

<u>Introduction</u>	1
<u>Rappel physiologique</u>	3
I. Cellule mégacaryocytaire	4
II. Plaquetto-genèse	4
III. Régulation de la mégacaryocytose	5
IV. Mort physiologique des plaquettes	7
<u>Patients et méthodes</u>	8
I. Matériel d'étude	9
II. méthodes	9
<u>Résultats</u>	10
I. Incidence	11
II. Epidémiologie descriptive	11
1- âge	11
2- Sexe	12
3- Scores de gravité	12
4- Antécédents	13
5- Diagnostic d'admission	14
6- Bilan clinique à l'admission	16
III. Facteurs associés	17
IV. Thrombopénie	22
1- Date d'apparition	22
2- Causes de thrombopénie	23
3- Médicaments reçus	24
4- Mortalité	27

5- Complications au cours de l'hospitalisation	28
V. Durée de séjour	29
<u>Discussion</u>	31
I. Incidence	32
II. Physiopathologie	34
III. Diagnostic positif	39
IV. Facteurs associés à la thrombopénie	40
V. Impact de la thrombopénie sur la mortalité	43
VI. Thrombopénie et insuffisance rénale	44
VII. Démarche diagnostique	44
1- Confirmation de la réalité de la thrombopénie	45
2- Appréciation du contexte clinique et du type de la pathologie associée	46
3- Appréciation du risque hémorragique	47
4- Mécanismes de la thrombopénie	48
VIII. Traitement	71
1- Rappel sur la transfusion des plaquettes	71
2- Modalités thérapeutiques	73
2-1. Thrombopénies centrales	77
2-2. Thrombopénies périphériques par consommation	78
a. Transfusion d'unité plaquettaire et de PFC	78
b. Traitement anticoagulant	79
c. Inhibiteurs naturels de la coagulation	79
d. Inhibiteurs de la fibrinolyse	80
2-3. Thrombopénie périphérique par destruction immunologique	82

<u>Conclusion</u>	84
<u>Résumés</u>	86
<u>Annexes</u>	90
<u>Bibliographie</u>	97



INTRODUCTION

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes surrounds the word "INTRODUCTION". The frame is composed of two horizontal bars with intricate scrollwork at the ends, connected by vertical bars with similar scrollwork. The word "INTRODUCTION" is centered within the frame in a bold, italicized serif font.

La thrombopénie peut être définie comme la présence d'un nombre de plaquettes inférieur à la normale dans le sang circulant.

C'est une anomalie fréquente qui peut être constatée dans de nombreuses situations pathologiques, chez les patients de réanimation.

Son incidence est estimée à 40%. Son diagnostic est aisé grâce à la prescription fréquente de numérations formules sanguines. Il repose sur une numération de plaquettes inférieure à $150.000/mm^3$ [1].

Les manifestations cliniques de la thrombopénie sont très variables, sa survenue peut constituer parfois une urgence hématologique, en particulier lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux et/ou viscéral.

Les circonstances liées à l'apparition sont nombreuses et souvent intriquées, ce qui pose un problème de diagnostic étiologique, ainsi que de l'attitude thérapeutique.

La thrombopénie peut être considérée par ailleurs comme un facteur supplémentaire de morbidité et de mortalité.

Le but de ce travail est de déterminer l'incidence, les étiologies et les facteurs de risque associés à la survenue de la thrombopénie, ainsi que l'impact de la thrombopénie sur la mortalité et la durée de séjour en réanimation.



*RAPPEL
PHYSIOLOGIQUE*

Rapport.fruits.com

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

I. cellule mégacaryocytaire :

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

Elle va alors augmenter sa taille par un processus tout à fait original en commutant son système de prolifération par mitoses (duplication de l'ADN (acide désoxyribonucléique) avec séparation cellulaire (cytokinèse) en un système de duplication de l'ADN sans cytokinèse appelé endomitose. Ces endomitoses se font sans séparation du noyau, si bien que le mégacaryocyte reconnaissable morphologiquement est une cellule contenant un seul noyau polylobé et polyploïde. Le volume de la cellule et de son cytoplasme va augmenter parallèlement à la croissance de la ploïdie amplifiant ainsi la production plaquettaire [2].

II. Plaquetto-genèse :

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

Dans cette hypothèse, la plaquetto-genèse survenait après rupture de la membrane cytoplasmique du mégacaryocyte. Des travaux anciens ont montré qu'en fait avant de libérer des plaquettes, le mégacaryocyte s'allonge, prenant parfois la forme d'une pieuvre. Cet allongement se fait grâce à la réserve de membrane cytoplasmique que représentent les membranes de démarcation, sous l'action des microtubules qui réorganisent ainsi les organelles du mégacaryocyte. Ce processus actif est actuellement appelé « formation de proplaquettes ». A intervalles réguliers, le long de ces allongements cytoplasmiques apparaissent des constriction

où se concentrent les microtubules et les microfilaments qui vont ensuite rompre le cytoplasme et aboutir à la formation des plaquettes. Les plaquettes ne semblent pas être produites directement dans la moelle, mais plutôt dans la circulation vasculaire, soit par passage de ces pseudopodes du mégacaryocyte à travers l'endothélium vasculaire, soit au niveau de la circulation pulmonaire après migration des mégacaryocytes. Lors de la fragmentation, les proplaquettes ont une forme allongée avec des microtubules orientés de manière longitudinale.

Les plaquettes acquièrent leur forme définitive, discoïde, lorsque les microtubules se réorientent de manière circulaire sous la membrane plaquettaire [2].

III. Régulation de la mégacaryocytose :

1. Régulation humorale :

1-1. la thrombopoïétine :

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

La découverte en 1994 de la TPO et de récepteur spécifique C-Mpl a été une avancée considérable dans la compréhension de la régulation de la mégacaryocytopoïèse [4]. Elle a été précédée par la mise en évidence de récepteur spécifique, c-Mpl, décrit par l'équipe française de recherche de Françoise Wendling et William Vainchenker [4]. La TPO est la cytokine majeure de la lignée, à l'instar de l'érythropoïétine (ETO) pour la lignée érythroblastique. Elle se fixe sur le récepteur c-Mpl, elle est produite par les cellules hépatiques et stromales et agit aussi bien sur les étapes précoces de la mégacaryopoïèse que sur les étapes tardives, dont elle favorise la différenciation, mais contrairement à l'ETO, elle n'est pas nécessaire à la maturation terminale de la lignée, notamment à la production proplaquettaire et plaquettaire.

Le taux de TPO circulante est essentiellement régulé en feedback par le taux de plaquettes circulantes. En exprimant à leur surface le récepteur de la TPO Mpl-R, les plaquettes sont capables de faire baisser le taux de TPO par leur capacité de clairance de cette dernière. À l'inverse, si le taux des plaquettes baisse, celles-ci n'assurent plus la clairance de la TPO et le

taux de TPO augmente. Toutefois, d'autres paramètres interviennent qui rendent plus complexe la compréhension de la régulation. Les mégacaryocytes médullaires expriment Mpl-R et participent à la régulation du taux de TPO, ce qui explique qu'au cours du PTI (purpura thrombopénique immunologique), le faible nombre de plaquettes ne s'accompagne pas d'une augmentation du taux de TPO [3].

1-2. Autres facteurs de croissance [3] :

D'autres cytokines fonctionnent avec la TPO, comme l'IL3, l'IL6, l'IL11 et le c-kit ligand [5]. Les autres cytokines qui fonctionnent avec la TPO et ont une action sur la mégacaryopoïèse sont l'IL3, l'IL6, l'IL11, le SCF (stimulating colony factor), GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor), G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), oncostatine M, leukemia inhibiting facteur (LIF) et le c-kit ligand [5]. Certains de ces facteurs ont une activité qui n'a été démontrée qu'in vitro sur des cultures cellulaires et n'ont pas de potentiel thérapeutique in vivo (G-CSF, GM-CSF). D'autres peuvent potentialiser l'action de la TPO. L'IL6 et les membres de cette famille (IL11, oncostatine M, LIF) exercent leur action par l'intermédiaire du récepteur gp130. L'IL11 a été utilisée dans le traitement des aplasies médullaires ; finalement, l'IL3 synthétisée par les mégacaryocytes exerce une régulation autocrine et stimule la formation des proplaquettes, métabolisme étant dépendant du facteur de transcription p45 NF-E2 [6].

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

Enfin, le microenvironnement médullaire exerce une action sur la mégacaryopoïèse [7] : les cellules endothéliales sécrètent des cytokines et présentent des molécules d'adhésion favorisant les échanges entre les deux types cellulaires. Les glycosaminoglycanes interagissent avec le PF4 et lient certaines cytokines (IL1, IL3, IL6, GM-CSF).

2. Régulation moléculaire [3] :

L'expression régulée des différents gènes nécessaires à la différenciation de la lignée mégacaryocytaire est rendue possible par l'action spécifique de complexes faisant

intervenir des facteurs de transcription spécifiques de lignées ou ubiquitaires [8]. Notamment, du fait que les lignées érythroïdes et mégacaryocytaires dérivent d'un même progéniteur, plusieurs facteurs de transcription sont communs à ces deux lignées, par exemple GATA-1 et cofacteur friend of GATA-1 (FOG-1), mais interviennent dans la régulation d'expression de gènes différents [8].

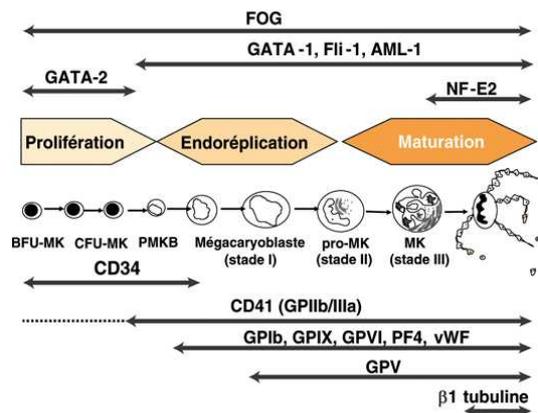


Figure 1 : régulation moléculaire de la mégacaryocytose.[3]

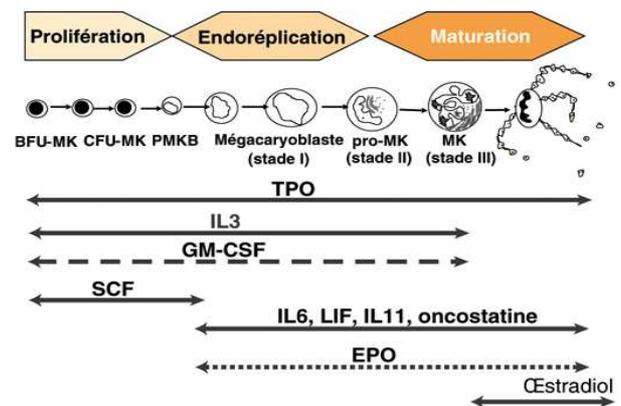


figure 2 : régulation humorale de la mégacaryocytose.[3]

3. Mort physiologique des plaquettes :

La majorité des plaquettes meurent par sénescence, une minorité environ 20% est détruite au hasard : la plupart de ces dernières seraient consommées sur l'endothélium ou l'intima, où elles contribuent grandement au maintien et à la restauration de l'intégrité vasculaire.

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



*PATIENTS ET
METHODES*

I. Matériels d'étude :

1. Présentation d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective, réalisée dans le service de réanimation polyvalente du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 36 mois (janvier 2009 à décembre 2011). Nous avons exploité tous les dossiers des malades hospitalisés au service de réanimation polyvalente durant la période d'étude à travers une fiche d'exploitation. Les malades ont été scindés en deux groupes :

- Groupe des malades présentant une thrombopénie ou « groupe T ».
- Groupe non thrombopénique ou groupe contrôle appelé « groupe C ».

2. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus tous les malades admis en réanimation durant cette période, lesquels, nous avons divisés en deux groupes thrombopénique, « groupe T » et non thrombopénique ou groupe contrôle, « groupe C ».

On a considéré comme « groupe T », tout patient présentant une numération plaquettaire inférieure à $100.000/mm^3$.

II. Méthodes :

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

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm écart-type pour les variables quantitatives.

L'analyse univariée a été effectuée par le t-test de Student, le test de chi² ou le test exact de Fisher. L'analyse statistique multivariée a été faite par régression logistique.

Un P inférieur à 0.05 a été considéré comme significatif.



RESULTATS

I. Incidence :

Au cours de cette période de 36 mois, 930 malades ont été admis au service de réanimation.

Sur ces 930 malades, 110 épisodes de thrombopénie étaient recensés, soit une incidence globale de 12 % (Tableau I).

Tableau I : répartition des malades entre « groupe T » et « groupe C »

groupe	nombre	%
« Groupe T »	110	12
« groupe C »	820	88

II. épidémiologie descriptive :

1. Age :

- Dans le « groupe T » la moyenne d'âge est de 41 ± 17 .
- Dans le « groupe C » cette moyenne d'âge est de 43 ans \pm 15 ans. (Tableau II)

Tableau II : répartition par tranche d'âge dans les deux groupes

Age	« groupe T » N(%)	« groupe C » N(%)
0-10	2 (2)	24(3)
11-20	15(13)	123(15)
21-30	17(17)	172(21)
31-40	19 (17)	180(22)
41-50	28 (25)	155(19)
51-60	16 (13)	65(8)
61-70	13 (11)	65(8)
71-80	2 (2%)	32(4%)

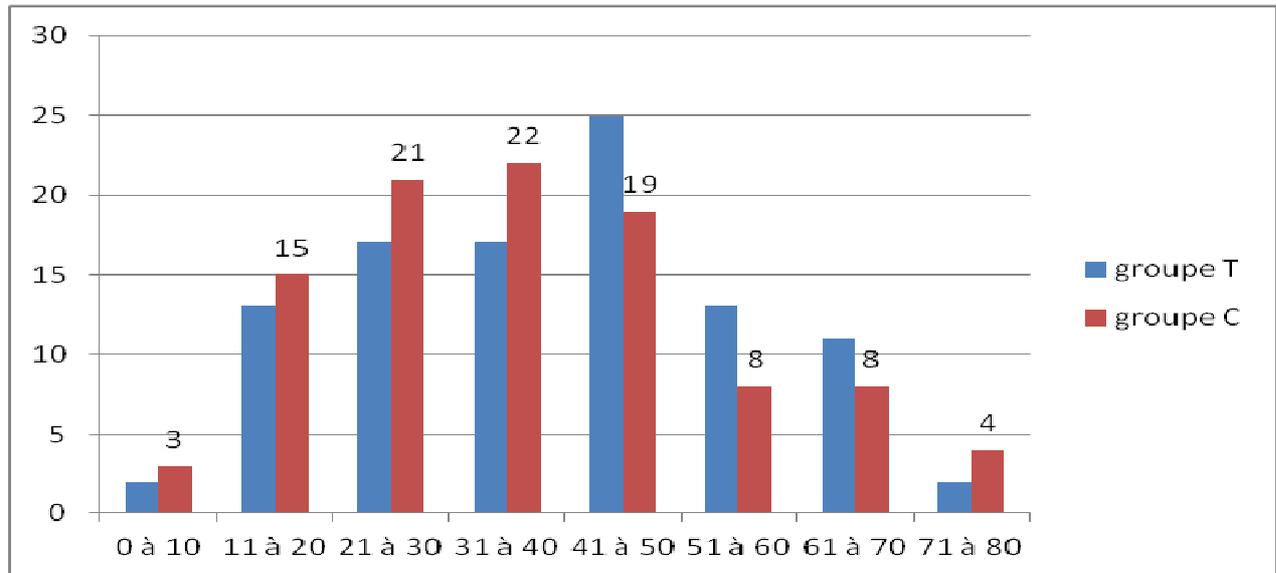


Figure 3 : répartition par tranche d'âge dans les deux groupes.

Il n'existe pas de différence concernant l'âge entre les deux groupes.

2. Sexe :

Dans le « groupe T » : on a 76 hommes (69 %) pour 34 femmes (31%) avec un sex-ratio de 2,22.

Dans le « groupe C » : on a 490 hommes (59 %) pour 330 femmes (41 %) avec un sex-ratio de 1.43.

On note une prédominance masculine dans les deux groupes pouvant être due au type de recrutement des patients.

3. Scores de gravité :

3-1. SOFA score : (Tableau III)

- Dans le « groupe T » : la valeur moyenne est de 6.3 ± 2.70 avec des valeurs extrêmes allant de 2 à 14.

- Dans le « groupe C » : la valeur moyenne est de 5.8 ± 3.8 avec des valeurs extrême allant de 0 à 14.

Tableau III : Valeurs de SOFA score des patients décédés et non décédés des deux groupes.

	Patients décédés	Patients non décédés
Groupe T	8±2	4±2
Groupe C	9±3	4±1

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

3-2. SAPS II : (Tableau IV)

- Dans le « groupe T » : La valeur moyenne est de 49 ± 25 avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 86.
- Dans le « groupe C » : La valeur moyenne est de 38 ± 23 avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 78.

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

	Patients décédés	Patients non décédés
Groupe T	65±24	40±18
Groupe C	61±22	41±24

Un SAPS 2 supérieur à 40 est un facteur prédictif de mortalité.

4. Antécédents :

Dans le « groupe T », le diabète et l'HTA étaient les antécédents médicaux les plus notés, suivis par la présence d'hépatopathies et de chirurgie antérieure. Par ailleurs, 77 patients soit 77% n'avaient aucun antécédent pathologique notable avant leur admission en réanimation.

Dans le « groupe C », le Diabète et l'HTA suivis d'une chirurgie antérieure étaient, là aussi les antécédents les plus notés. Alors que 533 patients de ce groupe soit 65% n'avaient aucun antécédents pathologique (Tableau V).

Tableau V : différences des antécédents entre les deux groupes.

Antécédent	Nombre de patients dans « groupe T »(%)	Nombre de patients dans « groupe C » (%)
Hépatopathie	5 patients (5%)	24 patients (3%)
Chirurgie abdominale	4 (4%)	14 (5%)
Diabète	10(9%)	91(11%)
HTA	4(9%)	90(12%)
Cardiopathie	3(2%)	16(2%)
Chirurgie thoracique	1(<1%)	16(2%)
Néphropathie	2(<2%)	15(2%)
Tabac	2(<2%)	12(<2%)
Cancer	1(<1%)	25(3%)
Path auto-immune	2(<2%)	17(2%)
Psychiatrie	2(<2%)	8(1%)
Neurologique	3(2%)	18(2%)
Pneumopathie	2(<2%)	26(3%)
Hémopathie	2(<2%)	9(1%)

On ne note pas de différence significative entre les antécédents du « groupe T » et du « groupe C».

5. Diagnostic d'admission : (Tableau VI)

Les diagnostics d'admission des patients ont été classés en fonction de la pathologie. On a alors divisés l'ensemble des pathologies en 10 classes:

- Pathologie viscérale.
 - Pathologie traumatologique.
 - Pathologie neurochirurgicale
 - Pathologie urologique.
 - Gastro-entérologique.
 - Cardiologique.
 - Pathologie hématologique.
 - Pathologie néphrologique.
 - Pathologie neurologique.
-
-

- Divers.

