au pronostic sévère. Une CIVD est consécutive à une activation systémique des mécanismes de la coagulation avec des dépôts multiples de fibrine, dans les formes les plus graves, on observe de surcroît une activation excessive de la fibrinolyse.(62)

Elle est toujours secondaire à une affection sous-jacente sévère :décollement placentaire, embolie de liquide amniotique, pré-éclampsie / HELLP syndrome ou sepsis.(63)

- **Physiopathologie :**

Les mécanismes de la CIVD sont l'irruption dans la circulation de substances procoagulantes tissulaires (hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, rétention de fœtus mort), mais également une activation cellulaire massive avec libération de cytokines (infection après rupture de la poche des eaux, toxémie). Un choc hypovolémique par hémorragie majeure aggrave la CIVD, et un cercle vicieux s'installe avec évolution fatale en l'absence de traitement.(62)

- **Diagnostic :**

Le diagnostic de CIVD en pré-partum est difficile du fait de l'augmentation physiologique de la plupart des facteurs de coagulation et c'est la répétition des examens qui met en évidence leur décroissance rapide.

La CIVD pourrait avoir plusieurs conséquences en obstétrique :

➤ La première, illustrée par la toxémie gravidique, est l'ischémie utéroplacentaire avec ses conséquences délétères pour la mère et le fœtus, notamment le décollement prématuré du placenta avec hématome rétroplacentaire (HRP), et le retard de croissance ou la mort fœtale in utero.(62)

➤ La deuxième est un rôle aggravant d'une hémorragie maternelle par le biais d'une consommation de facteurs et d'une défibrination aiguë.

➤ La troisième est la contribution à des défaillances systémiques maternelles en cas d'accident obstétrical.

Sur le plan biologique, ça dépend de l'étiologie, mais associe le plus souvent thrombopénie, déficit en certains facteurs de coagulation (fibrinogène, facteurs II, V, VIII), augmentation des produits de dégradation de la fibrine et des D-dimères.

- **Risque hémorragique :**

En l'absence de traitement, l'hémorragie massive entraîne un choc hypovolémique et peut être associée à des lésions tissulaires secondaires aux microthrombi formés dans la microcirculation. La nécrose corticale des reins ou des lésions neurologiques peuvent ainsi compromettre le pronostic vital.

## **8. Causes rares de thrombopénie non spécifiques de la grossesse :**

### **a. Syndrome des Ac anti phospholipides :**

Qu'il soit primaire ou secondaire à un lupus, le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une thrombophilie acquise se définit par des manifestations thrombotiques et/ou obstétricales, auxquelles s'ajoutent des marqueurs biologiques : anticorps anticardiolipine, anticoagulant circulant (antiprothrombinase), anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine GP1 ( $\beta$ 2GP1).

Ce syndrome est associé à une morbidité maternelle et fœtale élevée ; le risque de fausses couches spontanées répétées, de pré-éclampsie, de HELLP syndrome, de retard de croissance in utero (RCIU) et de mort fœtale in utero (MFIU) de ces patientes est augmenté.(64)

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.(65) L'analgésie-anesthésie locorégionale peut être réalisée chez ces patientes, cependant il faudrait arrêter le traitement anti-thrombotique préalablement.(44)

### **b. Causes congénitales :**

De rares cas cliniques de grossesse chez des patientes atteintes de thrombopénie congénitale ont été publiés. Ces thrombopénies sont associées à des anomalies de la morphologie plaquettaire et des fonctions plaquettaires et le plus souvent à des hémorragies cliniquement décelables. Le diagnostic est porté, le plus souvent avant la grossesse, par les hématologues qui définissent la conduite à tenir.

Le syndrome de May-Hegglin est une pathologie hématologique rare lié à la mutation du gène MYH9.(66) Elle se manifeste par une thrombopénie, cependant la fonction plaquettaire reste conservée.

L'anesthésie et l'analgésie locorégionales sont contre-indiquées.

### **c. Causes centrales :**

La thrombopénie centrale résulte d'une baisse de la production de plaquettes au niveau de la moelle osseuse. Les thrombopénies centrales accompagnent les syndromes carenciels ou myéloprolifératifs.

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,(67) dont 25% sont représentés par les hémopathies malignes, notamment les lymphomes et les leucémies.(68)

La cytologie sanguine oriente le diagnostic et la conduite à tenir pour la poursuite de la grossesse et la prévention du risque hémorragique nécessite une concertation multidisciplinaire avec les hématologues. L'anesthésie et l'analgésie locorégionales sont contre-indiquées.(44)

### **d. Causes infectieuses :**

L'existence d'une thrombopénie n'est pas rare en cas d'infections bactériennes ou virales survenant en cours de grossesse, notamment l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (HIV) et le cytomégalovirus (CMV).(52)

Le mécanisme de la thrombopénie est central et périphérique dans l'infection au HIV. En effet les plaquettes sont détruites par des anticorps anti-plaquettes en périphérie et la thrombopoïèse est inhibée au niveau central.

Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre les numérations plaquettaires de la mère et de l'enfant. En raison de la faible incidence des thrombopénies fœtales et de leur intensité modérée, ni la pratique systématique d'une césarienne, ni une exploration invasive du fœtus ne sont justifiées, ce d'autant que de telles explorations seraient assorties d'un risque accru de contamination virale en cas de VIH. La prise en charge maternelle, outre le traitement antiviral, comporte, comme dans le cas du purpura thrombopénique auto-immun en cas de risque hémorragique (thrombopénie sévère, chirurgie), des cures d'immunoglobulines intraveineuses.

#### **e. Causes médicamenteuses et toxiques :**

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.(69) 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 plaquettes; 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 anticorps anti complexe 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.(44)

L'addiction à la cocaïne peut entraîner l'apparition d'une thrombopénie, cependant ce sont les risques obstétricaux qui sont au premier plan à savoir la prééclampsie, la mort fœtale in utéro, le RCIU, l'HRP...

**Tableau 4: Eléments cliniques et biologiques d'orientation du diagnostic d'une thrombopénie pendant la grossesse**

Pathologie	Histoire et examen clinique	Données biologiques
Thrombopénie gestationnelle	3 <sup>e</sup> trimestre pas de saignement associé récurrence gravidique possible mais pas entre les grossesses	Modérée : 80 à 150.10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> . Volume plaquettaire ± augmenté. Numération globulaire et hémostase normales
Purpura thrombopénique auto-immun PTAI	1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>e</sup> trimestre saignement si PTAI sévère thrombopénie en dehors de la grossesse. Parfois ATCD familiaux de maladies autoimmunes.	Parfois sévère : 10 à 150.10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> . Volume plaquettaire normal. Numération globulaire et coagulation plasmatique normales. IgG antiplaquettes.
Pré-éclampsie HELLP syndrome	2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> trimestre saignement si sévère et/ou consommation de facteurs de la coagulation. HTA, protéinurie, et/ou barre épigastrique.	Très sévère à modérée : 20 à 150.10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> . Volume plaquettaire augmenté Hémolyse, consommation facteurs de la coagulation et excès de fibrinolyse possibles.
Purpura thrombotique thrombo-cytopénique	Episode inaugural ou poussée le plus souvent au 3 <sup>e</sup> Trimestre. Signes neurologiques.	Sévère à très sévère : 10 à 50.10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> . Anémie hémolytique rapidement évolutive.
Syndrome hémolytique et urémique	Episode inaugural ou poussée le plus souvent en post-partum. Insuffisance rénale.	Sévère à très sévère : 10 à 50.10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> . Anémie hémolytique rapidement évolutive.
Syndrome des anti-phospholipides SAPL	Thrombopénie dans 25 % des cas. Phénomènes thrombotiques. Accidents obstétricaux graves.	Modérée le plus souvent : 80 à 150.10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> .
Maladie de Willebrand de type 2 B	Agrégation plaquettaire par augmentation de l'avidité du FVW.	Parfois sévère.
VIH	Concerne 3 % des infections VIH.	Sévère.
Cocaïne	Le plus souvent asymptomatique. Parfois associée aux complications : HRP, pré- Eclampsie	Modérée, sévère si CIVD sur hématome rétroplacentaire.
Autres	Pathologies congénitales par déficit de synthèse, Anomalies fonctionnelles. Hémopathies malignes.	Souvent sévères.

**Tableau 5: Appréciation du risque hémorragique**

Pathologies	Risque hémorragique maternel	Risque hémorragique nouveau-né
Expression clinique du risque hémorragique	Purpura, épistaxis, gingivorragies, métrorragies, saignement chirurgical et obstétrical en nappe.	Hémorragies gastro-intestinales ou intracrâniennes.
Thrombopénie gestationnelle	Non	Pas de thrombopénie néonatale.
Purpura thrombopénique auto-immun	Oui, si $< 50.10^9.L^{-1}$	Oui, si thrombopénie néonatale $< 50.10^9.L^{-1}$ . Apparaît parfois à 72 h.
Pré-éclampsie HELLP syndrome HRP	Oui, si $< 50.10^9.L^{-1}$ et si CIVD hémorragique et fibrinolytique associée. Non, si $> 50.10^9.L^{-1}$ et CIVD thrombotique associée.	Pas de thrombopénie néonatale.
Coagulation intravasculaire disséminée hémorragique	Oui, hémorragie en rapport avec la thrombopénie si persiste après la correction des anomalies de la coagulation plasmatique.	
Purpura thrombotique thrombocytopénique SHU	Non, si $> 50.10^9.L^{-1}$ et CIVD thrombotique associée. Mais chute de la NP parfois brutale = surveillance haptoglobine, hémoglobine, toutes les deux heures pendant le travail.	Pas de thrombopénie néonatale.
Syndrome des anti-phospholipides	Non, risque thrombotique, patientes fréquemment sous aspirine et/ou héparine	Pas de thrombopénie néonatale.
Maladie Willebrand 2 B	Oui	Pas de thrombopénie néonatale.
VIH	Oui, chez 0,5 % des patientes qui ont développé la maladie.	Oui, thrombopénie néonatale sévère possible.
Cocaïne	Non sauf si HRP.	Pas de thrombopénie néonatale.
Alloimmunisation antiplaquettaire	Non	Oui, thrombopénie sévère et hémorragies in utero et néonatale.
Thrombocytémie Essentielle	Clone mégacaryocytaire non fonctionnel, risque hémorragique majeur à l'accouchement	Pas de thrombopénie néonatale.



***Prise en charge  
thérapeutique***

## **VII. Prise en charge thérapeutique :**

Étant donnée la variabilité des risques encourus par la mère et le fœtus en fonction de la cause de la thrombopénie, la prise en charge thérapeutique adaptée est présentée en fonction du diagnostic étiologique.