Tableau VI : diagnostic d'admission des deux groupes.

Pathologie	« Groupe T » N(%)	« Groupe C » N(%)
Viscérale	26 patients (23%)	180 patients (22%)
traumatologie	23 patients (21%)	205 patients (25%)
neurochirurgie	24 patients (22%)	221 patients (27%)
urologie	5 patients (4%)	24 patients (3%)
Gastro-entérologie	7 patients (6%)	32 patients (4%)
Cardiologie	3 patients (2%)	24 patients (3%)
Hématologie	3 patients (2%)	32 patients (4%)
néphrologie	5 patients (4%)	24 patients (3%)
neurologie	5 patients (4%)	32 patients (4%)
intoxication	4 patients (4 %)	10 patients (1%)
Divers	10 patients (9%)	31 patients (4%)

La différence n'est pas statistiquement significative.

6. bilan clinique à l'admission :

6-1- état hémodynamique :

Dans le « groupe T », l'état hémodynamique est jugée stable chez 65 patients (60%) et Instable chez 40 patients (40%). Alors que dans le dans le « groupe C », l'état hémodynamique est stable chez 615 (75%) et instable chez 205 patients (25%).

La différence est statistiquement significative.

6-2- GSC initial :

Dans le « groupe T », on a observé que 30 patient (27%) avaient un GSC < ou = à 8 et 30 (27%) patients avaient un GSC = 15, alors que 50 patients (46%) avaient un GSC entre 9 et 14. Par ailleurs, dans le « groupe C », 98 patients (12%) avaient un GSC < ou = à 8, 114 patients (14%) un GSC = 15 et 606 patients (74%) patients un GSC entre 9 et 14 à leur admission.

6-3- Déficit neurologique :

Un déficit neurologique a été noté chez 10 patients (11%) du « groupe T » et chez 106 patients (13%) du « groupe C ». Alors qu'on n'a noté aucun déficit chez 89% des patients du « groupe T » et chez 77% du « groupe C ».

Il n'y a pas de différence statistiquement significative.

6-4- ventilation mécanique à l'admission :

Dans le « groupe T » : la ventilation mécanique est présente chez 62 patients (56%) et absente chez 48 patients (44%). Et dans le « groupe C » elle est présente chez 401 patients (49%) et absente chez 418 patients (51%).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative.

III. Facteurs associés :

1. pathologie initiale :

- dans le « groupe T », la pathologie initiale est médicale chez 36 patients (33%) et chirurgicale chez 74 patient (67%).
- Dans le « groupe C », la pathologie initiale est médicale chez 369 patients (45%) et chirurgicale chez 451 patients (55%).

La différence est statistiquement significative.

2. cathéter veineux central :

Il est trouvé chez 95% (105 patients) des patients du « groupe T » et chez 61% (582 patients) des patients du « groupe C ».

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

3. état de choc :

Un état de choc est trouvé chez 30 % (33 patients) des patients du « groupe T » dominé par le choc septique chez 17 patients (15%) et les 16 patients (15%) qui restent ont présenté les

autres types d'état de choc (13 patients ont présenté un choc hémorragique et 3 patient ont présenté un choc cardiogénique. Aucun cas d'état de choc anaphylactique n'a été trouvé).

Et dans le « groupe C » on n'a objectivé un état de choc que chez 17 % (139 patients) des patients.

La différence est statistiquement significative.

4. sepsis :

Dans le « groupe T » on a objectivé un état de sepsis chez 29 patients (26%), alors que dans le « groupe C » on ne l'a objectivé que chez 41 patients (5%).

Donc, le sepsis est un facteur associé à la thrombopénie.

5. traumatisme :

Dans le « groupe T » le traumatisme était la cause d'admission en réanimation chez 43 patients soit 38% (Tableau VII).

Dans le « groupe C » le traumatisme n'a été trouvé que chez 147 patients soit 18%.

La différence est statistiquement significative.

Tableau VII : types de traumatisme du « groupe T ».

Type de traumatisme	Nombre de patients	
crâne	32	
thorax	10	
abdomen	14	
rachis	2	
bassin	2	
membre	Bras	5
	Cuisse	10
	Jambe	10
	Avant-bras	8
Poly traumatisme	22	

6. transfusion sanguine :

6-1. Plasmas frais congelé (PFC) :

40 % des patients du « groupe T » avaient reçu du PFC contre 17 % du «groupe C»

La différence est statistiquement significative.

6-2. culots globulaires :

51 % des patients du « groupe T » avaient reçu des culots globulaires contre 40 % du «groupe C».

La différence est statistiquement significative.

6-3. culot plaquettaire (CP) :

25 % des patients du « groupe T » avaient reçu des CP contre 0% des patients du « groupe C ».

La différence est statistiquement significative (Tableau VIII).

Tableau VIII : différences entre produits sanguins administrés entre les deux groupes.

Nature de produit administré	Groupe T		Groupe C	
	Nombre de patients	Unités reçus : moyenne (valeurs extrêmes)	Nombre de patients	Unités reçus : moyenne (valeurs extrêmes)
Culots plaquettaires	28 patients	0	820 patients	0
	82 patients	2(2-29)		0
Culots globulaires	54 patients	0	492 patients	0
	56 patients	2(2-17)	328 patients	2(3-18)
PFC	66 patients	0	681 patients	0
	44 patients	3(2-24)	139 patients	2(1-20)

7. bilan biologique :

7-1. Taux des plaquettes :

Le taux moyen des plaquettes dans le « groupe T » était de 86 .000/mm³ avec des taux bas arrivant jusqu'à 3 000/mm³.

Ce taux a atteint dans 16% des cas des chiffres moins de 20.000/mm³, et dans 8% des cas (9 cas) des taux moins de 10.000/mm³ (Figure 4).

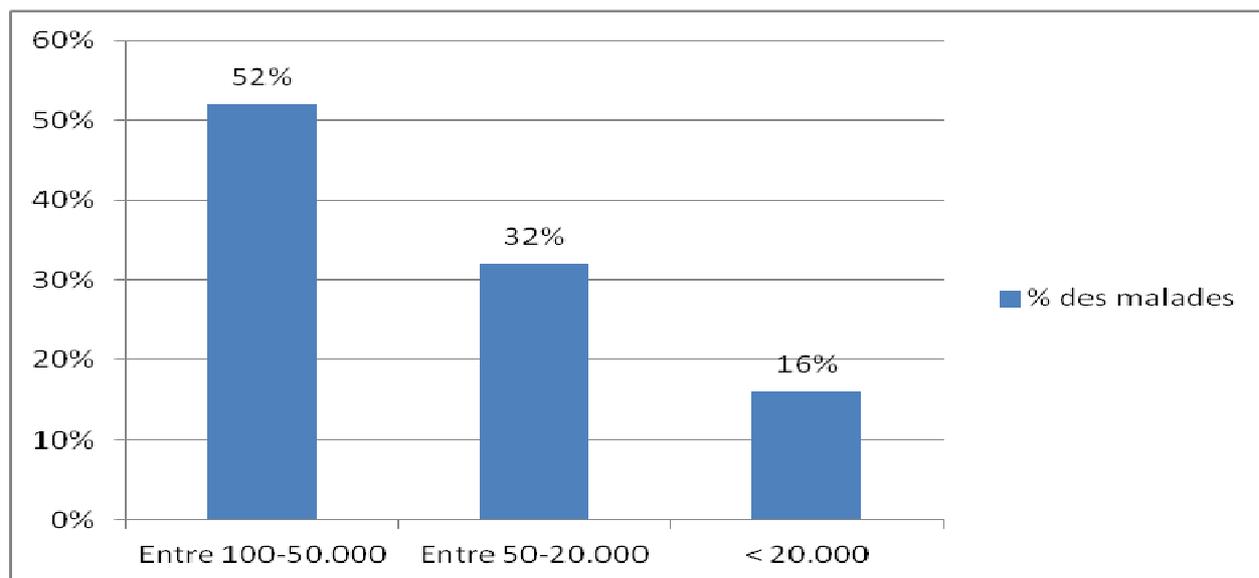


Fig.4 : répartition des taux de plaquettes(en elt/mm³)

7-2. Bilan d'hémostase :

a. Perturbation du bilan d'hémostase :

Un bilan d'hémostase perturbé était observé chez 45 malades (41%) du « groupe T » contre 74 malades (9%) du « groupe C » (Tableau IX).

La perturbation du bilan d'hémostase est fortement associée à la thrombopénie.

Tableau IX : perturbation du bilan d'hémostase.

Bilan d'hémostase perturbé	nombre	TP bas	TCA allongé	Fg bas
« Groupe T »	45	44	45	5
« Groupe C »	74	72	75	12

b. Taux de prothrombine :

La valeur moyenne du TP était de 59% dans le «groupe T» contre 85% dans le «groupe C».

c. Taux de céphaline activé (TCA) :

Le TCA moyen était dans le « groupe T » de 38% et dans le « groupe C » de 30%.

d. Fibrinogène : (50 malades bilantés)

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes :

- Le taux moyen dans les « groupe T » : 3.17
- Le taux moyen chez le « groupe C » : 3.44

7-3. Globules blancs :

Chez les patients du « groupe T » la valeur moyenne des globules blancs était de 12 000/mm³, avec des valeurs extrêmes allant de 500 à 29 000/mm³.

Chez les patients du « groupe C » la valeur moyenne des globules blancs était de 9500/mm³, avec des valeurs extrêmes allant de 3000 à 31 000/mm³.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

7-4. Bilan hydro-électrolytique :

Ont été étudié : urée et créatinine.

Dans le « groupe T » : 47 patients ont présenté une insuffisance rénale, soit 42 %, avec une valeur moyenne de l'urée à 1.1 g/l et des valeurs extrêmes allant de 0.1 à 3 g/l, et une valeur moyenne de la créatinine à 34 mg/l et des valeurs extrêmes allant de 2 à 200 mg/l.

Dans le « groupe C » 68 patients ont présenté une insuffisance rénale soit 8%, avec une valeur moyenne de l'urée à 0.65 et des valeurs extrêmes allant de 0.1 à 2.8 g/l, et une valeur moyenne de créatinine à 24 mg/l avec des extrêmes allant de 5 à 180 mg/l.

La différence est statistiquement significative.

7-5. Bilan hépatique :

Ont été étudié la Bilirubine, GOT, GPT et phosphatase alcaline (Tableau X).

Tableau X : bilan hépatique.

Bilan biologique	Groupe T	Groupe C
Bilirubine (mg/l)	19	12.5
GOT(UI/l)	134	98
GPT (UI/l)	115	74
Phosphatase alcaline (UI/l)	283	261

Le bilan hépatique est plus perturbé chez les patients du « groupe T ».

Un taux de bilirubine élevé (>14 mg/l) était retrouvé chez 44 malades du « groupe T » (40%), contre 82 malade (10%) du « groupe C ».

IV. Thrombopénie (tableau XV) :

1. Date d'apparition de la thrombopénie :

Chez 55 % (60 patients) des patients la thrombopénie est apparue à J1 d'hospitalisation.

Chez 45 % (50 patients) des patients elle est apparue après J1 d'hospitalisation et dont le délai moyen d'apparition est de 5 ± 7 j après l'admission.

2. Causes de thrombopénie :

Sur les 110 malades recensés, le sepsis était incriminé comme cause de thrombopénie chez 32 patients (28%), suivi par les traumatismes, dominés par les traumatismes crâniens, chez 29 patients (26%), ensuite viennent les admissions post-opératoires des chirurgies lourdes chez 8 patients (7%), les hépatopathies chez 8 patients (7%), les causes toxiques décelées chez 7 patients (6%), SDRA chez 7 patients (6%), l'insuffisance rénale chez 7 patients (6%), et enfin viennent les transfusions massives chez 3 patients, les brûlures étendue chez 2 patients, l'embolie graisseuse chez 2 patients, un cas de vascularite, un cas de métastase, 3 cas de thrombopénie centrale (un cas de lymphome, une leucémie chronique et un cas d'hémopathie non identifiée).

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

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

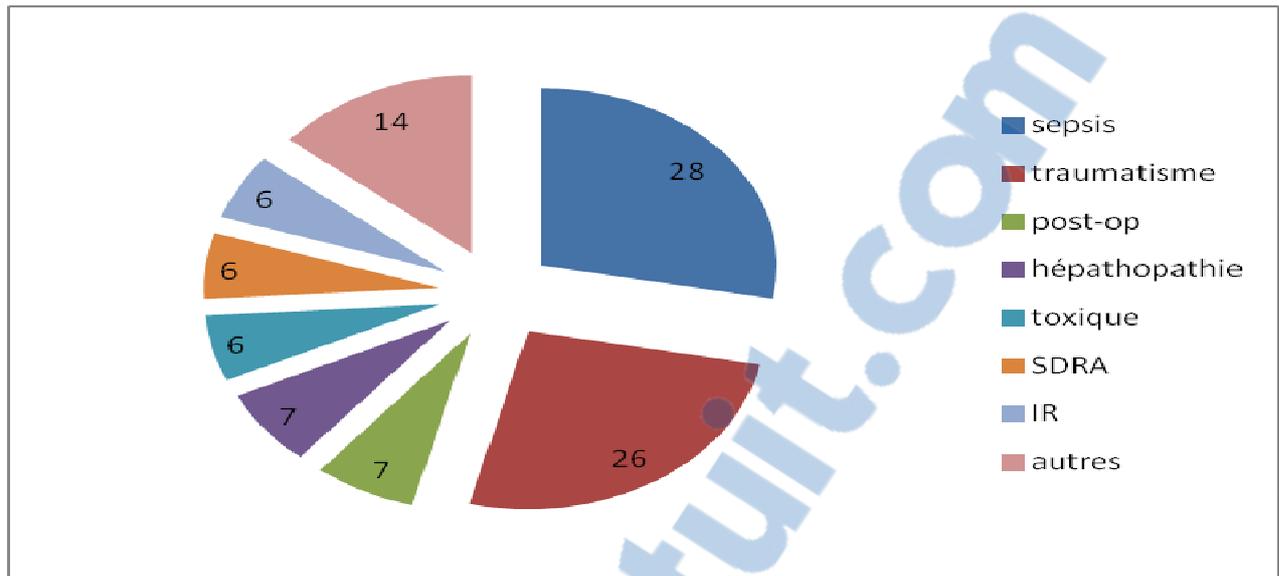


Figure 5 : causes des thrombopénies

3. Médicaments reçus :

Les médicaments reçus par les malades du « groupe T » de cette série étaient classés en fonction de leur mécanisme d'action.

On a défini 6 classes thérapeutiques :

- Antibiotiques.
- Hémostatiques.
- Analgésiques.
- Cardio-vasculaires.
- Sédatifs.
- Autres.

3-1- Antibiotiques :

La consommation d'antibiotiques est observée chez 92% des malades du « groupe T » contre 88% du « groupe C ».

3-2- Hémostatiques :

Les médicaments intervenant sur l'hémostase étaient consommés par 32 malades (29%) du « groupe T » contre 270 malades (33%) du « groupe C ».

Dans les deux groupes plus que 90% des malades ayant consommé ce type de médicament ont pris des HBPM à visée préventive.

3-3- Analgésiques:

Les analgésiques ont été pris par 99% des patients du « groupe T » et 94% des patients du « groupe C ».

Ces analgésiques sont représentés essentiellement par du paracétamol.

3-4- Cardio-vasculaires :

Les médicaments à visée cardio-vasculaire ont été pris par 14% des malades du groupe « groupe T » contre 8% des patients du groupe « groupe C ».

Ces médicaments sont dopamine, adrénaline et noradrénaline.

3-5- Sédatifs :

Les psychotropes ont été reçus par 32 malades (29%). Le phénobarbital est le psychotrope le plus utilisé.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Le tableau XI résume les différents médicaments par les deux groupes d'étude.

Tableau XI : Médicaments reçus

Médicament	« groupe T » N(%)	« groupe C » N(%)
Paracétamol	107(97%)	754 (92%)
HBPM	31(28%)	254(31%)
AVK	1(<1%)	16(2%)
Noradrénaline	5(5%)	48(6%)
Nalbuphine	2(<2%)	32(4%)
Solumedrol	19(17%)	262(23%)
Dopamine	7(6%)	16(2%)
Dobutamine	8(7%)	16(2%)
Phénobarbital	32(29%)	172(21%)
IPP	20(18%)	126(12%)
antiH2	82(74%)	721(88%)
Amoxicilline protégée	48(43%)	459(56%)
C3G	45(40%)	295(36%)
Aminoside	8(7%)	123(11%)
Metronidazole	19(17%)	123(11%)
Invanz	4(4%)	16(2%)
imipenème	4(4%)	48(6%)
Autres	5(5%)	123(11%)

4. Mortalité :

Le taux de mortalité était de 50% dans le « groupe T » (55 malades), contre 35% dans le « groupe C » (287 malades).

On peut considérer donc la thrombopénie comme facteur de surmortalité en service de réanimation. Dans le « groupe T » la mortalité était proportionnelle à la sévérité de la thrombopénie (Voir tableau XII).

Les facteurs associés à la mortalité dans le groupe « thrombopénie » sont : SOFA score élevé, SAPS II élevé et l'état de choc.

La correction de la thrombopénie était le seul facteur associé à la réduction de la mortalité (Tableau XIII).

Tableau XII : Relation entre mortalité et sévérité de thrombopénie.

Taux de plaquettes (en élément /mm ³)	Nombre de malade	Nombre de décès
Entre 100-50.10 ³	58(52%)	17(30%)
Entre 50-20.10 ³	34(32%)	21(61%)
< 20.10 ³	18(16%)	13 (63%)

Tableau XIII : facteurs associés à la mortalité dans le groupe « thrombopénie »

variable	Patients non décédés du « groupe T »	Patients décédés du « groupe T »	Significativité statistique (p)
SOFA score	4±2	8±2	<0.01
SAPS II	40±18	65±24	<0.05
Sepsis	6(11%)	9(16%)	NS
Etat de choc	12(21%)	21(43%)	<0.05
Correction de la thrombopénie	33(60%)	16(29%)	<0.01

5. Complications au cours de l'hospitalisation :

77 patients du « groupe T » n'ont présenté aucune complication (70%), alors que 33 patients (30%) ont présenté certaines complications. (Tableau XIV)

Tableau XIV : complications des patients du groupe « groupe T »

Complication	Nombre de patients (%)
IRA	10 cas (30%)
CIVD	6 cas (18%)
Pneumopathie nosocomiale	11 cas (33%)
Thrombophlébite	2 Cas (6%)
Infection urinaire	2 cas (6%)
Sepsis	2 cas (6%)

V- DUREE DE SEJOUR :

La durée de séjour dans le « groupe T » est de $8j \pm 8$ avec des valeurs extrêmes allant de 4h à 46j.

La durée moyenne du séjour dans le «groupe C» est de $10j \pm 8j$ avec des extrêmes allant de 1 à 67 jours. Il n'y a pas de différence significative.