### **1. Thrombopénie gestationnelle :**

L'absence de retentissement maternel et fœtal justifie l'abstention thérapeutique. Seule une surveillance régulière de la numération plaquettaire est recommandée en particulier pour dépister une aggravation de la thrombopénie pouvant remettre en cause le diagnostic « bénin » initial. Un contrôle de la numération plaquettaire est effectué en post-partum pour vérifier sa normalisation et éliminer formellement un PTI. La détermination de la numération plaquettaire chez le nouveau-né n'est pas indiquée.(63)

### **2. Purpura thrombopénique immunitaire :**

L'objectif thérapeutique principal est de contrôler le risque hémorragique maternel pendant la période gestationnelle et au moment de la délivrance. L'attitude thérapeutique au cours de la grossesse est variable selon les auteurs : certains préconisent l'abstention thérapeutique en l'absence de syndrome hémorragique tant que les plaquettes restent  $> 20\ 000/\text{mm}^3$ , alors que d'autres retiennent une limite de 30 à 50 000 plaquettes/ $\text{mm}^3$ .

La corticothérapie est habituellement le traitement de première ligne, utilisé à la dose initiale de 1 mg/kg/j. Les immunoglobulines intraveineuses sont associées d'emblée en présence de signes de gravité incluant un syndrome hémorragique sévère et une thrombopénie  $< 20\ 000/\text{mm}^3$ . La dose administrée est de 1 g/kg en une perfusion, éventuellement répétée à 72 heures ou 2 jours

consécutifs dans les cas les plus graves. La posologie des corticoïdes est ensuite rapidement abaissée à la dose minimale efficace pour prévenir au mieux ses effets indésirables généraux incluant au cours de la grossesse un risque accru d'HTA (hypertension artérielle) gravidique et de diabète gestationnel. En l'absence de réponse à la corticothérapie et/ou aux immunoglobulines IV, une splénectomie reste envisageable, permettant comme dans la population générale une rémission du PTI dans 75 % des cas; elle est réalisée au mieux lors du 2e trimestre de grossesse en raison du risque d'avortement au 1er trimestre et des difficultés techniques chirurgicales au cours du 3e trimestre liées au volume de l'utérus gravide.(63)Elle est actuellement souvent précédée par un traitement par rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20).

Les agonistes de la TPO constituent une nouvelle classe médicamenteuse permettant d'augmenter la production de plaquettes par activation du récepteur à la TPO présent sur les mégacaryocytes. L'utilisation des immunosuppresseurs est plus rare, classiquement réservée aux formes réfractaires après échecs des autres traitements. Par ailleurs, l'utilisation d'hydroxychloroquine (antipaludéen de synthèse) peut être bénéfique en cas de positivité des anticorps anti-nucléaires.

À l'approche du terme de la grossesse, la surveillance de la numération plaquettaire doit être rapprochée, l'objectif étant d'assurer un taux plaquettaire au moins  $> 50\ 000/\text{mm}^3$ . Le traitement de choix est alors l'administration d'immunoglobulines intraveineuses, associées aux transfusions plaquettaires pour encadrer les gestes de la délivrance. L'anesthésie péridurale peut être pratiquée si les plaquettes sont  $>50\ 000$  ou  $100\ 000/\text{mm}^3$  selon les auteurs. Concernant le mode de délivrance, la césarienne ne semble pas réduire le risque hémorragique y compris pour le fœtus et n'est donc habituellement pas recommandée en dehors d'indications obstétricales spécifiques.(69)

### **3. Prééclampsie et HELLP syndrome :**

Le traitement de ces 2 affections reste à ce jour l'extraction fœtale associée aux mesures symptomatiques visant à stabiliser l'état maternel. L'extraction fœtale est pratiquée en urgence dans tous les cas à partir de la 34<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Elle s'impose avant ce terme en présence de signes de souffrance fœtale aiguë, de défaillance polyviscérale, de CIVD, de thrombopénie < 50 000/mm<sup>3</sup>, d'hématome rétroplacentaire ou sous capsulaire du foie. Le plus souvent l'extraction fœtale est effectuée par césarienne sous couvert de transfusions plaquettaires et de plasma frais congelé le cas échéant.

Avant la 34<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, une attitude plus expectative est possible dans les formes moins sévères à condition d'une surveillance maternelle et fœtale rapprochée en milieu spécialisé, Les corticoïdes sont administrés dans ces cas principalement pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale. Ils permettraient également d'améliorer les signes maternels du HELLP syndrome et de diminuer le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les formes sévères de pré-éclampsie. Le traitement antihypertenseur, préférentiellement vasodilatateur, est indiqué pour des chiffres tensionnels élevés au-delà de 150–160 mmHg de PAS et/ou au-delà de 105–110 mmHg de PAD.

Le sulfate de magnésium est indiqué pour prévenir le risque convulsif. Dans tous les cas la prise en charge est assurée par une équipe obstétricale et anesthésique spécialisée.(63)