Le Tableau XV compare les différents paramètres entre le « groupe T » et le « groupe C »

Tableau XV : Différences cliniques et pronostiques entre les patients des groupes T et C

paramètre	« Groupe T »	« Groupe C »	Significativité statistique (p)
Age :	41+/-17	43+/-15	NS
Sexe : Masculin	76(69%)	490(59%)	NS
Féminin	34(31%)	330(41%)	NS
SOFA score :			
patients décédés	8+/-2	9+/-3	NS
patients non décédés	4+/-2	4+/-1	NS
SAPSII :			
patients décédés	34+/-16	42+/-14	NS
patients non décédés	22+/-12	21+/-16	NS
Cathéter central	105(95%)	698(85%)	<0.01
Ventilation mécanique	62(56%)	409(50%)	NS
Etat de choc	44(40%)	139(17%)	<0.02
Sepsis	17(15%)	41(5%)	<0.001
traumatisme	43 (38%)	147 (18%)	<0.001
Transfusion sanguine :			
PFC	44 (40%)	139(17%)	<0.001
culot globulaire	54 (51%)	328(40%)	<0.1
culot plaquettaire	27(25%)	0	<0.001
Postopératoire de chirurgie lourde	74(67%)	451(55%)	<0.02
Insuffisance rénale	74(42%)	68(8%)	<0.001
Taux de mortalité	50%	32%	<0.01



DISCUSSION

I. Incidence :

Selon la littérature, l'incidence de la thrombopénie lors d'une hospitalisation en réanimation, varie entre 12 et 43% selon les études [9–20]. Cette étendue s'explique par la variabilité des critères d'inclusion (durée minimale de séjour et valeur seuil définie de la thrombopénie) et des populations étudiées.

Dans notre série cette incidence est de l'ordre de 12% pour un seuil de plaquettes $<100.000/\text{mm}^3$, ce qui concorde avec la littérature.

Celle-ci est plus fréquemment retrouvée au cours des sept premiers jours de l'hospitalisation [9]. Par ailleurs, un chiffre de plaquette, même normal, lors de l'admission ne permet pas de présager de la survenue secondaire de la thrombopénie [14]. Dans notre série 45% des patients avaient un taux normal des plaquettes à l'admission.

Par ailleurs le taux de plaquettes reste souvent supérieur à $50.000/\text{mm}^3$ et chute rarement au dessous de $20.000/\text{mm}^3$. En effet, la présence d'une thrombopénie sévère n'est trouvée que chez 28 patients sur les 52 patients thrombopéniques dans la série de Stéphan [13], et chez 19 sur les 67 patients thrombopéniques de la série de Vandijk [16] et chez 24 sur 145 patients thrombopéniques dans la série de Crowter [20].

Dans notre série elle est observée chez 52 patients sur 110 thrombopéniques.

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

Tableau XVI : incidences de la thrombopénie.

Série	Nature d'étude	Seuil de thrombopénie	Nombre de malade	Nombre de thrombopénique	Incidence	Type de réanimation
Stéphan (1999)	RS	<100.000	147	63	43%	chir
Shakraverty (1996)	RS	<100.000	235	89	38%	M-C
HANES (1997)	PS	<100.000	63	26	41%	Chir
Bonfiglio (1995)	RS	<200.000	314	124	40%	MC
Robert (1993)	RS	<150.000	162	58	36%	M
Masrouki (2004)	RS	<150.000	100	27	27	MC
Aissaoui (2004)	PS	<150.000	112	41	37%	chir
Vandijk (2004)	RS	<150.000	198	67	43%	M
Acka (2002)	PS	<150.000	1449	440	30	MC
Shlansky (2002)	PS	< 150.000	362	68	18%	M
Stéphan (1999)	RS	<50.000	298	36	12	chir
Crowter (2004)	PS	< 150.000	261	62	23%	MC
Série étudiée(2011)	RS	<100.000	930	110	12%	MC

RS : rétrospectif, PS : prospectif, chir : chirurgical, MC : médico-chirurgical, M : médicale.

II. Physiopathologie :

1- Mécanismes physiopathologiques [21,22] (Tableau XVII) :

Toutes les étapes de la vie des plaquettes peuvent être touchées lors d'une thrombopénie de réanimation. Classiquement on distingue :

- Les thrombopénies périphériques
- Les thrombopénies centrales.

1-1. Les thrombopénies périphériques :

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

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

L'hyperdestruction est due à une activation plaquettaire ou à un déclenchement anormal de la coagulation, la thrombopénie y est souvent associée à des anomalies de la coagulation.

Ces thrombopénies périphériques sont de loin les plus fréquentes, caractérisées par un raccourcissement de la durée de vie des plaquettes, une stimulation parallèle de la mégacaryopoïèse avec augmentation du nombre, de la taille et de la rapidité de maturation des mégacaryocytes, cependant insuffisante pour compenser les pertes plaquettaires.

1-2. Les thrombopénies centrales :

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

Tableau XVII : mécanismes physiopathologiques de la thrombopénie [21].

	Thrombopénies périphériques			Thrombopénies centrales
	destruction	consommation	séquestration	
Hémogramme	Thrombopénie isolée brutale, profonde+ hémolyse à coombs +.	Thrombopénies +/- marquée + schizocytes.	Thrombopénie Neutropénie+/- anémie modérée, fluctuantes.	Le plus souvent bi ou pancytopénie évolutive.
Coagulation	Normale	TP/TCA perturbés Fibrinopénie D-dimère élevée = CIVD Schizocytes + coombs - = MAT	Normale sauf si cirrhose hématique.	Normale CIVD (LAM)
Myélogramme	Non recommandé	Parfois utile pour rechercher une hémopathie causale.	Inutiles si réalisé : normal.	Indispensable sauf carence vitaminique prouvée.
Etiologies	-Iatrogène (immuno-allergique) -Auto-immune	Etiologies des MAT. Etiologies des CIVD.	Splénomégalie de toute étiologie. Hépatopathies chroniques. Hypertension portale.	Carence vitaminique. Hémopathies malignes myéloïdes lymphoïde, aigue et chronique. Etiologies des myélofibroses.

2- Classification physiopathologique des thrombopénies [21,22] :

Une classification fondée sur des critères physiopathologique est représentée dans le tableau XVIII. Cette classification doit être considérée comme préliminaire, car dans un contexte donné, le déterminisme de la thrombopénie est vraisemblablement plurifactoriel [15]. De ce sens de nombreux facteurs pathogène étaient susceptible de jouer simultanément, ou les un après les autres, un rôle dans la genèse de la thrombopénie. Ainsi les critères nosologiques les plus

adaptés seront utilisés dans cette classification, aucune n'étant toute à fait satisfaisant prise isolément (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : classification physiopathologique des thrombopénies [22]

Classe physiopathologique		étiologies
Thrombopénies centrales (réduction du pool des précurseurs mégacaryocytaires ou thrombopoïèse inefficace)		Radiations ionisantes, agents cytotoxiques.
		Aplasie médullaire, maladie de Fanconi.
		hémoglobinurie paroxystique nocturne.
		Amégacaryocytose congénitale, thrombopénie familiale.
		Carence en folate et en vitamine B12.
		Alcool, thiazidique, NO.
		Infection virale (CMV, rougeole, rubéole)
Thrombopénie périphériques (consommation et destruction plaquettaire)	immunologique	Purpura thrombopénique auto-immune (PTAI) idiopathique.
		PTAI associé à maladie de système, syndrome lymphoprolifératif, infection virale (PTAI aigu de l'enfant), infection VIH, anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans)
		Syndrome des antiphospholipides.
		Thrombopénies allo-immunes : thrombopénie néonatale par incompatibilité fœto-maternelle, thrombopénie post-transfusionnelle.
		Médicaments : quinine et quinidine, héparine, sels d'or, pénicillines.

Tableau XVIII : classification physiopathologique des thrombopénies [22] (suite)

Classe physiopathologique		étiologies
		Infections bactériennes, virales et parasitaires.
		Autres : allergie, réaction anaphylactique.
	Non immunologique	CIVD : infection, complication obstétricales, tumeur, leucémie, angiome, syndrome de Moskovitch (PTT), SHU, prothèse valvulaire.
		Pré-éclampsie, HELP-syndrome.
		Infection bactérienne, virale.
		Syndrome d'activation macrophagique (hystiocytose hémophagocytaire)
		Circuits extracorporelles, sonde de Swan-Ganz
		Brulures étendues.
Dilution/séquestration plaquettaire		Splénomégalie (congestive, infectieuse, tumorale)
		Transfusion massive.

III. Diagnostic Positif :

Le diagnostic de thrombopénie est aisé en réanimation grâce à la prescription fréquente de numérations formules sanguines.

Cliniquement, la thrombopénie peut se traduire par un syndrome hémorragique objectivé par un purpura cutanéomuqueux, associé parfois à une hémorragie viscérale. Le purpura est classiquement pétéchial et disséminé, associé à des ecchymoses spontanés ou provoqués (plus rarement). La thrombopénie peut également s'exprimer par un saignement, plus fréquemment observé dans la sphère ORL et au niveau des points de ponction. Les conséquences cliniques des thrombopénies restent prévisibles même si elles sont variables en fonction de chaque individu. En dessous d'un chiffre de plaquettes de $50.10^3/\text{ml}$, il existe souvent un syndrome hémorragique clinique (Purpura cutanéomuqueux). Au dessus de $50.10^3/\text{mm}^3$, l'expression clinique est variable avec une thrombopénie habituellement bien tolérée [1].

Le diagnostic biologique de la thrombopénie repose sur la numération plaquettaire, l'étude du frottis sanguin et les tests d'hémostase primaire.

La numération effectuée avec un compteur électronique confirme habituellement la thrombopénie et précise son importance et sa gravité surtout en dessous de $20.10^3/\text{mm}^3$. L'étude du frottis sanguin permet de vérifier la thrombopénie et de dépister les artefacts responsables d'une sous-estimation du nombre des plaquettes : agglutination plaquettaire in vitro lors de prélèvement sur EDTA, agglutinine, mégathrombocyte ou plaquettes géantes dystrophiques.

En l'absence de signes cliniques, il est indispensable de vérifier le nombre de plaquettes au microscope après prélèvement sur oxalate d'auto-immun. L'étude de l'hémostase primaire donne des résultats variables selon l'intensité de la thrombopénie : en dessous de $50\,000/\text{mm}^3$, il existe le plus souvent un allongement du temps de saignement. Ce dernier n'a donc pas d'intérêt si le taux des plaquettes est inférieur à $50\,000/\text{mm}^3$. En revanche, il est intéressant de le réaliser au dessus de ce chiffre pour dépister l'existence d'une atteinte fonctionnelle

plaquettaire associée, surtout s'il existe une discordance entre le nombre de plaquettes et l'intensité du syndrome hémorragique [23].

L'étude fonctionnelle des plaquettes sera alors indiquée pour rechercher une thrombopathie associée. A nombre de égal, l'allongement du temps de saignement et le risque hémorragique sont généralement plus importants dans les thrombopénies centrales, où elles sont plus petites et moins fonctionnelles que dans les thrombopénies périphériques [24].

Dans notre étude rétrospective, les patients ont été inclus dans le « groupe T » s'ils avaient un compte plaquettaire $< 100.000/\text{mm}^3$. La vérification de la thrombopénie sur lame serait très intéressante lors d'une étude prospective pour éliminer les fausses thrombopénies.

IV. Facteurs associés à la thrombopénie :

La thrombopénie en réanimation est souvent multifactorielle, et ces facteurs varient d'une série à l'autre. Cette variabilité dépend essentiellement des unités de soins intensifs concernés.

Seul le sepsis est admis par la plupart des études comme facteur fortement lié à la thrombopénie qui en constitue un facteur prédictif de mortalité.

Dans la série de Stéphan [13], et à côté du sepsis, les autres facteurs de risques indépendamment liés sont : l'hémorragie, les transfusions et une admission après chirurgie.

Dans la même série peuvent être considérés comme facteurs protecteurs une pression artérielle moyenne de première 24h $> 80\text{mmHg}$ et un compte plaquettaire à l'arrivée en réanimation $> 185.000/\text{mm}^3$.

Selon les facteurs de risque étudiés par Hanes [10], les traumatismes crâniens, le trauma score, la durée d'hospitalisation aux soins intensifs et le nombre de culots sanguins transfusés étaient significativement associés au développement de la thrombopénie.

Par contre le médicament, il semble être un facteur peu important pour le développement de la thrombopénie et ne devrait pas être automatiquement interrompu.

Pour Bonfiglio [11], l'association sepsis grave et défaillance respiratoire est fortement liée à la thrombopénie. Egalement associés les anomalies de la fonction hépatique, notamment dans les thrombopénies sévères ($< 20.000/\text{mm}^3$).

Par ailleurs la présence d'un cathéter dans l'artère pulmonaire, l'exposition à l'héparine est la prescription de la Vancomycine sont corrélés significativement à la thrombopénie

Selon la série de Masrouki [14], les principaux facteurs de risque dégagés sont : le sepsis, traumatisme et la dysfonction hépatique

Dans la série de Aissaoui [15], la présence d'un saignement, d'un sepsis, d'un score IGS2 élevé ou d'un l'utilisation d'un cathéter intra-vasculaire invasif sont les facteur de risque de la thrombopénie.

Selon Shalansky [18], les facteurs de risques constatés sont : administration de PFC, sepsis, pathologie traumatologique, présence d'un cathéter dans l'artère pulmonaire, pathologie gastro-intestinale, administration de culots globulaires et l'admission pour une pathologie respiratoire non chirurgicale.

Enfin dans la série de Crowter [20], il a considéré que l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdien est le principal de risque de la thrombopénie.

Dans la série étudiée, le sepsis, l'état de choc, en particulier septique, les traumatismes, la transfusion massive, les malades post-opératoires ainsi que la présence d'un cathéter central paraissent les facteurs les plus incriminés dans l'apparition de thrombopénie en milieu de réanimation.

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

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

Facteur associé	Stéphan [13]	Bonfiglio [11]	Masrouki [14]	Aissaoui [15]	Shalansky [18]	Crowter [20]	Série étudiée
Sepsis	+	+	+	+	+	-	+
Etat de choc	+	+	+	+	+	-	+
Transfusion de CG	+	-	-	+	+	-	+
SDRA	-	+	-	-	-	-	-
↑ bilirubine	-	+	-	-	-	-	-
↑ créatinine	-	+	-	-	-	-	+
↓ TP	-	-	-	+	+	-	+
PFC	-	-	-	+	+	-	+
KT dans artère pulmonaire	-	+	-	+	+	-	-
KTC	-	-	-	+	+	-	+
héparine	-	+	-	-	-	-	-
Vancomycine	-	+	-	-	-	-	-
Inotrope+	-	+	-	-	-	-	-
polytraumatisme	-	-	+	+	+	-	+
Score de gravité	-	-	+	+	-	-	-
âge	-	-	-	-	-	-	-
Post-opératoire	+	-	-	+	+	-	+
splénomégalie	-	-	-	-	-	-	-
AINS	-	-	-	-	-	+	-

V. Impact de la thrombopénie sur la mortalité et sur la durée de séjour :

Il est important de noter que la thrombopénie en réanimation est associée à une surmortalité, ce qui est retrouvé dans plusieurs séries [9, 13, 14, 16, 17, 20].

Dans notre étude la thrombopénie était également associée à la surmortalité, ainsi dans le « groupe T », le taux de mortalité était de 50% contre 35% du « groupe C ».

Plusieurs facteurs associés à une surmortalité ont été identifiés dans la série étudiée : SOFA score élevé, SAPS 2 élevé et l'état de choc, seul La correction de la thrombopénie était associée à la réduction de la mortalité dans le groupe « thrombopénie ».

Selon Stéphan [11], un score APACHE II > 19 et la présence d'une CIVD sont des facteurs de mauvais pronostic, par contre une PAM des premières 24h > 68.5, et la correction de la thrombopénie ont été identifié comme des facteurs de bon pronostic.

Selon Masrouki [14], un sepsis, IGS2 élevé et une dysfonction hépatique étaient les éléments de mauvais de pronostic et associés à une surmortalité chez les patients thrombopéniques.

Dans la série du Aissaoui [15], il n'y a pas d'impact de la thrombopénie sur taux de mortalité.

Pour les autres auteurs [9,13,14,16,17,20], le taux mortalité s'élève avec la thrombopénie sans préciser les facteurs qui augmentent cette mortalité.

Pour la durée de séjour en unité de soins intensifs elle plus élevée pour les patients thrombopéniques pour la majorité des auteurs [9,13,14,16,17,20].

Dans le série du Aissaoui, il n'y a pas de surélévation de durée de séjour chez les patients thrombopéniques en réanimation.

Dans la série étudiée, Le taux de mortalité était de 50% dans le « groupe T » (55 malades), contre 35% dans le « groupe C » (287 malades).

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

VI. Thrombopénie et insuffisance rénale :

Dans la série étudiée nous avons constaté une relation entre la thrombopénie et l'insuffisance rénale, car 42% des patients thrombopéniques ont présenté une insuffisance rénale contre 8% du groupe témoin.

Dans la littérature aucune étude n'a été faite dans le sens d'authentifier cette relation, mais les séries ayant comme objectif de déterminer l'incidence, les facteurs de risques et le pronostic des patients thrombopéniques en réanimation [9-16] n'ont pas trouvé une relation entre les deux.

VII. Démarche diagnostique :

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

En dehors de la myélosuppression fréquemment rencontrée en contexte d'onco-hématologie, les mécanismes périphériques sont très largement prépondérants en réanimation. Si la thrombopénie est communément associée à un risque hémorragique accru, il convient de souligner d'emblée que certaines pathologies dans lesquelles la thrombopénie est au premier plan (CIVD, TIH, syndrome des anti-phospholipides, PTT) sont responsables de manifestations thrombotiques par occlusion macro ou micro-vasculaire.

La détermination du mécanisme de la thrombopénie a alors des implications thérapeutiques particulières, notamment la contre-indication de transfusions prophylactiques de concentrés plaquettaires en raison de l'exacerbation potentielle d'un processus thrombotique sous-jacent [25].

La découverte d'une thrombopénie en réanimation impose donc une démarche diagnostique spécifique. Si la profondeur de la thrombopénie est en elle-même peu spécifique d'une étiologie, le contexte clinique permet souvent d'orienter son diagnostic étiologique (tableau XX).

Selon l'orientation médicale ou chirurgicale des unités de réanimation, le sepsis et les pertes sanguines importantes (polytraumatisme, hémorragies per-et post-opératoires) représentent les situations cliniques les plus fréquemment associées à la survenue d'une thrombopénie [13,14, 15, 17].

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

1. Confirmer la réalité de la thrombopénie en excluant les fausses thrombopénies liées à des artéfacts ;
2. Apprécier le contexte clinique et le type de pathologie associée ;
3. appréciation du risque hémorragique ;
4. Identifier le mécanisme central ou périphérique ;

1- Confirmation de la réalité de la thrombopénie :

La thrombopénie doit toujours être confirmée. Il est nécessaire d'écartier une fausse thrombopénie par agglutination in vitro des plaquettes. Ce phénomène dont l'incidence est peu élevée (environ un prélèvement sur 1000) pourrait être plus fréquent en réanimation [26, 27, 28].

Cette fausse thrombopénie survient essentiellement lorsque le prélèvement est réalisé sur EDTA [28]. Ces fausses thrombopénies sont liées à la présence d'anticorps anti-plaquettes dirigés le plus souvent contre un épitope de la GPIIb/IIIa. Les automates actuels permettent de détecter ces agrégats qui sont en général confirmés par examen du frottis sanguin au microscope optique. En cas de thrombopénie avec présence d'agrégats, il est donc nécessaire de contrôler la numération plaquettaire par un prélèvement sur citrate ou sur sang capillaire et qui

permet de donner la valeur réelle du taux de plaquettes. Aucune conséquence physiopathologique n'est associée à ces fausses thrombopénies.

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

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

Tableau XX: Mécanismes de la thrombopénie selon le contexte clinique [25]

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

3- Appréciation du risque hémorragique :

Si l'existence d'une thrombopénie inférieure à $100.10^9/l$ entraîne une surconsommation de produits sanguins [20,19], la contribution de la thrombopénie à la survenue de saignement mérite d'être discutée.

L'expérience acquise chez les patients d'oncohématologie est utile pour appréhender le risque de saignement [29]. Il apparaît que le risque de saignement n'augmente pas de façon drastique tant que les plaquettes ne sont pas inférieures à $10.10^9/l$, voire à $5.10^9/l$ chez des patients sans autres pathologies associées.

En revanche, un chiffre de plaquettes inférieur à $20.10^9/l$ doit être maintenu chez des patients ayant des risques associés de saignements tels qu'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), un traitement par héparine, une insuffisance rénale ou hépatique, un antécédent de saignement récent ou un état septique.

Dans une étude prospective portant sur 329 patients de réanimation médicale, Vanderschueren et al. Retrouvent un seuil de $100.10^9/l$ en deçà duquel l'incidence des saignements passe de 4 à 52 % [30]. En dessous de ce seuil, l'aggravation de la thrombopénie ne majorait pas la survenue d'un saignement [30]. L'impact des transfusions plaquettaires peut être une des explications avancées.

Strauss et al. retrouvent en revanche un seuil de $50.10^9/l$ en deçà duquel l'incidence des saignements augmente de façon significative [31]. Dans cette étude, le nadir des plaquettes était identifié comme facteur de risque indépendant de saignement (odds ratio : 4,1 par tranche de $10.10^9/l$ de plaquettes ; intervalle de confiance à 95 % : 1,9-8,8).

A contrario, d'autres études ne retrouvent pas qu'une thrombopénie inférieure à $50.10^9/l$ soit un facteur de risque indépendant de saignement [20, 32].

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

4- Mécanismes de la thrombopénie :

4-1. Thrombopénies périphériques :

a. CIVD :

Une CIVD est retrouvée chez 10 à plus de 60 % des patients de réanimation en fonction des définitions utilisées. Une conférence de consensus a eu lieu en 2002 sous l'égide de la SRLF et avec la participation de la Sfar [33].

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) résulte de l'activation systémique des mécanismes de la coagulation aboutissant simultanément à la formation de thrombi

intravasculaires, compromettant la microcirculation sanguine et l'oxygénation indispensable de nombreux organes, et à la survenue d'hémorragies consécutives à la consommation des facteurs procoagulants et des plaquettes.

La CIVD est en fait un syndrome acquis satellite de diverses pathologies telles que le sepsis sévère ou un polytraumatisme [34].

La CIVD est consécutive à un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) difficile à mettre en évidence et qui aboutit à l'apparition de troubles biologico-cliniques patents mettant en jeu le pronostic vital (Figures 6 et 7). Le terme de CIVD est donc l'association du SASC et d'un syndrome de consommation excessive des facteurs de la coagulation et des plaquettes [35].

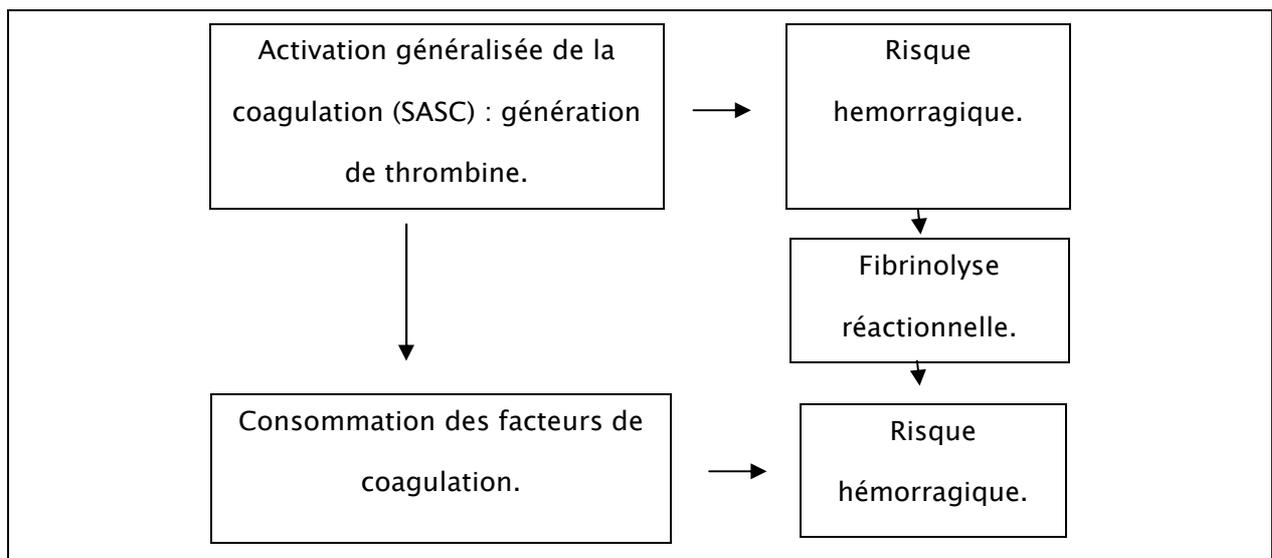


Figure 6. Coagulation intra-vasculaire disséminée : approche physiopathologique [36].

SASC : syndrome d'activation systémique de la coagulation.

Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation. D'une façon générale, les manifestations hémorragiques sont considérées comme peu fréquentes [37].

Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée (Figures 8 et 9). Les dégâts tissulaires engendrés par l'infection ou l'hypoperfusion aggravent la CIVD en produisant une source supplémentaire de thrombine. La présence d'une CIVD est un facteur de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques [14].

Le diagnostic de CIVD biologique doit être retenu si : les D-dimères sont supérieurs à 500 mg/l (test d'agglutination au latex avec lecture automatisée) et s'il existe un critère majeur (plaquettes inférieures à 50.10^9 /l, taux de prothrombine (TP) inférieur à 50 %) ou deux critères mineurs de consommation (plaquettes entre 50 et 100.10^9 /l, TP entre 50 et 65 %, fibrinogène inférieur à 1g/l) [33].

Le traitement de CIVD est basé sur la transfusion de CP et de PFC, traitement anticoagulant, inhibiteur naturel de la coagulation et les inhibiteurs de la fibrinolyse [34].



Figure 8 : purpura fulminans [34]



Figure 9 : Nécroses Hémorragiques cutanées [34]

b. techniques de réanimation :

L'épuration extra-rénale par hémodialyse intermittente et surtout par hémofiltration continue est communément impliquée dans la survenue d'une thrombopénie par consommation de plaquettes sur le filtre. Cependant, l'incidence et l'intensité de la thrombopénie induite par les techniques d'épuration extra-rénale n'ont pas été formellement évaluées dans la littérature.

L'étude de Vinsonneau et coll. visant à comparer l'efficacité des techniques intermittentes et continues d'épuration extra-rénale au cours de l'insuffisance rénale aiguë a rapporté le développement d'une thrombopénie < 50 G/L chez 12% et 18% des 5 patients respectivement ($p=0.12$), sans différence en terme de saignements [38].

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

L'utilisation de techniques d'assistance cardiaque est souvent responsable d'une destruction mécanique des plaquettes. La chirurgie cardiaque est ainsi associée à une incidence élevée de thrombopénie post-opératoire, notamment liée à la circulation extracorporelle responsable d'une diminution précoce et parfois prolongée du taux de plaquettes [39].

L'utilisation de ballons de contre-pulsion intra-aortique a également été incriminée dans la consommation de plaquettes, une diminution du taux de plaquettes $>50\%$ ayant été rapportée chez 26% à 58% des patients traités par CPBIA [40]. Le cathéter artériel pulmonaire a également été associé à une diminution du taux de plaquettes chez le patient de réanimation [10, 14, 18].

c. thrombopénies médicamenteuses [41] :

L'incidence annuelle précise des thrombopénies médicamenteuses est mal connue [42]. Pour les formes modérées à sévères, elle est estimée d'après des études européennes et américaines à environ dix cas par million de sujets. Les personnes âgées et les patients hospitalisés, notamment dans des contextes d'urgence, semblent être plus prédisposés à développer une thrombopénie médicamenteuse [43, 44]. Certains médicaments sont par ailleurs nettement plus fréquemment pourvoyeurs de thrombopénie médicamenteuse que d'autres.

Aucun facteur génétique, ni environnemental n'a pu être identifié à ce jour comme intervenant dans l'étiopathogénie des thrombopénies médicamenteuses [44, 45]. En revanche,

d'importantes avancées ont été réalisées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques effectifs de la thrombopénie [44].

Nous pouvons ainsi distinguer trois grands mécanismes :

- L'inhibition de la production médullaire :

Outre les chimiothérapies et les autres médicaments cytostatiques, d'autres molécules peuvent entraîner une thrombopénie par altération directe de la production médullaire. Cet effet peut être global, c'est-à-dire intéressant toutes les lignées ou sélectif de la mégacaryopoïèse. La colchicine, le tolubutamide et les diurétiques thiazidiques sont les principaux médicaments pourvoyeurs de thrombopénie centrale [45, 46]. Il est à noter que les thiazidiques peuvent également causer des thrombopénies périphériques d'origine immunologique [44].

- Consommation plaquettaire ou microangiopathie :

C'est un mécanisme rare, voire exceptionnel. La consommation plaquettaire fait suite à une agression endothéliale toxique provoquée par certains médicaments comme la ticlopidine mais aussi mitomycine , gemcitabine et, plus rarement, clopidogrel), avec apparition de tableaux authentique de microangiopathie thrombotique [44].

- Hyperdestruction immunologique :

C'est le mécanisme le plus fréquent [47]. Il est lié à l'apparition d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces anticorps ne peuvent agir qu'en présence du médicament ayant provoqué leur apparition. Les mécanismes de leur formation et de leur action antiplaquettaire sont très divers [42, 45, 47]:

-haptène-dépendants : certains médicaments de faible poids moléculaire (moins de 2 à 5KDa) ne possèdent à priori aucun pouvoir immunogène. Lorsque ces molécules se mettent en contact avec les anticorps, elles se lient de manière covalente avec les glycoprotéines de membrane plaquettaire et acquièrent une capacité à provoquer une réaction immunitaire humorale dirigée contre le complexe formé qui a un poids moléculaire plus important. C'est le cas notamment des β -lactamines qui peuvent induire par ce biais des thrombopénies mais aussi des anémies hémolytiques [48];

- drogue-dépendants : la réaction immunologique fait suite ici à une liaison non covalente entre la molécule et la surface plaquettaire. Cette liaison entraîne, d'une part, une modification de la conformation membranaire plaquettaire avec exposition d'autoantigènes jusque-là non exposés et, d'autre part, une altération qualitative de la synthèse protéique avec apparition de néoantigènes. Les anticorps impliqués dans ce type de mécanisme sont dirigés contre les glycoprotéines GPIb/IX, GPIIb/IIIa, GPV et le platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (Pecam-1). Il existe une corrélation très spécifique entre le médicament inducteur et la glycoprotéine plaquettaire impliquée. Cette spécificité permet, dans certaines situations de polymédication, l'identification du médicament responsable à travers l'identification de la glycoprotéine en question [44].

- inhibition de la GPIIb/IIIa : c'est une entité bien connue. Les principales molécules impliquées ne sont autres que des antiagrégants plaquettaires comme le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab dont l'action thérapeutique repose essentiellement sur le pouvoir inhibiteur exercé sur la glycoprotéine GPIIb/IIIa [49]. Initialement, la constatation de cas de thrombopénies aiguës et très rapides avait fait suspecter une origine non immune. Par la suite, on a pu identifier des anticorps spécifiques dirigés contre des ligands exposés des GPIIb/IIIa [44]. Des cas de thrombopénies tardives survenues après plusieurs semaines de prise d'abciximab ont été rapportés [49] ;

- formation de complexes immuns : le modèle le plus illustratif et le plus classique est celui de la thrombopénie induite par l'héparine. La formation de complexes héparine-facteur 4 plaquettaire induit la production d'anticorps spécifiques hautement actifs. Cette réaction se produit généralement au septième jour, le plus souvent avec les héparines non fractionnées, beaucoup plus rarement avec les héparines de bas poids moléculaire [50].

Dans le tableau XXI, nous reprenons les principales classes médicamenteuses responsables de la thrombopénie en fonction de leur mécanisme central ou périphérique de toxicité.

Tableau XXI : Principaux médicaments responsables de thrombopénie en fonction de leur mécanisme de toxicité [42]

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

d. thrombopénies induite par l'héparine [25] :

La TIH doit être distinguée des autres causes de thrombopénies car elle est souvent associée à des thromboses macrovasculaires artérielles ou veineuses. Il existe d'ailleurs une corrélation entre le risque thrombotique et l'importance de la diminution plaquettaire [51].

L'incidence est généralement < faible (<1%) en réanimation, mais augmente notablement (> 2%) en contexte post-opératoire de chirurgie cardiaque.

La TIH est plus fréquente avec les héparines non-fractionnées qu'avec les héparines de bas poids moléculaire [51].

La TIH est liée à un mécanisme immuno-allergique dû à la présence d'anticorps anti-complexe PF4 plaquettaire-héparine qui se lient au récepteurs FcγRIIA situés à la surface des plaquettes et les activent. Ces complexes activent également les cellules endothéliales et les monocytes favorisant ainsi l'activation de la coagulation et les thromboses.

La TIH survient classiquement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour de la mise sous héparine. Elle peut survenir plus précocement en cas de traitement par héparine datant de moins de 100 jours. Le diagnostic est évoqué devant une thrombopénie s'aggravant (chute des plaquettes > 30%) chez un patient traité par héparine, ou la survenue d'un épisode thrombotique inexplicé sous

héparine. Le diagnostic différentiel le plus souvent évoqué est la CIVD mais elle peut également être associée à la TIH dans 15 à 20% des cas [25].

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'anticorps anti-PF4 par méthode ELISA, dont le seuil de positivité varie en fonction du contexte clinique. Par exemple il existe fréquemment des anticorps antiPF4 non pathogènes dans un contexte de post-CEC. Lorsque le taux d'anticorps anti-PF4 ne permet pas de conclure, des tests fonctionnels d'agrégation plaquettaire et le test de relargage de Sérotonine plaquettaire induite par l'héparine peuvent confirmer le diagnostic. Dans un contexte d'assistance circulatoire, le diagnostic étiologique de la thrombopénie est souvent complexe et la survenue d'une TIH est à évoquer [25].

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

e. thrombopénie et grossesse [57] :

La survenue d'une thrombopénie définie par une numération plaquettaire $<150\,000/\text{mm}^3$, est observée au cours de 10 % des grossesses [53]. La numération plaquettaire diminue physiologiquement au cours de la grossesse, ainsi, une baisse du seuil de définition de la thrombopénie à $120\,000/\text{mm}^3$ pourrait être discutée à l'approche du terme mais n'est pas validée [52].

Les causes potentielles de thrombopénie au cours de la grossesse sont multiples et présentées dans le tableau XXII. Parmi elles, 3 causes principales se détachent, responsables de la quasi-totalité des cas de thrombopénie au cours de la grossesse. La plus fréquente est la thrombopénie gestationnelle idiopathique représentant 74 % des cas [54], ses caractéristiques sont présentées dans le tableau XXIII [55]. La pré-éclampsie et le HELLP (Hemolysis, Elevated Liver function tests, Low Platelet count) syndrome sont la deuxième cause, responsables de 21 % des cas [54]. Le purpura thrombopénique immunitaire (PTI) idiopathique le plus souvent ou secondaire entre autres à un lupus érythémateux disséminé (LED) et/ou un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) représente 4%des cas [54].

La démarche diagnostique étiologique repose essentiellement sur une anamnèse détaillée (notion de thrombopénie et/ou de signes hémorragiques antérieurs à la grossesse, prises médicamenteuses, notion de contagé d'une maladie infectieuse, symptômes associés), sur le terme de la grossesse, sur le degré de sévérité de la thrombopénie et sur l'existence de signes cliniques ou biologiques associés (figure 10) [53, 56]. Les causes médicamenteuses, infectieuses dont le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et les pathologies hématologiques malignes pourront être rapidement écartées.

Tableau XXII : Causes de thrombopénie au cours de la grossesse [57]

<ul style="list-style-type: none">- Thrombopénie gestationnelle idiopathique<ul style="list-style-type: none">-Pré-éclampsie/HELLP syndrome- Purpura thrombopénique immunitaire<ul style="list-style-type: none">- Idiopathique- Secondaire : LED, SAPL, déficit immunitaire, syndrome lymphoprolifératif, VIH, VHC, médicaments- Microangiopathies thrombotiques : PTT, SHU<ul style="list-style-type: none">- CIVD- Maladie de Willebrand de type 2B- Infections virales (EBV, CMV, VIH, VHC, Parvovirus B19)<ul style="list-style-type: none">- Infections bactériennes sévères- Infections parasitaires (paludisme, leishmaniose, toxoplasmose)<ul style="list-style-type: none">- Toxiques : médicaments, alcool- Hypersplénisme- Carences (folates, vitamine B12)- Envahissement médullaire tumoral (tumeur solide ou hémopathie maligne)<ul style="list-style-type: none">- Myélodysplasies.
--

LED : lupus érythémateux disséminé ; SAPL : syndrome des anticorps antiphospholipides ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC : virus de l'hépatite C ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; EBV : Epstein-Barr Virus ; CMV : cytomégalovirus.