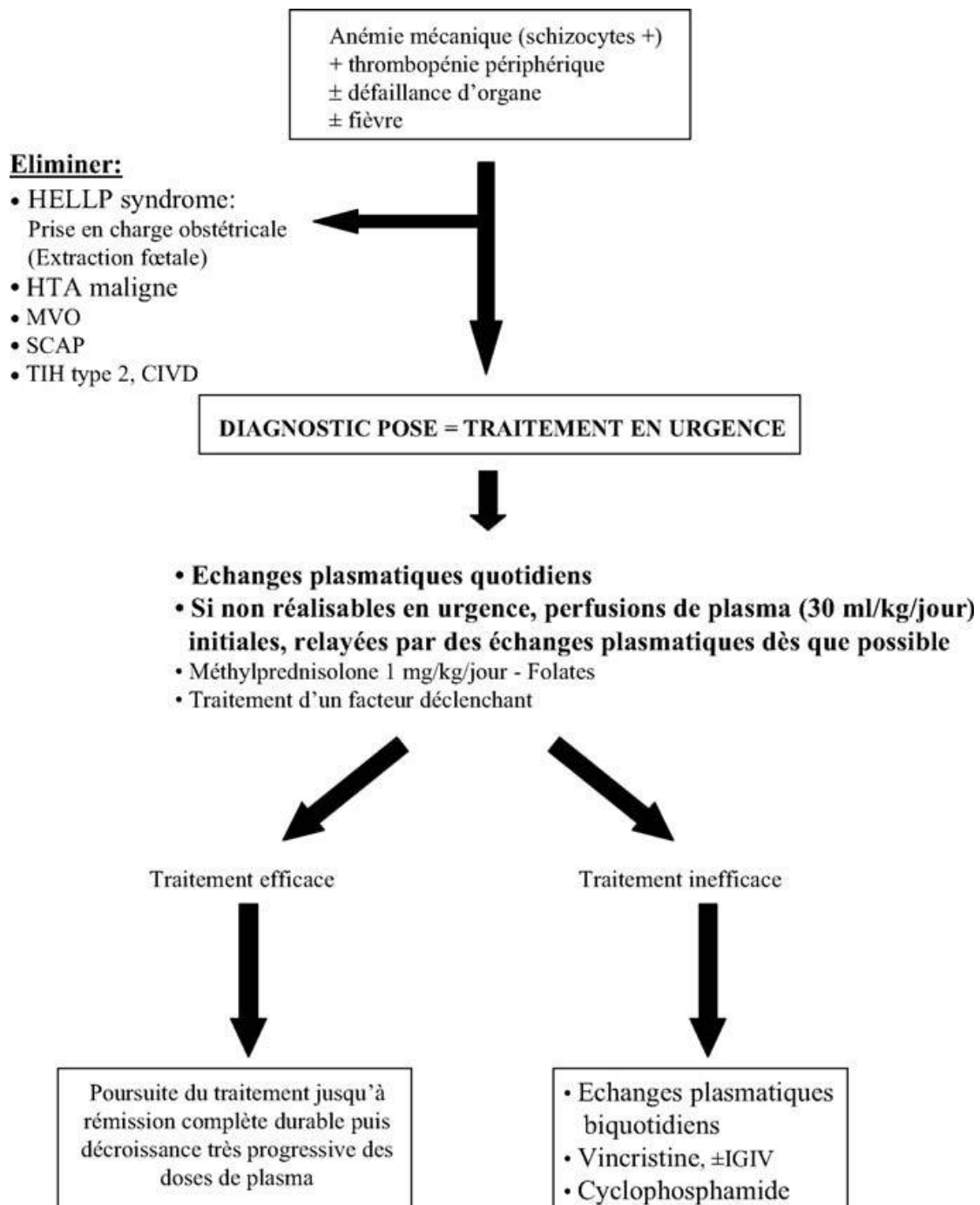
#### **4. Stéatose hépatique aigue gravidique :**

L'évacuation utérine précoce a permis d'améliorer le pronostic de la SHAG. 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.

#### **5. Microangiopathies thrombotiques :**

Le traitement du PTT et du SHU au cours de la grossesse repose comme dans la population générale sur les échanges plasmatiques quotidiens avec du plasma frais congelé. Ils doivent être débutés en urgence 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. Les mesures thérapeutiques adjuvantes dont la corticothérapie restent controversées. L'utilisation des corticoïdes semble toutefois recommandée dans les PTT auto-immuns liés à la présence d'anticorps anti-ADAMTS 13. Les transfusions de plaquettes sont contre-indiquées du fait de leur rôle aggravant démontré et ne doivent être utilisées qu'en cas de syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital.

L'extraction fœtale n'a aucun impact sur l'évolution de la pathologie maternelle mais peut être justifiée en présence de signes de souffrance fœtale qui doivent être systématiquement recherchés par un monitoring fœtal rapproché.(63)



**Figure 11: Stratégie thérapeutique devant un purpura thrombotique thrombocytopénique**

## **6. Maladie de Willebrand 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 concentré plasmatique 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.(63)

## **7. Coagulation intravasculaire disséminée obstétricale :**

La prise en charge thérapeutique repose sur le traitement de la cause de la CIVD et de ses complications hémorragiques. Le maintien hémodynamique par les solutés de remplissage et la transfusion de culots globulaires seront associés au maintien hémostatique par l'apport de plasma frais congelé et de transfusions plaquettaires.(63)



***Conduite  
à tenir pratique***

## VIII. Conduite à tenir pratique

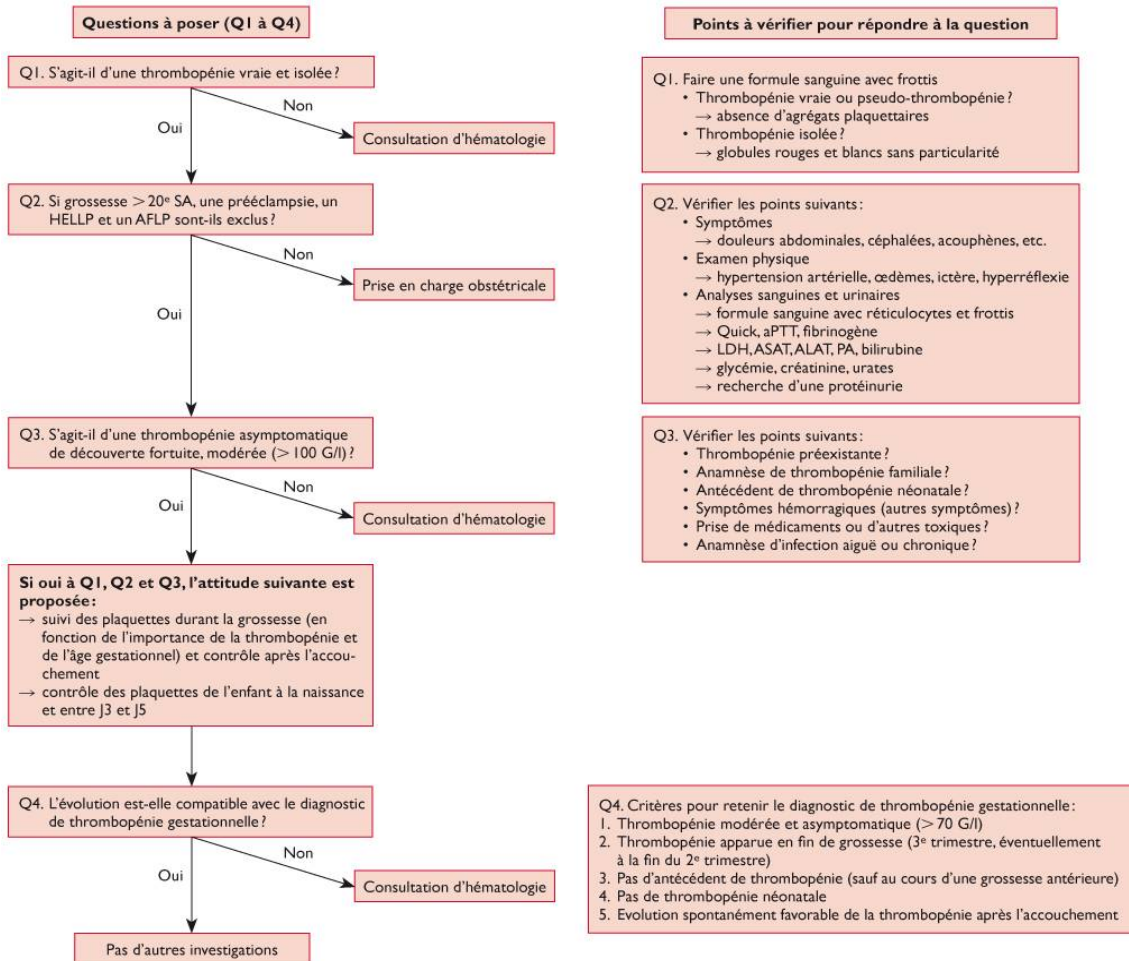


Figure 12: Conduite à tenir devant une thrombopénie à la grossesse

Des investigations poussées ne sont pas utiles dans la majorité des cas. En effet :

- en cas de mise en évidence d'une thrombopénie  $< 70$  G/l au cours du troisième trimestre (ou éventuellement de la fin du deuxième trimestre) chez une femme avec un compte plaquettaire normal aux premier et deuxième trimestres, une thrombopénie gestationnelle peut être évoquée mais le diagnostic ne pourra être confirmé qu'après l'accouchement (absence de thrombopénie néonatale et correction de la thrombopénie dans le post-partum, voir précédemment). Dans cette situation, après avoir exclu une prééclampsie, un syndrome de HELLP ou un AFLP, il faudra suivre le compte plaquettaire chez la mère et contrôler les plaquettes chez le nouveau-né.
- dans les autres situations (thrombopénie apparue plus tôt dans la grossesse, absence de compte plaquettaire antérieur, plaquettes  $< 70$  G/l au troisième trimestre), le suivi des plaquettes durant la grossesse et le contrôle des plaquettes de l'enfant à la naissance sont aussi souvent les seuls éléments importants.

La question qui reste en suspens est celle du seuil du compte plaquettaire qui nécessite des investigations et un suivi. Le seuil habituel est de 150 G/l mais il est probablement trop haut. Un déplacement du seuil (par exemple vers 115 G/l au troisième trimestre qui correspond au percentile 2,5 durant la grossesse) a été proposé mais il existe des variations notamment en fonction de l'origine ethnique de la population étudiée.

Des recommandations récentes proposent de n'effectuer des investigations que lorsque la thrombopénie est  $< 100 \text{ G/l}$ , une des justifications étant d'éviter des investigations inutiles en cas de thrombopénie modérée durant la grossesse.