Tableau XIII : Caractéristiques de la thrombopénie gestationnelle idiopathique [55]

- _ Thrombopénie isolée et modérée $> 70\ 000/mm^3$
- _ Mécanismes physiopathologiques principaux :
 - hémodilution gravidique
 - accélération de la clairance plaquettaire au niveau placentaire
- _ Survenue à partir de la fin du deuxième trimestre de la grossesse
- _ Absence de signes hémorragiques actuels ou antérieurs à la grossesse
- _ Absence de thrombopénie connue avant la grossesse
- _ Numération plaquettaire normale en début de grossesse
- _ Normalisation de la numération plaquettaire dans un délai de 2 à 12 semaines en post-partum

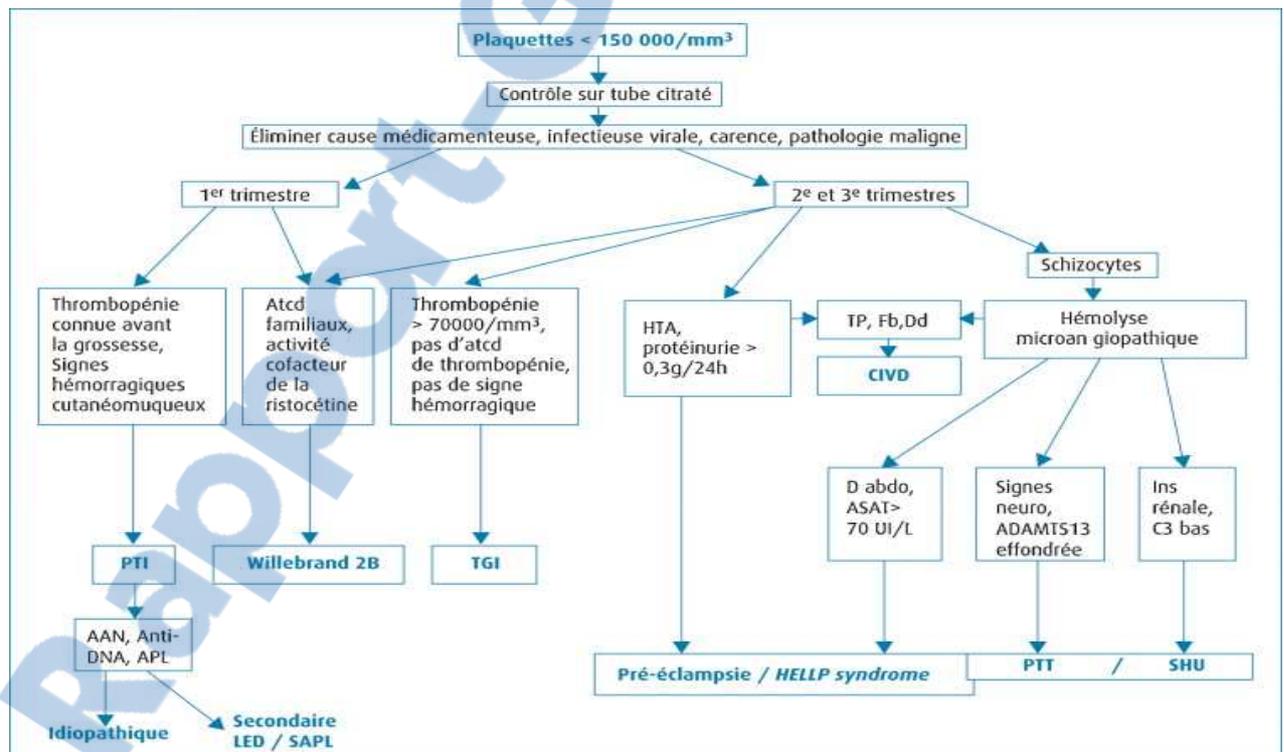


Figure 10 : Démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie au cours de la grossesse [57]

e-1- purpura thrombopénique immunitaire (PTI) :

”

Au premier trimestre de la grossesse, le PTI est la cause la plus fréquente de thrombopénie [52, 56]. Son incidence est de 1 à 2 pour 1000 grossesses [58]. La thrombopénie résulte de la destruction périphérique des plaquettes par les macrophages tissulaires, principalement au niveau splénique et hépatique, [59]. Elle est le plus souvent significative, en général $< 100\ 000/\text{mm}^3$ [53,55, 56,58].

La connaissance d'une thrombopénie et/ou de signes hémorragiques cutanéomuqueux antérieurs à la grossesse orientera vers son diagnostic. Comme dans la population générale, le myélogramme n'est pas recommandé dans les formes typiques mais un bilan minimum à la recherche d'une cause secondaire, notamment un lupus et/ou un SAPL, est requis [59].

Le diagnostic différentiel entre un PTI et une thrombopénie gestationnelle idiopathique (TGI) peut être particulièrement difficile quand la thrombopénie est découverte au deuxième trimestre de la grossesse et qu'elle reste modeste, $>100\ 000/\text{mm}^3$ [54,57]. Bien que leurs mécanismes physiopathologiques diffèrent, la recherche d'IgG associées aux plaquettes ou d'anticorps IgG circulants anti-plaquettes n'est pas utile pour les différencier car des taux élevés sont rapportés dans les 2 cas [54,57]. Une plus grande fréquence des anticorps anti-GpIIb/IIIa serait néanmoins observée en cas de PTI [60].

Pour certains auteurs, seule la normalisation de la numération plaquettaire en post-partum, dans un délai maximal de 12 semaines, permet d'affirmer le diagnostic de TGI par rapport à celui de PTI [55].

e-2- pré-éclampsie et HELLP syndrome :

La survenue d'une thrombopénie au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse doit faire craindre dans tous les cas le développement d'une maladie obstétricale sévère : pré-éclampsie et/ou HELLP syndrome [53,56].

La pré-éclampsie complique 2 à 7 % des grossesses chez les primipares sans antécédent. Sa fréquence et sa sévérité sont augmentées en cas d'hypertension artérielle chronique, d'antécédent de pré-éclampsie et de diabète prégestationnel. Le rôle favorisant des facteurs de thrombophilie acquis et héréditaires est débattu [61].

Les critères diagnostiques de la pré-éclampsie sont l'association d'une hypertension artérielle (pression artérielle systolique >140 mmHg et/ou diastolique >90 mmHg) et d'une protéinurie $> 0,3$ g/24 h après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. La thrombopénie est présente dans 50 % des cas [64]. Elle est associée aux formes sévères et peut être le premier signe à apparaître [53, 56, 61].

La physiopathologie complexe de la pré-éclampsie paraît dominée par une placentation anormale via un défaut d'invasion de la circulation maternelle utérine par les cellules trophoblastiques, responsable d'une ischémie placentaire secondaire [63]. L'hypoxie tissulaire induite localement entraînerait le relargage dans la circulation générale de substances actives responsables de la symptomatologie maternelle [63].

Le HELLP syndrome est considéré comme un variant de la prééclampsie, mais peut survenir de manière isolée dans 15 % des cas. Il est défini par l'association d'une thrombopénie $<100\ 000/\text{mm}^3$, d'une augmentation des ASAT >70 UI/L et d'une hémolyse microangiopathique caractérisée par une anémie hémolytique avec présence de schizocytes et une élévation des LDH (Low Density Lipoproteins) >600 UI/L. Cliniquement, il se manifeste principalement par une douleur épigastrique en barre présente dans 65 à 86 % des cas, une HTA et une protéinurie sont observées dans plus de 80 % des cas [57].

e-3- Purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique :

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) sont les principaux diagnostics différentiels de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome devant une thrombopénie « microangiopathique » en cours de grossesse [53,56]. Leur diagnostic différentiel par rapport à un SAPL avec thrombopénie est également parfois ardu.

La grossesse est un facteur déclenchant reconnu du PTT et SHU, qu'ils soient familiaux ou sporadiques [66]. Ces microangiopathies surviennent préférentiellement en fin de grossesse et des signes de pré-éclampsie sont fréquemment associés [53, 56, 62].

Elles sont caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique (élévation des LDH, haptoglobine effondrée) mécanique (présence de schizocytes et test de Coombs négatif), d'une thrombopénie et de signes associés ischémiques secondaires à la formation de microthrombi.

L'atteinte rénale prédomine au cours du SHU, alors que l'atteinte neurologique prédomine au cours du PTT. Des formes de chevauchement existent et leur diagnostic différentiel peut être difficile [57].

e-4- CIVD :

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est une cause rare de thrombopénie au cours de la grossesse [53]. Elle est toujours secondaire à une affection sous-jacente sévère : décollement placentaire, embolie de liquide amniotique, pré-éclampsie/HELLP syndrome ou sepsis [65].

Son diagnostic pourra être établi sur la base de critères incluant la présence d'une pathologie sous-jacente favorisante, le degré de thrombopénie, l'augmentation des produits de dégradation de la fibrine (D-dimères), la diminution du taux de prothrombine et du fibrinogène [65].

f. thrombopénies auto-immunes [37] :

Des anticorps de type IgG associés aux plaquettes (PAIgG) ont été décrits il y a une trentaine d'années et sont mis en évidence chez 30 à 40 % des patients septiques thrombopéniques [12,57].

Chez ces patients, ces anticorps associés aux plaquettes peuvent se fixer sur les produits bactériens fixés à la surface des plaquettes, sur une surface plaquettaire altérée ou encore se lier à des immuns complexes circulants.

Au début des années 1980, une étude suggérait que ces IgG pouvaient être des anticorps dirigés vers les glycoprotéines IIb-IIa [66]. Avec l'apparition d'examens faisant appel aux anticorps monoclonaux, il a été possible de caractériser de façon précise ces PAlGg. Ainsi, chez un tiers des patients, ces PAlGg sont des autoanticorps dirigés contre les glycoprotéines IIb-IIIC ou Ib-IX [67].

D'autres auteurs ont également rapporté la présence d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines Lib IX au cours d'endocardites à *Staphylococcus aureus* ou *Cardiobacterium*

hominis. La présence de tels anticorps a été mise en évidence aussi bien dans les infections à cocci Gram positifs qu'à bacilles Gram négatifs.

Bien que la responsabilité des autoanticorps antiplaquettes ne soit pas formellement démontrée, deux constatations plaident dans ce sens :

- la sévérité de la thrombopénie dans les cas rapportés, évocatrice des mécanismes immuns ;

- la disparition des autoanticorps contemporaine de la remontée des plaquettes et de la guérison du processus infectieux.

En faisant le parallèle avec le purpura thrombopénique idiopathique, ces autoanticorps pourraient donc être impliqués dans la survenue de certaines thrombopénies septiques et être associés à des troubles de l'hémostase primaire [57].

g. syndrome d'activation macrophagique [37] :

Si l'implication d'une CIVD ou de mécanismes immunologiques est classique, un SAM est aussi mis en évidence chez environ 60 % des patients de réanimation [5, 57, 72]. Une mise au point sur ce syndrome a fait l'objet d'une publication récente [68].

Le SAM ou syndrome hémophagocytaire se caractérise par une prolifération non néoplasique et une activation anormale des macrophages à l'origine d'une phagocytose des éléments figurés du sang, en particulier au niveau médullaire. Selon l'intensité du phénomène, la traduction clinico-biologique peut aller de la simple thrombopénie jusqu'à une pancytopénie profonde [37,68].

Dans un contexte de réanimation, l'examen clinique est assez peu contributif et ce sont donc les perturbations biologiques qui pourront contribuer au diagnostic. Si une pancytopénie est souvent rapportée chez les patients immunodéprimés, celle-ci est inhabituelle chez le patient de réanimation [53, 68]. D'autres manifestations biologiques sont fréquemment décrites : élévation des transaminases et/ou de la bilirubinémie, hyperferritinémie qui pour certains semble être un marqueur biologique pertinent de l'activation macrophagique, élévation des lactico-déshydrogénases (LDH) (Reflète de l'hémolyse intra médullaire) et hypertriglycéridémie. Des troubles de la coagulation sont présents dans plus de deux tiers des cas. Une CIVD est mise en

évidence dans 20 à plus de 80 % des cas et semble être un facteur de mauvais pronostic. La survenue d'un saignement en rapport direct avec le SAM est cependant rare, mais grève le pronostic vital (Tableau XXIV).

Enfin, des PAIgG ont été détectées chez 40 % des patients quand elles ont été recherchées [53,68]. L'étude de la moelle osseuse est indispensable à l'établissement du diagnostic, le myélogramme étant plus sensible que la biopsie ostéomédullaire. Le nombre de mégacaryocytes est généralement normal ou augmenté. Le nombre de macrophages activés se situe en moyenne aux alentours de 5 % (extrêmes 2 à 15 %). L'infiltration macrophagique peut être aussi observée dans les autres organes hématopoïétiques.

Tableau XXIV : critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique (d'après HENTER 2007) [67]

Cinq critères validant parmi huit :
1- Fièvre
2- Splénomégalie
3- Cytopénie <ul style="list-style-type: none">○ Hémoglobine (Hb) < 9 g/dl○ Plaquettes < 100 000/mm³○ Polynucléaires neutrophiles < 1 000/mm³
4- Hypertriglycéridémie (> 3 mmol/l) et/ou hypofibrinémie (< 1,5 G/l)
5- Hémophagocytose moelle (ou autre tissu : ganglion, rate, etc.)
6- Ferritine > 500 mg/l
7- CD25 soluble > 2 400 U/ml
8- Activité natural killer (NK) nulle ou abaissée.

Henter et le Study Group of the Histiocyte Society [69] distinguent les formes primitives et héréditaires de syndrome hémophagocytaire, représentées par la lymphohistiocytose

hémophagocytaire familiale ou sporadique (regroupées sous le terme général de lymphohistiocytose hémophagocytaire) survenant dans l'enfance, et les formes secondaires de l'adulte habituellement associées à des thérapeutiques immunosuppressives, une affection maligne, auto-immune ou infectieuse [70]. Ce découpage apparaît artificiel selon plusieurs arguments :

- un syndrome hémophagocytaire primitif peut survenir tardivement, y compris à l'âge adulte ;
- une mutation n'est retrouvée que dans la moitié des cas de syndrome hémophagocytaire d'allure primitive ;
- une infection virale peut déclencher un syndrome hémophagocytaire, qu'il soit primitif ou secondaire ;
- certains polymorphismes de gènes impliqués dans le syndrome primitif participent peut-être à une prédisposition aux syndromes secondaires [70].

La mortalité globale rapportée dans la littérature varie entre 20 % et 40 % [71].

Néanmoins, cette affection survient très souvent dans un contexte de pathologie sévère et la cause du décès n'est pas toujours univoque : complications propres au syndrome hémophagocytaire, évolution de la maladie associée [71].

Lorsque l'évolution est favorable, la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectuerait assez rapidement, en moyenne entre 1 et 8 semaines. La disparition totale des signes d'hémophagocytose au niveau médullaire pourrait être plus tardive et persister plusieurs semaines ou mois, sans que cela ait une signification particulière. Les rechutes, une fois la guérison obtenue, semblent exceptionnelles en dehors du contexte de lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale [71].

La prise en charge est spécialisée : elle nécessite dans tous les cas l'identification et le traitement de la cause de l'activation macrophagique [71].

h. Embolie graisseuse [73] :

Le syndrome d'embolie graisseuse (SEG) est une complication essentiellement liée à la traumatologie incluant une ou plusieurs fractures des os longs ou révélée dans le cadre périopératoire d'une liposuccion.

Les anomalies de la coagulation sont fréquentes au cours de l'embolie graisseuse. La thrombopénie est l'un des éléments biologiques le plus fréquemment constatés : 48 % des SEG [74]. Habituellement modérée, elle est le reflet d'une participation des plaquettes dans les processus thrombotiques et elle peut s'intégrer dans un tableau de coagulopathie de consommation intravasculaire. La particularité de cette coagulopathie réside dans le maintien de la concentration plasmatique du fibrinogène. La relation entre baisse des plaquettes circulantes et purpura pétéchial n'est pas prouvée [73]. Les autres anomalies de l'hémostase sont représentées par une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire, une diminution du taux de prothrombine et un allongement du temps de céphaline avec activateur, ainsi que par l'augmentation des produits de dégradation du fibrinogène [73].

i. Brulures étendues [37] :

La survenue d'une thrombopénie est fréquente et précoce en quelques heures et d'importance parallèle à l'étendue des brulures. La durée de vie des plaquettes est réduite avec une séquestration au niveau des sites de brulure. La thrombopénie se corrige en une semaine environ et spontanément, sauf si un sepsis ou une CIVD viennent compliquer l'évolution.

Dans la série étudiée, on a eu 2 cas de brulure présentant une thrombopénie.

j. Purpura post-transfusionnel [62] :

Le purpura post-transfusionnel (PPT) est une complication transfusionnelle rare mais sévère pouvant mettre en cause le pronostic vital en raison de la thrombopénie profonde des patients.

Classiquement, il s'agit d'une femme d'âge moyen ayant eu des enfants qui devient brutalement thrombopénique 8 à 10 jours après avoir été transfusée [64]. Lors de cette

transfusion, des signes particuliers ont pu être notés tels que fièvre, frissons voire bronchospasme [62].

La thrombopénie est habituellement très sévère et s'accompagne de signes hémorragiques tels que pétéchies, purpura, hémorragies muqueuses. Dans les cas les plus graves, des hémorragies viscérales voire intracrâniennes peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Parfois la symptomatologie est plus fruste [62].

Le purpura post-transfusionnel a été aussi décrit chez des sujets jeunes voire des hommes chez lesquels l'immunisation résulte d'un épisode transfusionnel précédent [74]. De ce fait le diagnostic de PPT ne doit pas être éliminé dans les cas où la présentation est atypique.

La période de latence entre l'épisode d'immunisation (grossesse ou transfusion) et la survenue du PPT est très variable, de quelques semaines à plusieurs années. Tous les produits transfusés, que ce soient des culots globulaires, des concentrés plaquettaires ou même des perfusions de plasma, peuvent être à l'origine de ce syndrome en agissant comme un rappel de l'immunisation ancienne. Les produits filtrés peuvent contenir des plaquettes résiduelles voire des débris plaquettaires, et cela ne doit pas être ignoré dans les antécédents transfusionnels. Des cas de PPT ont été décrits dans le cas de greffe de moelle [80] et de transplantation hépatique [75].

La physiopathologie de ce syndrome est complexe. Le PPT résultant d'une allo-immunisation spécifiquement antiplaquettaire apparaît comme une réponse immunitaire anamnétique. Dans tous les cas décrits un passé obstétrical ou bien des épisodes transfusionnels sont retrouvés. L'événement déclenchant est un épisode transfusionnel récent.

L'immunisation est dirigée contre les alloantigènes plaquettaires HPA (human platelet antigen) [75], et à ce jour les antigènes les plus fréquemment en cause sont les antigènes HPA-1a (localisés sur la glycoprotéine plaquettaire (GP) IIIa) et 5a/5b [78, 79]. Cependant d'autres alloantigènes tels que HPA-3a, 2b [80, 81] ou 15a/15b [82], peuvent être impliqués. Par ailleurs des doubles ou triples immunisations ont aussi été décrites [83, 79, 80, 81]. Enfin des cas d'isoimmunisation ont été décrits chez des sujets déficients en glycoprotéine plaquettaire membranaire GPIV ou CD36 [84].