**Tableau 6: Conduite à tenir thérapeutique**

Pathologies	Critères hématologiques pour le choix de la voie d'accouchement	Prévention et traitement de la thrombopénie et du risque hémorragique	Attitude vis à vis de l'anesthésie locorégionale
Thrombopénie gestationnelle	Non	Non	ALR possible si $\text{NP} > 80.10^9.L^{-1}$ , stable, isolée et asymptomatique.
Purpura thrombopénique auto-immun	Césarienne pour prévention hémorragie néonatale si NP mère ou NP cordon $< 50.10^9.L^{-1}$ .	IgG polyvalentes corticoïdes.	CI ALR si $\text{NP} < 80.10^9.L^{-1}$ ou si rapidement évolutive.
Pré-éclampsie HELLP syndrome	Césarienne ou AVB selon terme si thrombopénie rapidement évolutive.	Corticothérapie.	ALR possible si $\text{NP} > 100.10^9.L^{-1}$ , stable, isolée et asymptomatique.
CIVD hémorragique HRP		Fibrinogène et/ou anti-fibrinolytiques Transfusion GR, plaquettes.	CI ALR Si cathéter péridural en place, surveillance levée bloc et dorsalgie Ablation après normalisation hémostasie.
Purpura thrombotique thrombocytopénique, SHU	Césarienne ou AVB après plasmaphérèse si rapidement évolutive.	Plasmaphérèse Transfusion érythrocytaire Eviter transfusion plaquettaire	CI ALR si $\text{NP} < 80.10^9.L^{-1}$ ou si rapidement évolutive ou haptoglobine $< 0,3 \text{ g.L}^{-1}$ .
Syndrome des anti-phospho-Lipides	Non	Aspirine, héparine corticoïdes et IgG polyvalentes.	ALR possible si arrêt Aspirine/héparine.
Maladie de Willebrand II b	Non	Concentrés facteur vWB.	CI ALR
VIH	Césarienne pour prévention hémorragie néonatale.	Corticoïdes et IgG polyvalentes Antirétroviraux.	ALR possible si $\text{NP} > 80.10^9.L^{-1}$ stable, isolée et asymptomatique
Cocaïne	Non	Non Traitement CIVD si HRP.	ALR possible si $\text{NP} > 80.10^9.L^{-1}$ stable, isolée et asymptomatique.
Thrombopénies congénitales	Selon pathologie	Selon pathologie.	CI ALR



La découverte d'une thrombopénie au cours de la grossesse correspond dans la majorité des cas à une TGI sans conséquence materno-foetale. Néanmoins, la TGI reste un diagnostic d'exclusion. Une enquête étiologique simple, reposant essentiellement sur l'anamnèse, l'examen clinique et des examens complémentaires de routine, permet d'évoquer une pathologie auto-immune ou obstétricale sévère. La confirmation d'un diagnostic de PTI primitif ou secondaire, d'une pré-éclampsie et/ou d'un HELLP syndrome, d'un PTT et/ou d'un SHU, ou d'autres causes rares (CIVD, maladie de Willebrand de type 2B) impliquera une prise en charge thérapeutique pluridisciplinaire adaptée dans le but de minimiser les risques materno-foetaux associés dont le risque hémorragique. Une collaboration étroite entre spécialistes obstétriciens, anesthésistes, hématologues et internistes est alors souvent nécessaire afin d'établir les meilleures options thérapeutiques dans ces situations, avec une attitude pragmatique envisageable, en évitant de faire des investigations poussées durant la grossesse mais en étant prudent de façon à ne pas négliger une étiologie qui pourrait faire courir des risques à la mère et à l'enfant. En cas de mise en évidence d'une thrombopénie, il est donc très important de suivre le compte plaquettaire (durant la grossesse et après l'accouchement) et de contrôler le compte plaquettaire du nouveau-né pour essayer de poser un diagnostic précis concernant cette thrombopénie et faciliter la prise en charge d'une grossesse ultérieure.



## Résumé

**Titre :** Thrombopénie et grossesse

**Auteur :** Hamdaoui Imane

**Directeur de thèse :** Pr. Azlarab Masrar

**Mots clés :** Accouchement-grossesse-thrombopénie

La thrombopénie touche 6 à 10% des femmes enceintes. Après l'anémie, il s'agit de l'anomalie hématologique la plus fréquente au cours de la grossesse. Plusieurs causes peuvent être à l'origine de la thrombopénie ; certaines d'entre elles sont propres à la grossesse, tandis que d'autres surviennent en dehors de ce contexte.

Le diagnostic dépend du moment de son apparition, de la gravité de la thrombocytopénie et de l'association avec d'autres anomalies.

La survenue d'une thrombopénie légère et isolée au cours de la grossesse est le plus souvent en rapport avec une thrombopénie gestationnelle, sans gravité, nécessite une observation seule et ne présente aucun risque pour la mère ou le fœtus.

Une thrombocytopénie plus sévère ou associée à une hypertension, des anomalies hépatiques, des anomalies neurologiques ou rénales, nécessite la prise en compte de la diversité des mécanismes physiopathologiques et la prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire avec une étroite collaboration entre l'hématologue et l'obstétricien.

## Summary

**Title:** Thrombocytopenia and pregnancy

**Author:** Hamdaoui Imane

**Thesis supervisor:** Pr. Azlarab Masrar

**Keywords:** Childbirth- pregnancy- thrombocytopenia

Thrombocytopenia affects 6-10% of pregnant women. After anemia, it is the most common hematologic abnormality during pregnancy. Several causes can be at the origin of thrombocytopenia; some of them are specific to pregnancy, while others occur outside of this context.

The diagnosis depends on the time of its onset, the severity of the thrombocytopenia and the association with other abnormalities.

The occurrence of mild and isolated thrombocytopenia during pregnancy is most often related to gestational thrombocytopenia, not serious, requires observation alone and poses no risk to the mother or the fetus.

A more severe thrombocytopenia or associated with hypertension, liver abnormalities, neurological or renal abnormalities, requires taking into account the diversity of pathophysiological mechanisms and management requires a multidisciplinary approach with close collaboration between the hematologist and the obstetrician.