La thrombopénie est habituellement profonde avec une numération plaquettaire inférieure à $20 \times 10^9/l$. L'anémie si elle est présente est en rapport avec le syndrome hémorragique. Le myélogramme n'est plus pratiqué dans ce contexte mais était en faveur d'une destruction plaquettaire périphérique.

Les examens d'immunologie plaquettaire revêtent toute leur importance en identifiant chez le patient des alloanticorps spécifiquement antiplaquettaires dirigés contre un antigène (ou des antigènes en cas d'immunisation multiple) que ce patient ne possède pas, cela étant vérifié par son génotypage. Ces anticorps sont habituellement caractérisés par des techniques sensibles et reproductibles d'immuno-capture (MAIPA-test) [62].

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

Les alloanticorps antiplaquettaires sont souvent de titre élevé et peuvent persister longtemps après l'épisode transfusionnel, des mois voire des années. Dans de rares cas comme indiqué précédemment des isoanticorps sont identifiés. Enfin des autoanticorps sont parfois mis en évidence en phase aiguë.

Les patients doivent être rapidement pris en charge étant donné les risques vitaux liés à la thrombopénie profonde, les hémorragies viscérales ou intracrâniennes pouvant émailler l'évolution et leur incidence est inconnue. La transfusion plaquettaire compatible en première intention est inefficace et peut contribuer à entretenir le phénomène, les plaquettes étant rapidement détruites. Si des résultats satisfaisants avaient été obtenus par le passé avec des échanges plasmatiques [79], le traitement actuel repose sur la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (1 g/kg/j, 2 jours de suite) [79, 83]. L'administration de corticoïdes n'a pas démontré son efficacité. Sous traitement adéquat l'évolution est favorable dans la plupart des cas [79, 83].

La récurrence du PPT lors d'un nouvel épisode transfusionnel est imprévisible, même lorsque les recommandations d'utilisation de culots globulaires congelés et lavés ont été suivies.

De ce fait, en cas d'indication transfusionnelle ultérieure, la transfusion compatible est recommandée : transfusion autologue, plaquettes phénotypées [62].

En l'absence de description de plusieurs cas de PPT chez des femmes ayant donné naissance à des enfants thrombopéniques par alloimmunisation materno-fœtale, il semble utile de les considérer à risque vis-à-vis du PPT et donc de donner les mêmes conseils transfusionnels en dehors de l'urgence. Il faudra surveiller attentivement la numération plaquettaire dans les jours suivants tout épisode transfusionnel [62].

k. Autres :

K-1. Anomalie de répartition des plaquettes : [85]

Elles sont presque toujours dues à un hypersplénisme et sont alors en rapport avec une splénomégalie, le plus souvent due à une hypertension portale. La principale cause est la cirrhose.

La thrombopénie est habituellement modérée avec un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ et s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée. Elle n'entraîne pas directement de complications hémorragiques.

L'hypothermie peut être, elle aussi, secondaire à la thrombopénie par ce même mécanisme.

K-2. Thrombopénie de dilution [86, 87]

C'est une situation fréquente en milieu de réanimation, une transfusion massive ou un remplissage important s'accompagne d'une thrombopénie par dilution liée à l'absence d'apport de plaquettes.

Cependant, la chute des plaquettes est souvent moins importante que prévu par un mode mathématique, liée à une libération du pool plaquettaire stocké dans la rate. Le risque hémorragique est majoré par la survenue de coagulopathie de dilution souvent associée, et l'augmentation de besoins en plaquettes, pour une hémostase efficace après une intervention chirurgicale (représentant alors la première cause de thrombopénie post-opératoire) ou lors d'un poly traumatisme.

Dans ce contexte la transfusion prophylactique de plaquettes est très discutée. Par contre le point est mis actuellement sur l'efficacité de l'administration postopératoire pendant 3 jours de prostaglandine E1, qui permet d'inhiber la chute de taux de plaquettes liée à une transfusion massive dans les chirurgies majeures.

4-2. Thrombopénies centrales [1] :

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

En l'absence de médicaments antifoliques, une thrombopénie liée à un déficit en vitamine B9 a été décrite chez des patients hospitalisés en réanimation. Elle survient le plus souvent chez des sujets atteints d'infection sévère, ayant subi une intervention chirurgicale importante ou bénéficiant d'une nutrition parentérale exclusive. Cette chute des plaquettes apparaît sans qu'il soit observé une anémie mégaloblastique associée.

Le myélogramme permet de porter le diagnostic en objectivant des mégaloblastes. L'intérêt du dosage des folates sériques est difficile à préciser : quand il est pratiqué, son chiffre peut être normal ou abaissé.

Le traitement consiste en l'administration de folates (10–15 mg.j⁻¹). La thrombopénie se corrige en moyenne en 5 jours. Une thrombopénie peut également être observée dans le cadre d'une aplasie toxique (chloramphénicol, triméthoprime, thiazidique, etc.) ou d'une infection virale (cas rapportés avec le virus d'Epstein Barr, le cytomégalovirus, le VIH), bactérienne (tuberculose), parasitaire (leishmaniose). L'intoxication éthylique aiguë (en l'absence d'un hypersplénisme et d'une carence vitaminique) peut être responsable d'une thrombopoïèse inefficace aboutissant à une thrombopénie [89]. Elle est d'évolution favorable en une dizaine de jours à l'arrêt de l'alcool.

Au total, malgré le faible apport de la biologie, le tableau clinique permet le plus souvent de distinguer une thrombopénie périphérique d'une thrombopénie centrale. Le myélogramme reste très intéressant pour le diagnostic de SAM, notamment lors d'une thrombopénie survenue dans le cadre d'une infection sévère, et pour rechercher une thrombopénie centrale.

VIII. Traitement :

1- Rappel sur la transfusion des plaquettes :

1-1. Les produits plaquettaires [89] :

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

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

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

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

1-2. Modalités de prescription [90] :

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

- Dose de plaquettes à transfuser [90] :

La posologie minimale préconisée chez l'adulte, en première intention, est de $0,5$ à $0,7 \cdot 10^{11}$ plaquettes pour 7 kg de poids (Accord professionnel). La prescription ne doit plus se faire en unité plaquettaire.

En pédiatrie, la posologie recommandée est de $0,5 \cdot 10^{11}$ plaquettes pour 5 à 7 kg de poids sans dépasser 3 à $4 \cdot 10^{11}$ plaquettes. Dans la mesure du possible, on ne doit pas dépasser 15 ml.kg⁻¹, ce qui peut nécessiter une réduction du volume des produits (Accord professionnel).

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

- Durée de conservation [90] :

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

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

1-3. Surveillance clinique et biologique de la transfusion plaquettaire [90] :

Pour les thrombopénies centrales, l'efficacité clinique de la transfusion plaquettaire sera appréciée sur le contrôle du syndrome hémorragique en cas de transfusion curative ou l'absence de signes hémorragiques en cas de transfusion prophylactique. L'efficacité d'une transfusion plaquettaire doit être appréciée par une numération plaquettaire [90] effectuée dans les 24 heures.

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

Il y a inefficacité transfusionnelle plaquettaire quand 1 à 24 heures après une 2^{ème} transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO compatibles, et conservés depuis moins de 48 h, le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) est inférieur à 0,2 ou le « corrected count increment » (CCI) inférieur à 7 (Tableau XXV).

L'apparition d'un syndrome de mauvaise tolérance (fièvre, frissons, urticaire, bronchospasme, choc anaphylactique...) conduit lors des transfusions ultérieures à une prophylaxie secondaire le plus souvent par anti-histaminiques et/ou corticoïdes, variable suivant le degré de l'événement indésirable. Il peut être nécessaire de recourir à une déplasmatisation du produit transfusé en cas d'épisode anaphylactique sévère.

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

Tableau XXV: formules du RTP et du CCI [90]

- Le Rendement Transfusionnel Plaquettaire (RTP) ou Pourcentage de Récupération =
$$\frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{poids (kg)} \times 0,075}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x } 10^{11})}$$

- Le « Corrected Count Increment » (CCI) =
$$\frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{surface corporelle (m}^2) \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x } 10^{11})}$$

NP exprimée en G.L⁻¹.

2- Modalités thérapeutiques [85] :

Elles sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie et l'évaluation du risque de survenue et/ou de la gravité du syndrome hémorragique. La sévérité de la thrombopénie ne permet pas en effet à elle seule d'apprécier le risque de saignement viscéral grave, en particulier cérébro-méningé ou digestif, et de déterminer le degré d'urgence.

Les autres facteurs devant être pris en compte sont le mécanisme de la thrombopénie, l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux, le terrain, l'association à d'autres troubles de l'hémostase et de la coagulation, et le contexte clinique (nécessité d'un geste chirurgical par exemple) (Tableau XXVI).

Le risque hémorragique est plus élevé en cas de thrombopénie centrale, le malade étant exposé à des complications hémorragiques graves dès que le chiffre de plaquettes est inférieur à $20 \times 10^9/L$ alors que des thrombopénies périphériques très sévères ($< 5 \times 10^9/L$) n'ont souvent aucune traduction clinique.

L'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux est un élément capital pour apprécier le risque de saignement grave. Il est en effet exceptionnel qu'un saignement mettant en jeu le pronostic vital ne soit pas précédé d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux sévère, en particulier lorsque la thrombopénie est périphérique immunologique. Les signes qui doivent faire craindre une telle complication sont l'existence d'un purpura et/ou d'hématomes étendus s'aggravant rapidement et l'existence d'hémorragies muqueuses importantes (Ménométrorragies, épistaxis spontanées, surtout si elles sont bilatérales, gingivorragies spontanées, bulles hémorragiques dans la bouche). La surveillance du fond d'œil à la recherche d'hémorragies rétinienne qui pourraient être annonciatrices d'hémorragie cérébrale est utile, en particulier en cas de thrombopénie centrale. L'intérêt de cet examen est discuté au cours des thrombopénies périphériques où l'évaluation de l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux semble suffisant pour apprécier le risque de survenue d'une hémorragie grave.

Le terrain est aussi un élément qui conditionne le degré d'urgence. Le risque hémorragique est plus important chez le sujet âgé ou au contraire chez le nourrisson et l'association à une tare viscérale telle qu'une hypertension artérielle mal contrôlée ou un ulcère gastroduodénal évolutif augmente le risque de saignement grave ; il faut enfin tenir compte de la prise éventuelle de médicaments pouvant modifier l'hémostase ou favoriser l'apparition d'un saignement digestif (antivitamines K, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens), de l'association avec d'autres troubles de l'hémostase ou de la coagulation (insuffisance hépatocellulaire, déficit en facteur de la coagulation...), et de la nécessité d'effectuer un geste traumatique même quand celui-ci est considéré comme mineur (extraction dentaire, ponction...).

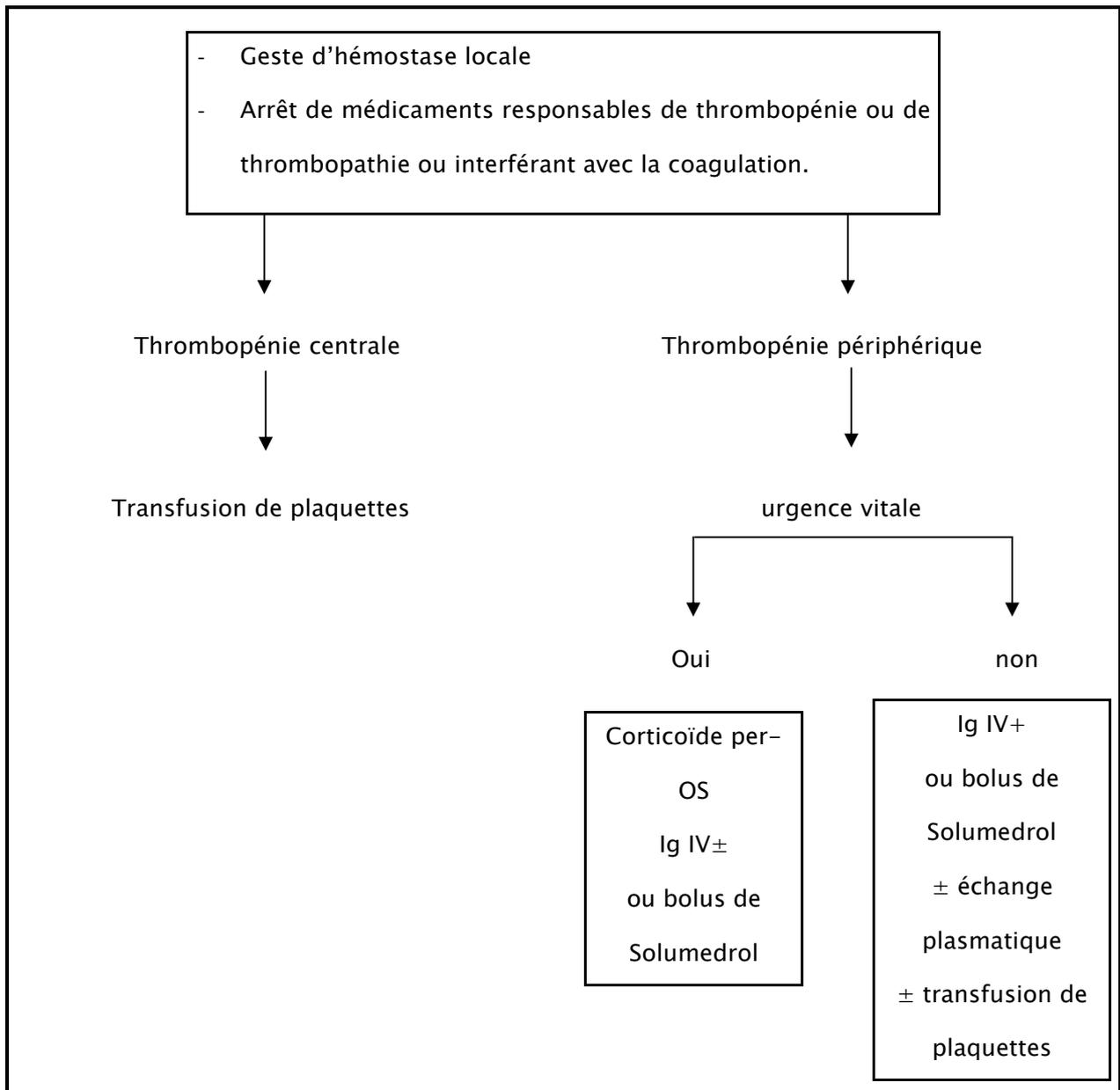
Les modalités thérapeutiques sont résumées dans la figure XXVII et sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie. Dans tous les cas, il faut envisager la pratique d'un geste

local susceptible d'interrompre le saignement (méchage d'une épistaxis, suture chirurgicale d'un ulcère gastrique...) et éviter tous les gestes potentiellement traumatiques susceptibles d'aggraver la situation (pose d'un cathéter central, ponction lombaire, sondage urinaire...). L'hospitalisation en milieu spécialisé en urgence est la règle, dès lors qu'il existe des signes de gravité.

Tableau XXVI : critères de gravité de la thrombopénie [85].

<p style="text-align: center;"><i>Importance de la thrombopénie</i></p> <p>Le taux de plaquettes est à lui seul insuffisant pour apprécier le risque de saignement</p> <p style="text-align: center;"><i>Importance du syndrome hémorragique</i></p> <p>Hémorragies viscérales graves (cérébro-méningée, digestive), Hémorragies cutanéomuqueuses importantes, purpura ecchymotique extensif, épistaxis bilatérale ou ménométrorragies importantes, bulles hémorragiques dans la bouche</p> <p style="text-align: center;"><i>Liés au terrain</i></p> <p>Sujet âgé, nourrisson, Tare viscérale associée (HTA, ulcère gastroduodéal...), Prise de médicament modifiant l'hémostase primaire ou favorisant les saignements (anticoagulants, AINS, aspirine), Association à une autre anomalie de l'hémostase ou de la coagulation,</p> <p style="text-align: center;"><i>Mécanisme de la thrombopénie</i></p> <p>Le risque est majoré en cas de thrombopénie centrale</p>

Tableau XXVII: Modalités thérapeutiques devant une thrombopénie sévère [88].



2-1. Thrombopénie centrale [85] :

Le traitement repose sur la transfusion de plaquettes, associée au traitement de la maladie causale. L'objectif est d'obtenir un chiffre de plaquettes supérieur à $20 \times 10^9/l$, habituellement suffisant pour obtenir un effet hémostatique.

On dispose de concentrés plaquettaires standards qui nécessitent pour constituer une dose thérapeutique chez l'adulte de prélever une dizaine de donneurs et des concentrés plaquettaires d'aphérèse, prélevés chez un seul donneur par cytaphérèse, qui contiennent chacun l'équivalent en plaquettes de 5 à 15 concentrés standards. Les avantages des concentrés plaquettaires d'aphérèse sont un risque moindre de transmission de maladies virales et de survenue d'une allo-immunisation, qui peut être responsable d'une inefficacité transfusionnelle lors de transfusions ultérieures incompatibles.

L'utilisation de concentrés plaquettaires d'aphérèse doit donc être privilégiée lorsqu'il existe une pathologie qui va nécessiter des transfusions répétées pendant une période prolongée et que le pronostic de la maladie causale n'est pas péjoratif à court terme. Son coût est cependant plus élevé, et sa disponibilité souvent limitée en raison du caractère astreignant du don.

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

En dehors de la présence d'alloanticorps, de nombreuses causes non immunologiques peuvent expliquer une non-recirculation des plaquettes transfusées : splénomégalie, fièvre et sepsis, antibiotiques, hémorragie importante avec consommation.

Le rythme des transfusions dépend du rendement transfusionnel et de la situation clinique : en cas de persistance du saignement ou du risque hémorragique, il peut être nécessaire de répéter les transfusions pendant plusieurs jours, voire de les fractionner au cours du nyctémère.

2-2. Thrombopénie périphérique par consommation (CIVD) [34] :

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

Le traitement de ce syndrome complexe requiert à la fois des mesures de substitution pour la compensation des déficits multiples et des stratégies plus spécifiques en fonction de l'origine physiopathogénique de la CIVD (Tableaux XXVIII et XXIX).

a- Transfusion d'unité plaquettaire et de PFC [34] :

La thrombopénie et le déficit en facteurs de la coagulation exposent les patients à un risque hémorragique accru. La stratégie transfusionnelle substitutive n'est pas définie sur les seuls résultats des tests d'hémostase, mais surtout par le contexte clinique et l'éventualité d'un saignement actif ou l'éventualité d'un geste invasif ou d'un acte chirurgical.

Les concentrés plaquettaires (CP) sont de deux types : standard (CPS) et d'aphérèse (CPA). Le rendement transfusionnel au cours de la CIVD est généralement faible et l'efficacité limitée au mieux à quelques heures. La transfusion de plaquettes n'est indiquée qu'en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/l et de situation hémorragique ($0,5 \times 10^{11}$ plaquettes/7 kg de poids) [36].