## ملخص

العنوان: نقص الصفائح خلال الحمل

من طرف: ايمان حمداوي

المشرف: الأستاذ عز العرب مسرار

الكلمات الأساسية: الولادة الحمل نقص الصفائح

يؤثر نقص الصفائح على 6-10 ٪ من النساء الحوامل، هو الشذوذ الدموي الأكثر شيوعاً أثناء الحمل بعد فقر الدم. عدة أسباب يمكن أن تكون في أصل قلة الصفائح. بعضها خاص بالحمل ، في حين أن البعض الآخر يحدث خارج هذا السياق .

يعتمد التشخيص على وقت ظهوره ، وشدة نقص الصفائح الدموية ، والترافق مع تشوهات أخرى.

وغالباً ما يرتبط حدوث نقص الصفائح المعتدل والمعزول أثناء الحمل بنقص الصفائح الحلمي ، وهو أمر غير خطير ويتطلب الملاحظة بمفردها ولا يشكل أي خطر على الأم أو الجنين ، يتطلب نقص الصفائح الشديد أو المرتبط بارتفاع ضغط الدم أو تشوهات الكبد أو التشوهات العصبية أو الكلوية ، مراعاة تنوع الآليات الفيزيولوجية المرضية وادارتها تتطلب اتباع نهج متعدد التخصصات بالتعاون الوثيق بين أخصائي أمراض الدم وطبيب النساء والتوليد



***Références***

- [1] Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoa B, Peltecu G, Panaitescu AM. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Mædica*. mars 2016;11(1):55-60.
- [2] Kaplan C, Dreyfus M, Ajzenberg N, Tchernia G. Les thrombopénies maternelles au cours de la grossesse, conséquences fœtales et néonatales. *Hématologie*. 31 janv 2000;5(6):461-8.
- [3] Khellaf M, Loustau V, Bierling P, Michel M, Godeau B. [Thrombocytopenia and pregnancy]. *Rev Med Interne*. août 2012;33(8):446-52.
- [4] Sébahoun G. Purpurasthrombopéniques. In: Manuel d'hémostase Elsevier. Paris; 1995. p. 245-57.
- [5] Clarck P, Brennand J, Conkie JA, Mc Calle F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity. Protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. In: *Thromb Haemost*. 1998. p. 79:1166-70.
- [6] Lijfering WM, Mulder R, Kate MK ten, Veeger NJGM, Mulder AB, Meer J van der. Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. [Internet]. undefined. 2009 [cité 17 déc 2019]. Disponible sur: [/paper/Clinical-relevance-of-decreased-free-protein-S-from-Lijfering-Mulder/5d7b9ca3bc61e3e815e827defc85f680ff507f57](#)
- [7] Jodkowska A, Martynowicz H, Kaczmarek-Wdowiak B, Mazur G. Thrombocytopenia in pregnancy - pathogenesis and diagnostic approach. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online*. 12 nov 2015;69:1215-21.

- [8] Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 15 déc 2003;102(13):4306-11.
- [9] Hartwig J, Italiano J. The birth of the platelet. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1580-6.
- [10] Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 28 août 2008;359(9):938-49.
- [11] Leslie M. Beyond Clotting: The Powers of Platelets. *Science*. 30 avr 2010;328(5978):562-4.
- [12] Cramer-Bordé E. Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire. *EMC - Hématologie*. janv 2008;3(1):1-10.
- [13] Sefrioui MR. plaquettes et transfusion sanguine. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V- Souissi; 2006.
- [14] Belluci S. La physiologie plaquettaire. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie*. 1991. p. 13-000-F-10.
- [15] Padgornik H. RUNX1 amplification in lineage conversion of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia to acute myelogenous leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2007;77-81.
- [16] Wintrobe M, Lee GR, Bithell TC, Athens JW, Boggs DR, forester J and al. In: *Hématologie clinique*. 8 édition. Padoue : Piccin; 1990. p. 399-412.

- [17] Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. EMC - Hématologie. janv 2006;1(1):1-19.
- [18] Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Datatraitessa13-29772 [Internet]. [cité 14 déc 2019]; Disponible sur: <http://emvmsa1a.jouvehdi.com/article/12816>
- [19] Dupuy E, Gallet C et Tolédano SL. hémostase primaire. In: Hématologie clinique et biologique. In: Sébahoun G, Ed. Paris : Arnette,; 1998. p. 401-8.
- [20] Trzeciak MC, Vinciguerra C et Bordet JC. Physiologie et exploration de l'hémostase et de la thrombose : hémostase primaire. In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie. 1997. p. 13-019-A-10.
- [21] R. Handin Ed, Lippincott Williams & Wilkins. Life of the Blood platelet. In: Blood, principles and practice of hematology. 2003. p. pp1050-1079.
- [22] Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy. In: Haemostasis and thrombosis. Bloom AL, Thomas DP, editors. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987. p. 570–84.
- [23] Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. Thromb Haemost. 31 oct 1984;52(2):176-82.

- [24] Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol. mars* 1990;75(3 Pt 1):385-9.
- [25] Caldwell DC, Williamson RA, Goldsmith JC. Hereditary coagulopathies in pregnancy. In: *Haematological disorders in pregnancy*. 1985. p. 53-72.
- [26] C. Boyer-Neumann. *hémostase et grossesse*. EMC hématologie. 2005;
- [27] Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost. avr* 2003;29(2):125-30.
- [28] Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand. sept* 2000;79(9):744-9.
- [29] Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost. mars* 2006;95(3):401-13.
- [30] C. Boyer-Neumann. *hémostase et grossesse*. 2011;
- 31] Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. [In: *Obstet Gynecol*. 1983. p. 61:238-40.35.
- [32] Erez O, Romero R, Hoppensteadt D, Fareed J, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, et al. PREMATURE LABOR: A STATE OF PLATELET ACTIVATION? *J Perinat Med*. 2008;36(5):377-87.