Le déficit en fibrinogène et en facteurs de la coagulation est corrigé par l'apport de plasma frais congelé (PFC) sécurisé (provenant d'un donneur unique). Le PFC apporte aussi du FV, de la protéine S, du plasminogène et la métalloprotéinase du Willebrand [91]. Il est indiqué en cas de chute du TQ (< 40 %) avec hémorragie active ou potentielle (10 à 15 ml/kg avec une vitesse initiale de 20 à 30 ml/min) [91].

L'utilisation des concentrés de facteurs type PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B) est contre-indiquée car ils contiennent des traces de facteurs activés pouvant aggraver la coagulopathie. Enfin, il n'y a pas de bénéfice à utiliser des

concentrés de fibrinogène pour corriger le déficit (rendement de 0,4 g/l par gramme perfusé chez l'adulte).

Les cryoprécipités contiennent du fibrinogène, du FVIII, du facteur Willebrand et du facteur XIII. Ainsi, une unité de cryoprécipité pour 10 kg de poids accroît le fibrinogène plasmatique de 0,5 g/l [91].

b- Traitement anticoagulant [34] :

Bien que des études expérimentales et des séries limitées de patients aient souligné l'intérêt de l'héparinothérapie pour inhiber la génération de thrombine au cours des CIVD, des études cliniques contrôlées n'ont pas montré de bénéfice significatif. Toutefois, l'utilisation de faibles doses d'héparine non fractionnée (5 UI/kg/h) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (5000 à 10 000 UI/j) se sont révélées efficaces dans certains cas de CIVD associée à des anévrismes ou des malformations angiomateuses importantes.

Le déficit plasmatique en antithrombine, son cofacteur naturel, limite l'efficacité biologique de l'héparine. Une seule étude randomisée a comparé l'héparine standard à la daltéparine concluant à une meilleure tolérance hémorragique de l'HBPM pour un taux de mortalité similaire dans les deux groupes [92].

L'efficacité des héparines dans la CIVD n'est donc pas nettement prouvée [36]. Certains auteurs ont défendu l'intérêt théorique d'anticoagulants différents dans ce contexte tels que le NAPc2 (peptide recombinant anticoagulant issu d'un nématode canin) inhibiteur du complexe FVIIa-FT, ou l'argatroban (inhibiteur direct de la thrombine).

En cas de symptomatologie thrombotique, un traitement antithrombotique efficace est indiqué mais sa surveillance doit être particulièrement soigneuse pour rester dans un ratio bénéfique antithrombotique/risque hémorragique optimal [35].

c- Inhibiteurs naturels de la coagulation [34] :

- antithrombine [34] :

L'antithrombine inhibiteur physiologique majeur de la coagulation, a aussi des propriétés anti-inflammatoires. Plusieurs études cliniques randomisés ont montré l'effet bénéfique sur les

paramètres biologiques la durée de la CIVD et les fonctions organiques des patients en choc septiques traités par des concentrés d'anithrombine pour maintenir un taux plasmatique supérieur à 70% [94]. Toutes fois une étude multicentrique sur plus de 2100 patients en choc septique avec défaillance d'organe n'a pas trouvé de réduction significative de la mortalité pour un tel traitement. Des analyses de sous-groupes en post-choc ont souligné un bénéfice plus net chez les patients qui n'avaient pas reçu d'héparine de manière concomitante [94].

La protéine C est une sérine protéase vitamine K-dépendante. Convertie en PC activée en présence du complexe thrombine-thrombomoduline à la surface endothéliale, elle est alors capable d'inhiber les facteurs Va et VIIIa et de limiter ainsi la génération de thrombine. Elle possède aussi des activités connexes de type anti-inflammatoire, modulant l'expression de NF Kappa B («Nuclear Factor Kappa B»), de type antiapoptotique et même profibrinolytique. L'étude multicentrique randomisée PROWESS (« recombinant human PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis») a été interrompue avant son terme car elle a démontré que la protéine C activée recombinante humaine (rhPCA, perfusion continue de 24 µg/kg/h sur 96 heures) réduit significativement la mortalité à 28 jours (30,8 % vs 24,7 %, p =0,005). Il faut toutefois signaler qu'en cas de thrombopénie majeure (< 50 G/l) il existe un risque accru d'hémorragie intracrânienne dans le groupe recevant la rhPCA.

L'inhibition de la voie du facteur tissulaire (TFPI) est logiquement susceptible de limiter le processus d'initiation de la CIVD en inhibant le FT, déclencheur de la cascade de la coagulation. Un recombinant humain du TFPI (tifacogin) a été utilisé dans le cadre d'une étude de phase III chez des patients ayant un sepsis sévère, sans faire toutefois la preuve de son efficacité [36].

d- Inhibiteur de la fibrinolyse [34] :

Il n'y a en fait pas de preuve en faveur de l'utilisation des inhibiteurs de la fibrinolyse dans des études randomisées, malgré une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la survie dans quelques études expérimentales [36].

Des inhibiteurs tels que l'acide tranexamique ou l'acide epsilonaminocaproïque ont été utilisés avec succès pour limiter les phénomènes hémorragiques sévères dans divers cas de CIVD associée à des malformations vasculaires.

Leur usage prophylactique n'est toutefois pas recommandé car en limitant la dissolution des caillots ils ont un effet prothrombotique.

Tableau XXVIII : moyens thérapeutiques de la CIVD [34]

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

Tableau XXIX : indications thérapeutiques en cas de CIVD [34]

<p>CIVD biologique</p> <p>Pas de traitement systématique.</p> <p>CIVD avec phénomène thrombotique.</p> <p>Traitement substitutif (PFC)</p> <p>Traitement anti-coagulant(héparine).</p> <p>CIVD avec phénomène hémorragique.</p> <p>Traitement substitutif(PFC, plaquettes)</p> <p>Traitement anti-fibrinolytique.</p>

2-3. Thrombopénipériphérique par destruction immunologique [85] :

Nous prendrons le PTAI comme modèle de description. Il faut distinguer la phase aiguë, qui correspond aux premiers mois d'évolution, et la phase chronique.

Il est en effet exceptionnel d'observer une guérison spontanée au delà de ce délai, ce qui justifie alors l'utilisation de traitements invasifs lorsque la gravité de la thrombopénie s'impose.

a- Traitement pendant la phase aiguë [85] :

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

En cas de syndrome hémorragique modéré, une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone (Cortancyl®) est proposée. Ce traitement est administré pendant une période de 3 semaines puis interrompu en quelques jours. Il n'y a pas d'indication à le prolonger car les effets secondaires potentiels d'une corticothérapie prolongée sont trop importants par rapport à l'effet thérapeutique attendu.

Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux plus important, l'urgence justifie d'utiliser un traitement par Ig IV et/ou une corticothérapie à forte dose. Les Ig IV sont utilisées à la dose totale de 2 g/kg administrée en 48 heures. Leur coût très élevé limite leur emploi ; des arguments existent dans la littérature pour penser qu'une dose de 1 g/kg est suffisante, au moins pour certains patients. Les corticoïdes à forte dose sont administrés sous la forme de un à trois bolus intraveineux de 15 mg/kg de méthylprednisolone (Solumédrol®), en ne dépassant pas une dose totale de 1 g par perfusion.

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

Ces traitements permettent d'augmenter transitoirement le chiffre de plaquettes chez la majorité des patients et de maîtriser une complication hémorragique. Cet effet n'est malheureusement le plus souvent que transitoire, en particulier chez l'adulte où le PTAI devient chronique dans 70 % des cas.

En cas de récurrence de la thrombopénie, une abstention thérapeutique (ou pour certains un traitement par la dapsonne [Disulone®]) peut être proposée si le risque de syndrome hémorragique grave est considéré comme faible ou absent. Dans le cas contraire, il faudra

renouveler les traitements initialement efficaces (corticoïdes et/ou IgIV) et éviter de proposer précocement (c'est-à-dire avant au moins 6 mois d'évolution) une splénectomie à un patient ayant encore une chance de guérir « spontanément ».

b- Traitement des formes chroniques [85] :

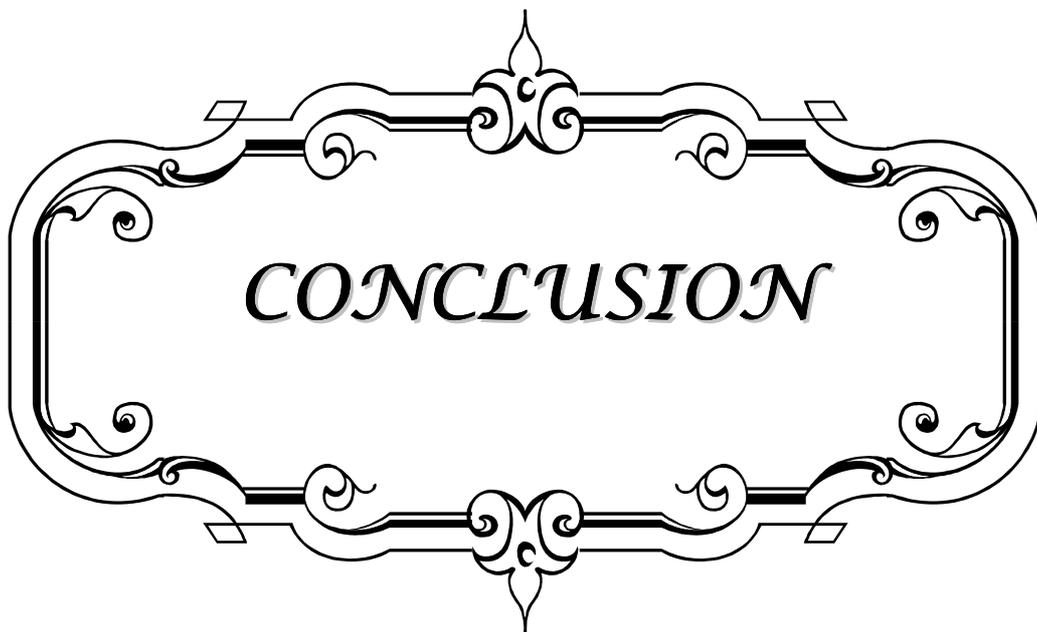
La conduite à tenir dépend de l'évaluation du risque hémorragique (intensité de la thrombopénie, existence de complications hémorragiques, terrain...).

Une abstention thérapeutique est la règle lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à $50 \times 10^9/L$ et qu'il n'y a pas de complications hémorragiques. Entre 30 et 50×10^9 plaquettes/L, l'attitude thérapeutique dépend du terrain et de l'existence de complications hémorragiques.

Lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/L$, la splénectomie reste le meilleur traitement et permet d'obtenir une guérison ou un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ mettant le patient à l'abri de complications hémorragiques dans plus de 80 % des cas. La prise de pénicilline V pendant plusieurs années au décours de la splénectomie est justifiée en raison du risque d'infection grave à pneumocoque.

De même, une vaccination contre les infections à germes encapsulés (pneumocoque, Haemophilus influenzae, méningocoque) devra être proposée.

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



CONCLUSION

La thrombopénie est une anomalie fréquente en milieu de réanimation, elle survient dans de nombreuses situations pathologiques et constitue un facteur de morbidité et de surmortalité.

Les facteurs de risque associés sont représentés essentiellement par le sepsis en premier lieu, ainsi que l'état de choc, le SDRA, la présence d'un cathéter veineux central, la transfusion de plasma frais congelée et l'admission postopératoire de chirurgie lourde.

Sa survenue peut constituer une urgence hématologique, en particulier lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important et/ou viscéral, ce qui impose de faire rapidement le diagnostic étiologique, et d'instaurer un traitement efficace, à la fois symptomatique et spécifique.

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

Enfin, on peut dire que la thrombopénie reflète la sévérité et la progression d'une condition pathologique sous jacente, comme sa correction semble être un bon facteur pronostic chez les malades en réanimation.

Notre étude suggère une relation établie entre la thrombopénie et l'insuffisance rénale en réanimation dans l'attente d'une étude à grande échelle visant spécifiquement ce lien.



Résumé

La thrombopénie est la présence d'un nombre de plaquettes inférieur à un seuil, déterminé dans notre étude à 100.000mm³. C'est une anomalie fréquente qui peut être constatée dans de nombreuses situations pathologiques, chez les patients en réanimation.

Ce travail a pour objectif de préciser l'incidence de la thrombopénie en réanimation, les facteurs associés à sa survenue et le devenir des patients thrombopéniques.

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée dans le service de réanimation médico-chirurgicale du CHU Mohammed VI de MARRAKECH sur une période de 36 mois (Janvier 2009 à Décembre 2011).

Sur la période d'étude, 930 patients ont été admis au service de réanimation, nous avons recensé 110 épisodes de thrombopénie, soit une incidence de 12 % avec un taux de mortalité qui dépassait 50%.

Le sepsis, la présence d'un état de choc, les traumatismes, la transfusion massive, la présence d'un cathéter central et l'admission post opératoire des chirurgies lourdes sont présents d'une façon significativement élevée dans le « groupe thrombopénique » par rapport au « groupe contrôle », et donc considérés comme facteurs associés au développement de la thrombopénie dans la population étudiée.

D'après notre étude, on a constaté que la l'insuffisance rénale est présente de façon significativement plus marquée chez les patients thrombopéniques par rapport aux patients non thrombopéniques, avec un $p < 0.001$, ce qui suggère la présence d'une relation « cause/effet » entre le développement de la thrombopénie en réanimation et l'insuffisance rénale. Dans le sens d'authentifier cette relation, nous recommandons de réaliser d'autres études prospectives à grandes échelles.

La thrombopénie est une anomalie fréquente en milieu de réanimation, elle survient dans de nombreuses situations pathologiques et constitue un facteur de morbidité et de surmortalité.

ملخص

يعرف النقص في عدد الصفيحات الدموية بوجود عدد من الصفيحات أقل من عتبة، حددت في دراستنا في 100.000 في كل ملم³ من الدم. و تعتبر ظاهرة منتشرة في قسم العناية المركزة.

ويهدف هذا العمل لتوضيح تردد حالات نقص الصفيحات في العناية المركزة، العوامل المرتبطة بظهورها و تطورات حالات المرضى. وقد تمت الدراسة استيعادية في وحدة العناية المركزة للمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش على فترة 36 شهر (يناير 2009 إلى ديسمبر 2011).

على مدى فترة الدراسة، تم قبول 930 مريضا في وحدة العناية المركزة، و تم إحصاء 110 حالة نقص في الصفيحات، بنسبة 12%. مع معدل وفيات تجاوز 50%.

يعتبر الإنتان، وجود حالة صدمة، الحوادث، نقل كثيف للدم، وجود قسطرة مركزية وقبول ما بعد الجراحة، عوامل موجودة بطريقة أعلى بكثير في مجموعة "النقص في الصفيحات" مقارنة مع المجموعة "الشاهدة". حسب دراستنا، وجدنا أن الفشل الكلوي موجود عند المرضى الذين يعانون نقص الصفيحات بشكل أكبر بكثير من مرضى المجموعة الشاهدة، مما يشير إلى وجود علاقة "سبب / نتيجة" بين نقص الصفيحات الدموية في العناية المركزة والفشل الكلوي. و لأجل توثيق هذه العلاقة، من المستحسن إجراء مزيد من الدراسات على مستوى أكبر. يعتبر النقص في الصفيحات الدموية ظاهرة منتشرة في قسم العناية المركزة، ويحدث في حالات مرضية كثيرة، و يعد عاملا مضخما لعدد الوفيات في قسم الإنعاش.

Abstract

Thrombocytopenia is the presence of a platelet count below a threshold, determined in our study 100.000mm³.

This is a common abnormality that can be found in many pathological situations, in patients in intensive care.

This work aims to identify the incidence of thrombocytopenia in intensive care, the factors associated with its occurrence and fate of thrombocytopenic patients.

This is a retrospective study in the intensive care medical–surgical CHU Mohammed VI in Marrakech on a 36 month period (January 2009–December 2011).

In the study period, 930 patients were admitted to the ICU, we identified 110 episodes of thrombocytopenia, an incidence of 12% with a mortality rate that exceeded 50%.

Sepsis, the presence of shock, trauma, massive transfusion, the presence of a central line and the admission of post–operative surgeries are now heavy in a way significantly higher in the "thrombocytopenic group" by compared to the "control group" and therefore considered as factors associated with development of thrombocytopenia in the study population.

In our study, kidney failure is present in a significantly greater thrombocytopenic patients compared to patients without thrombocytopenia, with a $p < 0.001$, suggesting the presence of a relationship "cause / effect" between the development of thrombocytopenia in intensive care and acute renal.

In the direction to authenticate this relationship, we recommend further studies looking at large scales.

Thrombocytopenia is a common abnormality in intensive care unit, it occurs in many pathological situations and is a factor of morbidity and mortality.