- [33] Asakura H, Ohshita T, Suzuki S, Araki T. Correlation between grade III placenta and plasma antithrombin III activity in full term pregnancy. In: *Gynecol Obst.* 2001. p. 52:417-50.
- [34] Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005. p. 119:185-8.
- [35] Wallenburg HC, Kessel PH. Platelets lifespan in normal pregnancy as determined by a non-radio-isotopic technique. In: *Br J Obstet Gynaecol.* 1978. p. 85:33-6.
- [36] SarigS, Brenner B. Coagulation, inflammation, and pregnancy complications. *Lancet.* 2004;363:96-7.
- [37] KobayashiT, TeraoT, MakiM, IkenoueT. Diagnosis and management of acute DIC. In: *Semin Thromb Hemost.* 2001. p. 27:161-7.
- [38] DreyfusM, VeyradierA, LambertT, BlotI, TcherniaG. Hématologie et grossesse. In: *Traité d'obstétrique. Médecine-Sciences Flammarion.* Paris; 2003. p. 617-34.
- [39] Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. *Transfus Med Rev.* 1 oct 2018;32(4):225-9.
- [40] JL VOLUMENIE. Protocole thrombopenies et grossesse CHU MARTINIQUE – Service Gynécologie Obstétrique. 2015.
- [41] Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1 oct 1990;163(4, Part 1):1147-50.

- [42] Minakami H, Kuwata T, Sato I. Gestational thrombocytopenia: is it new? In: *Un m J Obstet Gynécol.* 1996. p. 175 : 1676-1677.
- [43] Netgen. Prise en charge des thrombopénies au cours de la grossesse [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-281/Prise-en-charge-des-thrombopenies-au-cours-de-la-grossesse>
- [44] A-S. Ducloy-Bouthors, A-S. Valat, B. Wibaut, A. Tournoys, M-T. Caulier, A. Gaucher. thrombopenie Obstetricale:Diagnostic et conduite à tenir. In: MAPAR.
- [45] Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 23 nov 2017;130(21):2271-7.
- [46] Kam PCA, Thompson SA, Liew ACS. Thrombocytopenia in the parturient. *Anaesthesia.* 1 mars 2004;59(3):255-64.
- [47] 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 Obstet Gynecol.* sept 1994;171(3):799-804.
- [48] Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology.* févr 1999;90(2):385-90.

- [49] Orlikowski CE, Rocke DA, Murray WB, Gouws E, Moodley J, Kenoyer DG, et al. Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth.* août 1996;77(2):157-61.
- [50] Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* janv 1992;79(1):14-8.
- [51] Anon B, Barbet C, Gendrot C, Labarthe F, Bacq Y. [Acute fatty liver of pregnancy and mitochondrial fatty acid oxidation. Consequences for the offspring]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* août 2017;24(8):777-82.
- [52] McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:397-402.
- [53] 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. *Hepatol Baltim Md.* févr 1994;19(2):339-45.
- [54] Bacq Y, Constans T, Body G, Choutet P, Lamisse F. La stéatose hépatique aiguë gravidique. *GynecolObstetBiolReprod.* 1986;15:851-61.
- [55] Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation.* nov 2005;14(7):594-603.

- [56] The role of ADAMTS13 in the pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16167049>
- [57] Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2420–2427.
- [58] Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 8 sept 2011;6:60.
- [59] McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev*. mars 2003;17(1):7-14.
- [60] Lagarrigue J, Richez B, Julliac B, Saltel L, Nurden P, Sztark F. [Epidural labor analgesia and parturient with type 2B von Willebrand disease]. *Ann Fr Anesth Reanim*. janv 2013;32(1):56-9.
- [61] Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. In: J Sampol, D Arnoux, D Boutière, Manuel d'hémostase Eds Elsevier. Paris 1995;311-36.
- [62] Masson E. Affections hémorragiques par anomalie congénitale ou acquise de la coagulation : (en dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand) [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/861/affections-hemorragiques-par-anomalie-congenitale->
- [63] Federici L, Serraj K, Maloisel F, Andrès E. Thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. *Presse Médicale*. 1 sept 2008;37(9):1299-307.

- [64] 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. *Obstet Gynecol.* oct 1992;80(4):614-20.
- [65] Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematol Amst Neth.* avr 2012;17 Suppl 1:S153-155.
- [66] Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, 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 (Baltimore).* mai 2003;82(3):203-15.
- [67] Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16326099>
- [68] Cancer associé à l'accouchement obstétrique: résultats du lien avec le registre du cancer de Californie. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586366>
- [69] Jean-Vivien Schaal, Catherine Fischer, Kristel Boyer, Frédéric J. Mercier,. Thrombopénie et grossesse. In: *Le praticien en anesthésie réanimation.* 2012. p. pages 323-334.

# Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 47

سنة : 2020

## نقص الصفائح خلال الحمل

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

### من طرفه

السيدة ايمان حمداوي

المزداة في 17 أبريل 1995 بأرفود

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الولادة؛ الحمل؛ نقص الصفائح

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيدة سعاد بنكيران  
أستاذة في علم الدم البيولوجي  
السيد عز العرب مسرار  
أستاذ في علم الدم البيولوجي  
السيدة منى نزيه  
أستاذة في علم الدم البيولوجي  
السيد أناس جعيدي  
أستاذ في علم الدم البيولوجي