ANNEXES

ANNEXES 1 :

FICHE D'EXPLOITATION

1. Données épidémiologiques généraux :

- Numéro d'ordre :
- NE : Age : Sexe : H F
- Antécédents :
 - Médicaux : Hépatopathie Néphropathie Hémopathie
 - Chirurgicaux : Abdomen Thorax Neurochirurgie Traumatologie
 Vasculaire
 - GO : Fausse couches Hémorragie de délivrance Pré Eclampsie
 - Traitement en cours :
 - Transfusion sanguine antérieure : oui non

2. Etat à l'admission :

- Pathologie initiale : Médicale Chirurgicale
- Etat de choc(Type) : Cardiogénique Hémorragique
Anaphylactique Septique
- Sepsis : Oui non
- Insuffisance rénale : Oui Non
- Traumatisme : Oui Non
Trauma crânien/face Trauma thoracique Trauma abdominale
Trauma bassin Trauma rachis
Trauma membres : Oui Non
Si oui : Bras Cuisse Jambe Avant-bras
- Intoxication (Type) :
- Post opératoire :
- Autres (préciser) :
- Bilan clinique :

- Etat hémodynamique : Stable Instable
- Drogues vas actives : Oui Non
- GCS initial : Déficit : Oui Non
- Ventilation mécanique : Oui Non
- Bilan biologique : (Urée, Créatinine, Bilan hépatique, NFS, TP, TCK, Fibrinogène)
- Bilan de gravité : Score de gravité
- Nombre de défaillance d'organe : SOFA Score (Tableau I)
- Score de gravité à la 24 H : SAPS II (Tableau II)

3. Traitement entrepris en réanimation :

- Intubation ventilation : oui non
 - Sédation/analgésie : Midazolam Thiopenthal Propofol Sufentanyl
Fentanyl
 - Cathéter central :
 - Site :
 - Combien de jour :
 - Antibiotique : Bétalactamines Quinolones Aminosides Glycopéptides
 - Remplissage vasculaires : Cristalloïdes Colloïdes
 - Paracétamol : Oui Non
 - Protection gastrique : AntiH2 IPP
 - Anticoagulants : Héparines standard HBPM AVK
- Doses curatives Doses préventives
- Transfusion sanguine (Plaquettes/CG/PFC/Albumine) :

4. Evolution :

- Décès : J Cause du décès :
 - Favorable :
 - Durée de séjour en réanimation :
 - Complications :
 - CIVD :
-
-

- Insuffisance rénale aigue / J d'hospitalisation.
- Dialyse :
- Infection :
 - Site :
 - Germe :
 - Précoce ou tardive :

5. Evolution de la thrombopénie :

- Apparition Thrombopénie : J..... d'hospitalisation
- Régression : Oui Non :
 - Si oui Pendant combien de temps (Jours) :
- Aggravation :

Tableau XXX: SOFA score [95]

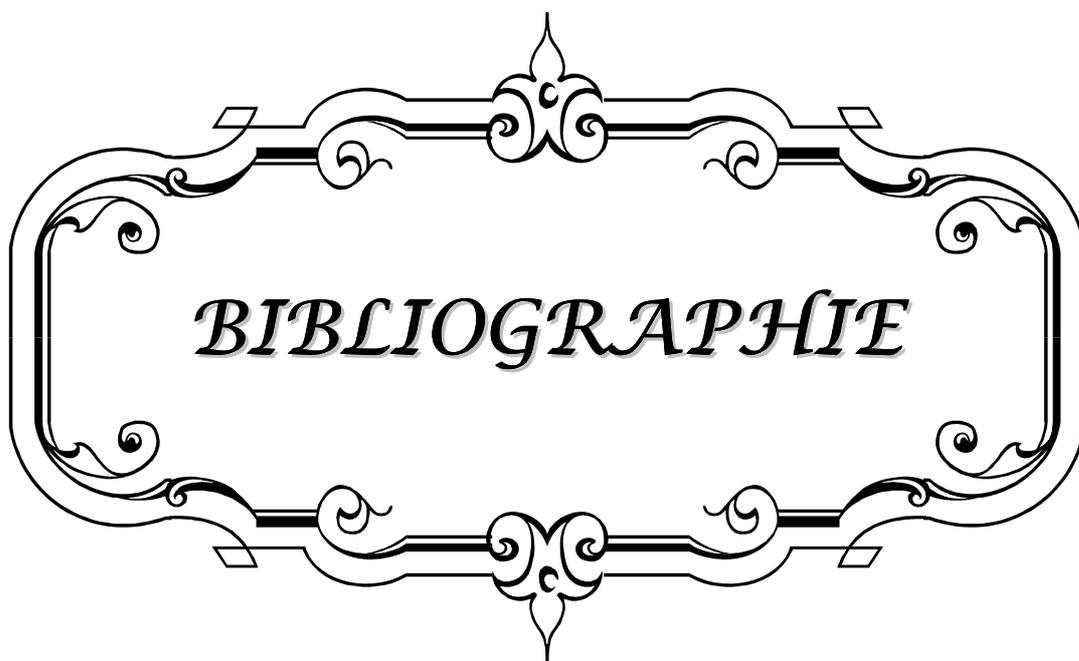
Organe	Caractère	chiffre
Respiration : paO ₂ /fiO ₂	<400 +/- ventilation assistée	1
	< 300 +/- ventilation assistée	2
	< 200 +/- ventilation assistée	3
	< 100 +/- ventilation assistée	4
Coagulation : plaquettes	<150	1
	<100	2
	<50	3
	<20	4
Cardio-vasculaire : catécholamines en gamma/kg.min	PAM<70	1
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

Tableau XXXI : SAPS II [96]

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

Tableau XXXI : SAPS II [96] (suite)

Critère	caractère	valeur
Urée sanguine	< 10 mmol/l	0
	10-29.9	6
	>ou =30	10
leucocytes	< 1000	12
	1000-19000	0
	>20000	3
kaliémie	< 3meq/l	3
	3-4.9	0
	> OU = 5	3
Natrémie	125-144 q/l	0
	>ou = 145	1
	< 125	5
HCO ₃ ⁻	>ou = 20 meq/l	0
	15-19	3
	<15	6
Bilirubine si ictère En micromol/l.....mg/l	< 68.4.....<40	0
	68.4-102.5.....40-59.5	4
	>102.6.....> ou = 60	9



BIBLIOGRAPHIE

1– Marret E, Samama M.

Thrombopénies en réanimation.

SFAR conférences d'actualisation 1998, 40è congrès national d'anesthésie-réanimation:511–22.

2– Vainchenker W, Debili N, Wendling F.

Mégacaryocytopoïèse et plaquettogénèse.

Hématologie 1996;13:19–40.

3– Cramer–Bordé E.

Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire.

Hématologie 2008;13:19–40.

4– Wending F, Maraskovsky E, Debili N, Florindo C, Teepe M, Titeux M, et al.

cMpl ligand is a humoral regulator of megacaryocytopoiesis.

Nature 1994;396:571–4.

5– Kaushansky K, Broudy VC, Lin N, Jorgensen MJ, McCaarty J, Fox N, et al.

Thrombopoïétine, the Mpl ligand, is essential for full megacaryocyte development.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995;92:3234–8.

6– Nagata Y, Yoshikawa J, Hashimoto A, Yamamoto M, Payne AH, Todokoro K.

Proplatelet formation of megakaryocytes is triggered by autocrine synthesized estradiol.

Genes Dev 2003;17:2864–9.

7– Slayton WB, Wainman DA, Li X M, Hu Z, Jotwani A, Cogle CR , et al.

Developmental differences in megakaryocyte maturation are determined by the microenvironment.

Stem Cells 2005;23:1400–8.

8– Romeo PH, Prandini MH, Joulin V, Mignotte V, Prenant M, Vainchenker W, et al.

Megakaryocytic and erythrocytic lineages share specific transcription factors.

Nature 1990; 344:447–9.

9– Chakraverty R, Davidson R, Peggs K, Stroops P.

The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population.

Br. J. Hematol 1996;93:460–3.

10– Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA.

Thrombocytopenia in critically ill Trauma patients.

Ann. Pharmacotherapy 1997;31(3);285–9.

11- Bonfiglio MF, Treager SM, Kier KL, Martin BR.

Thrombocytopenia in intensive care patients: a comprehensive analysis of risk factors in 314 patients.

Ann pharmacotherapy 1995;29(9):835-42.

12- Robert P, Lower EE, Flesa H.

Thrombocytopenia in the intensive care unit.

Chest 1993;104(4):1243-7.

13- Stéphan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A.

Thrombocytopenia in a surgical intensive care unit : incidence, risk factors and outcome.

Chest 1999;115(5):1363-70.

14- Masrouki S, Mebazaa MS, Mestiri T, Ben Ammar MS.

Analyse des facteurs de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques en réanimation.

Ann Fr Anesth Reanim 2004;23:783-7.

15- Aissaoui Y, Amine B, Mustapha A, Rachid M, Ahmed EH, Redouane A, et al.

La thrombopénie en réanimation chirurgicale : incidence, analyse des facteurs de risque et impact sur le pronostic. Presse Med 2007;36:43-9.

16- Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM.

Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection.

Heart Lung 2010;39:21-6.

17- Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL.

Time course of platelet counts in critically ill patients.

Crit Care Med 2002;30:753-6.

18- Shalansky SJ, Verna AK, Levine M, Spinelli JJ, Dodek PM.

Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients.

Pharmacotherapy 2002;22(7):803-13.

19- Stephan F, Montblanc Jd, Cheffi A, Bonnet F.

Thrombocytopenia in critically ill surgical patients : a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements.

Crit Care 1999;3(6):151-8.

20- Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM et al.

Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients : prevalence, incidence, and risk factors.

Journal of Critical Care 2005;20:348-53.

21- Philippe P.

Conduite à tenir devant une thrombopénie.
La revue de médecine interne 2010;31:159-82

22- Delmer A.

Thrombopénie : physiopathologie et conduite à tenir.
SRLF. Actual. Réanim. Urg. 1996:159-82.

23- Aster R.

Drug-induced thrombocytopenia Platelets.
New York Academic Press 2007:887-902.

24- Delobel J.

Thrombopénies (à l'exception des purpuras thrombopéniques idiopathiques et des purpuras thrombotiques thrombocytopéniques).
Hématologie 1997;13:10.

25- Pène F, Ajzenberg N.

Thrombopénie en réanimation : démarche diagnostique.

26- Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A.

EDTA-dependent pseudothrombocytopenia : a clinical study of 18 patients and a review of the literature.
Am J Hematol 1991;36:195-201.

27- Mori M, Kudo H, Yoshitake S, Ito K, Shinguu C, Noguchi T.

Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis.
Intensive Care Med 2000;26:218-20.

28- Bizzaro N.

EDTA-dependent pseudothrombocytopenia : a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up.
Am J Hematol 1995;50:103-9.

29- Slichter SJ.

Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients.
Transfus Med Rev 2004;18:153-67.

30- Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer et al.

Thrombocytopenia and prognosis in intensive care.
Crit Care Med 2000;28(6):1871-6.

31– Strauss, Richard, Wehler, Markus, Mehler, Katrin, et al.

Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome.

Critical Care Medicine 2002;30(8):1765–71.

32– Ben Hamida C, Lauzet JY, Rézaiguia–Delclaux S, Duvoux C, Cherqui D, Duvaldestin P, et al.

Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation.

Intensive Care Med 2003;29(5):756–62.

33– Bollaert PE, Annane D, Aube H, Bedos JP, Cariou A, du Cheyron D, et al.

Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes).

Réanimation 2002;11(8):567–74.

34– Elalamy I.

Coagulation intra–vasculaire disséminée.

EMC, HEMATOLOGIE 2006;20:13–22.

35– Ho LW, Kam PC, Thong CL.

Disseminated intravascular coagulation.

Curr Anesth Crit Care 2005;16:151–61.

36– Fourrier F.

Coagulations intra–vasculaires disséminés.

Sang Thrombose Vaisseaux 2003;15(6):333–9.

37– Stephan F.

Thrombopénies en réanimation.

Réanimation 2008;17:339–47.

38– Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al.

Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple–organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial.

Lancet 2006;368:379–85.

39– Martin JF, Daniel TD, Trowbridge EA.

Acute and chronic changes in platelet volume and count after cardiopulmonary bypass induced thrombocytopenia in man.

Thromb Haemost 1987;57:55–58.

40– Vonderheide RH, Thadhani R, Kuter DJ.

Association of thrombocytopenia with the use of intraaortic balloon pumps.
Am J Med 1998;105:27–32.

41– Serraj K, Mecili M, Aouni M, Maaouni A, Andrés E.

Les thrombopénies médicamenteuses idiosyncrasiques
la revue de médecine interne 2009;30(10):866–71.

42– Aster RH, Bougie DW.

Drug-induced immune thrombocytopenia.
N Engl J Med 2007;357:580–7.

43– Van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC.

Drug-induced immune thrombocytopenia.
Drug Saf 2004;27:1243–52.

44– Visentin GP, Liu CY.

Drug-induced thrombocytopenia.
Hematol Oncol Clin North Am 2007;21:685–96.

45– Carey PJ.

Drug-induced myelosuppression : diagnosis and management.
Drug Saf 2003;26:691–706.

46– Rutherford CJ, Frenkel EP.

Thrombocytopenia. Issues in diagnosis and therapy.
Med Clin North Am 1994;78:555–75.

47– Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kiefel V.

Drug-induced and drug-dependent immune thrombocytopenias.
Rev Clin Exp Hematol 200; 5:166–200.

48– Weltzien HU, Padovan E.

Molecular features of penicillin allergy.
J Invest Dermatol 1998;110:203–6.

49– McCorry RB, Johnston P.

Fatal delayed thrombocytopenia following abciximab therapy.
J Invasive Cardiol 2006;18:173–4.

50- Arepally GM, Ortel TL.

Heparin-induced thrombocytopenia.

N Engl J Med 2006;355:809-17.

51- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG.

Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin.

N Engl J Med 1995;332:1330-5.

52- Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P.

Platelet count at term pregnancy : a reappraisal of the threshold.

Obstet Gynecol 2000;95:29-33.

53- McCrae KR.

Thrombocytopenia in pregnancy:differential diagnosis, pathogenesis and management.

Blood Rev 2003;17:7-14.

54- Burrows RF, Kelton JG.

Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia.

N Engl J Med 1993;329:1463-6.

55- Levy JA, Murphy LD.

Thrombocytopenia in pregnancy.

J Am Board Fam Pract 2002;15:290-7.

56- McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD.

Pregnancy associated thrombocytopenia: pathogenesis and management.

Blood 1992;80:2697-714.

57- Laure F, Serraj K, Maloïsel F, Emmanuel A

Thrombopénie et grossesse:du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique.

Presse Med 2008;37:1299-307.

58- Shehata N, Burrows R, Kelton JG.

Gestational thrombocytopenia.

Clin Obstet Gynecol 1999;42:327-34.

59- Cines DB, Blanchette VS.

Immune thrombocytopenic purpura.

N Engl J Med 2002;346:995-1008.

60– Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, Samuels P, Lesser ML, McFarland JG et al.

Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women.

Am J Obstet Gynecol 1996;174:1014–8.

61– Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M.

Preeclampsia.

Lancet 2005;365:785–99.

62– Cécile K.

Le purpura post-transfusionnel.

Hématologie 2006;12(1):61–5.

63– Redman CW, Sargent IL.

Latest advances in understanding preeclampsia.

Science 2005;308:1592–4.

64– George JN.

The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome.

Curr Opin. Hematol 2003;10:339–44.

65– Letsky EA.

Disseminated intravascular coagulation.

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001;15:623–44.

66– Van der Lelie J, van der Plas–Van Dalen CM, von dem Borne.

Platelet autoantibodies in septicemia.

Br J Haematol 1984;58:755–60.

67– Société française d’anesthésie–réanimation.

Thrombopénie induite par l’héparine. Conférence d’experts.

Ann Fr Anesth Reanim 2002; 22:150–159.

68– Stéphane F.

Syndrome d’activation macrophagique en réanimation. Actualités en réanimation et urgences 2003.

Ed. SRLF. Paris: Elsevier 2003:201–212.

69– Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al.

HLH–2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis
Pediatr.

Blood Cancer 2007;48:124–31.

70– Zhang K, Biroshak J, Glass DN, Thompson SD, Finkel T, Passo MH, et al.
Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13–4 polymorphisms.
Arthritis Rheum 2008;58:2892–6.

71– Papo T.
Syndrome hémophagocytaire. Syndrome d'activation macropahgique.
EMC.
Traité de médecine AKOS 2011;4:300.

72– Capdevilla X, Rickwayert Y, Place C.
Diagnostic et traitement des embolies graisseuses.
Encyclopédie médico-chirurgicale 2001;10:725–36.

73– David JS, Guillaume C, Gueugniaud PY.
Embolie graisseuse.
Le Praticien en Anesthésie Réanimation 2006;10(4):291–5.

74– Gabriel A, Lassnigg A, Kurz M, Panzer S.
Post-transfusion purpura due to HPA–1a immunization in a male patient: response to subsequent multiple HPA–1a-incompatible red-cell transfusions.
Transfus Med 1995;5:131–4.

75– Wernet D, Sessler M, Dette S, Northoff H, Schnaidt M.
Post-transfusion purpura following liver transplantation.
Vox Sang 2003;85:117–8.

76– Evenson DA, Stroncek DF, Pulkrabek S.
Posttransfusion purpura following bone marrow transplantation.
Transfusion 1995;35:688–93.

77– Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH.
Nomenclature of human platelet antigens.
Vox Sang 2003;85:240–5.

78– Anolik JH, Blumberg N, Snider J, Francis CW.
Posttransfusion purpura secondary to an alloantibody reactive with HPA–5a (Br(b)).
Transfusion 2001;41:633–6.

79– McFarland JG.
Detection and identification of platelet antibodies in clinical disorders.
Transfus Apheresis Sci 2003;28:297–305.

80– Chapman JF, Murphy MF, Berney SI.

Post-transfusion purpura associated with anti-Baka and anti-PIA2 platelet antibodies and delayed haemolytic transfusion reaction.

Vox Sang 1987;52:313–7.

81– Lucas GF, Pittman SJ, Davies S, Solanki T, Brüggemann K.

Post-transfusion purpura (PTP) associated with anti-HPA-1a, anti-HPA-2b and anti-HPA-3a antibodies.

Transfus Med 1997;7:295–9.

82– Ertel K, Al-Tawil M, Santoso S, Kroll H.

Relevance of the HPA-15 (Gov) polymorphism on CD109 in alloimmune thrombocytopenic syndromes.

Transfusion 2005;45:366–73.

83– Mueller-Eckhardt C, Kiefel V.

High-dose IgG for post-transfusion purpura–revisited.

Blut 1988;57:163–7.

84– Bierling P, Godeau B, Fromont P.

Post-transfusion purpura-like syndrome associated with CD36 (Naka) isoimmunization.

Transfusion 1995;35:777–82.

85– Godeau B, Bierling P.

Thrombopénies.

EMC (Elsevier Masson SAS), AKOS (Traité de Médecine) 1998, 4–80.

86– Kaeffer N, Pamion H, Menguey E, Feillon C.

Thrombopénie réfractaire par immunisation anti-HLA chez une patiente polytransfusée.

Ann. Fr. Anesth-Réanim 1993;12:60–3

87– Locker GJ, Staudinger T, Knapps S, Laczika KF.

Prostaglandin E1 inhibits platelets decreases after massive blood transfusions during major surgery : influence on coagulation cascade.

J. Traumatol 1997;42(3):525–3.

88– Lindenbaum J, Hargrove RL.

Thrombocytopenia in alcoholics.

Ann Intern Med 1968;68:526–32.

89– Andreu G, Vasse J, Tardivel R, Semana G.

Transfusion de plaquettes : produits, indications, dose, seuil, efficacité.
Transfusion clinique et biologique 2009,16(2):118–33.

90– Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Transfusion des plaquettes : produits, indications. Recommandations. juin 2003.
<http://www.Afssaps.fr>.

91– Dempfle CE.

Coagulopathy of sepsis.
Thromb Haemost 2004;91:213–24.

92– Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD.

A controlled trial of weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration.
Crit Care Med 1999;27:2224–8.

93– Mammen EF.

Disseminated intravascular coagulation (DIC).
Clin Lab Sci 2000;13:239–45.

94– Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al.

Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial.
JAMA 2001;286:1869–78.

95– Vincent J-L.

L'utilisation pratique des marqueurs de gravité.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 200;25(1):49–51.

96– Le Gall JR.

A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study.
JAMA 1993;270:2957–63.



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 60

سنة 2012

النقص في عدد الصفائح الدموية في قسم العناية المركزة بالمركز
الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2012/..../..

من طرف

السيد سفيان بناني

المزداد في 08 شتنبر 1984 بقلعة السراغنة

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

نقص الصفائح الدموية - مقياس الخطر - نقل الدم - الفشل الكلوي - قسم العناية المركزة.

اللجنة

الرئيس

السيد ا. مهمال

أستاذ مبرز في أمراض الدم

المشرف

السيد م.ع. الصمكاوي

أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير

السيدة ا. العواد

أستاذة مبرزة في طب أمراض الكلي

السيد أ.غ. الأديب

أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير

السيد س. يونس

أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير

السيد ه. النجمي

أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير

الحكام