



كلية الطب والصيدلة

+٥٢٤٧٥١+ | +٥١٤١١٤+ ٨ +٥٠٥٧٥+

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LA THROMBOPENIE EN REANIMATION :

A propos de 70 cas et revue de la littérature

Mémoire présenté par

Docteur TAKI IMRANI Zineb

Née le 26 janvier 1988 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE

Option : Biologie Médicale

Rapporteur : Professeur TLAMÇANI Imane

Sous la direction de Professeur Moncef AMRANI HASSANI

Session Mai 2019

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
Liste des abréviations.....	6
Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	10
I. INTRODUCTION.....	11
II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	13
1. Cellulesmégacaryocytaires	13
2. Plaquettogénèse	15
3. Composition des plaquettes	16
4. Les fonctions des plaquettes	17
5. Régulation de la mégacaryocytose	18
III. MATERIEL ET METHODES.....	21
1. Critères d'inclusion	21
2. Critères d'exclusion	21
IV. RESULTATS ET ANALYSES.....	22
1. Etude descriptive.....	22
a. Fréquence	22
b. Répartition selon l'âge	22
c. Répartition selon le sexe.....	23
d. Diagnostic d'admission.....	24
e. Antécédents médicochirurgicaux	24
2. Caractéristiques de la thrombopénie.....	25
a. Date d'apparition.....	25
b. Profondeur de la thrombopénie.....	26
c. Etiologies de la thrombopénie.....	26

d. Médicaments reçus	27
3. Facteurs associés.....	29
a. Etat de choc.....	29
b. Sepsis.....	29
c. Traumatisme	30
d. Transfusion sanguine	30
e. Bilan biologique.....	30
V. DISCUSSION	33
1. Données épidémiologiques.....	33
2. Confirmation de la thrombopénie	36
3. Approche diagnostique selon le contexte clinico-biologique	37
4. Risque hémorragique.....	40
5. Diagnostic étiologique	42
A. THROMBOPENIE PERIPHERIQUE	42
a. Sepsis	42
b. Coagulation intra vasculaire disséminée	44
c. Syndrome d'activation macrophagique	46
d. Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)	48
e. thrombopénie médicamenteuse	52
f. Micro angiopathie thrombotique (MAT)	54
g. Anomalie de distribution des plaquettes	56
B. THROMBOPENIE CENTRALE	58
6. Facteurs associés.....	60
VI. Les limites de l'étude.....	63
VII. CONCLUSION.....	64

VIII. RESUME	65
IX. BIBLIOGRAPHIE	68

Liste des abréviations

EDTA	: tube acide éthylène–diamine–tétra–acétique
CIVD	: coagulation intra vasculaire disséminée
CHU	: centre hospitalier universitaire
CSM	: cellule souche multipotente
GP	: glycoprotéines
ADP	: adénosine diphosphate
ATP	: adénosine triphosphate
TXA2	: thromboxane A2
TPO	: thrombopoïétine
IL	: interleukin
SCF	: stimulating colony factor
GM–CSF	: granulocyte–macrophage–colony stimulating factor
G–CSF	: granulocyt–colony stimulating factor
LIF	: leukemia inhibiting facteur
TGF	: transforming growth factor
PF4	: platelet factor 4
GATA	: Facteur de transcription d'érythroïde
FOG	: Friend of GATA
H/F	: homme/femme
HTA	: hypertension artérielle
IRA	: insuffisance rénale aiguë
PLQ	: plaquettes
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigue

HELLP Syndrome	: Syndrome Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelet count.
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
ATB	: Antibiotique
HNF	: héparine non fractionnée
AVK	: anti vitamine K
SIRS	: syndrome de réponse inflammatoire systémique
TCA	: temps de céphaline activée
TP	: temps de prothrombine
TCMH	: taux corpusculaire moyen en hémoglobine
ASAT	: aspartate aminotransférase
GOT	: glutamate oxaloacétate transaminase
ALAT	: alanine aminotransférase
GPT	: glutamate pyruvate transaminase
pT	: pseudo-thrombopénies
Ig	: Immunoglobuline
MGG	: May-GrünwaldGiemsa
MAT	: micro angiopathie thrombotique
ORL	: oto-rhino-laryngologie
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine
PTT	: purpura thrombotique thrombocytopénique
SHU	: syndrome hémolytique et urémique
SFAR	: société française d'anesthésie et réanimation
SASC	: Concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation

La thrombopénie en réanimation

SDMV	: syndrome de défaillance multiviscérale
PDF	: produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène
SAM	: syndrome d'activation macrophagique
LDH	: lactico-déshydrogénases
EBV	: virus d'Epstein-Barr
CMV	: cytomégalovirus
VIH	: virus d'immunodéficience humaine
CD	: cluster différenciation
ELISA	: enzyme-linked immunosorbent assay
LDH	: Low Density Lipoproteins
CG	: culot globulaire
PFC	: plasma frais congelé
KT	: cathéter
KTC	: cathéter central

Liste des figures

Figure 1 : Les différentes cellules de la mégacaryopoïèse

Figure 2 : Les différentes étapes de l'hématopoïèse

Figure 3 : La régulation humorale de la mégacaryocytose

Figure 4 : La régulation moléculaire de la mégacaryocytose

Figure 5 : La fréquence globale de la thrombopénie au service de réanimation médico-chirurgicale au CHU Hassan II-Fès

Figure 6: La répartition des patients ayant présenté une thrombopénie selon le sexe

Figure 7: La répartition des patients en fonction du délai d'apparition de la thrombopénie

Figure 8: La répartition des patients en fonction des chiffres plaquettaires

Figure 9: Les différentes causes de la thrombopénie dans notre série

Figure 10: les Différents germes incriminés dans les infections chez les patients thrombopéniques

Figure 11 : Arbre décisionnel devant une thrombopénie <150 G/L

Figure 12 : Les mécanismes pouvant induire une thrombopénie dans un contexte de sepsis

Figure 13 : Le concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation

Figure 14 : La physiopathologie des TIH

Figure 15 : Le chevauchement des trois entités de la microangiopathie thrombotique.

Liste des tableaux

Tableau I : Les extrêmes et la moyenne d'âge dans notre série

Tableau II : La répartition par tranche d'âge

Tableau III : La répartition des malades thrombopéniques en fonction du diagnostic d'admission

Tableau IV : La répartition des malades en fonction de leurs antécédents médicaux

Tableau V : Les différents médicaments reçus par les patients de notre série

Tableau VI : Les différents types de traumatismes associés à la thrombopénie

Tableau VII : L'incidence de la thrombopénie dans les différentes séries nationales et internationales

Tableau VIII : L'âge moyen des patients dans les différentes séries nationales et internationales

Tableau IX: La prédominance masculine dans différentes séries menées sur la thrombopénie en réanimation

Tableau X : Les mécanismes de la thrombopénie selon le contexte clinique

Tableau XI : Les critères du diagnostic d'une CIVD

Tableau XII : Les critères diagnostiques du SAM

Tableau XIII : Le score de probabilité de TIH

Tableau XIV : Les principaux facteurs associés à la thrombopénie selon les séries

I. INTRODUCTION

La thrombopénie en réanimation est une situation extrêmement fréquente, plusieurs études ont démontré que cette anomalie biologique accroît la durée du séjour hospitalier et tout ce qui s'en suit, à savoir les infections nosocomiales et les complications thromboemboliques et hémorragiques, et par conséquent la surmortalité.

Selon les normes des laboratoires, le taux des plaquettes varie entre 150.000 et 500.000/mm³. Classiquement, la thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à 150.000/mm³ ou baisse du chiffre plaquettaire de plus de 30%[1].

La confirmation de la vraie baisse de plaquettes commence par éliminer une fausse thrombopénie, dûe principalement à une agglutination in vitro des plaquettes (lors de la réalisation du prélèvement sur tube acide éthylène–diamine–tétra–acétique (EDTA)). Ceci passera par la confection d'un frottis sanguin et refaire si nécessaire le prélèvement sur tube citraté.

Afin de traiter de façon adéquate la thrombopénie, il est primordial d'en connaître l'étiologie. En effet, il ne s'agit pas d'une tâche facile car plusieurs facteurs sont incriminés dans la thrombopénie en réanimation.

De façon globale, la thrombopénie peut avoir une origine centrale par défaut de production médullaire ou périphérique, soit par consommation (la principale étiologie étant la coagulation intra vasculaire disséminée ou CIVD), soit par destruction d'origine immunologique ou par anomalie de distribution (hypersplénisme).

La thrombopénie en réanimation

L'objectif de cette étude est de dresser le profil épidémiologique et étiologique de la thrombopénie au service de réanimation médico-chirurgicale du CHU Hassan II de Fès ainsi que les facteurs associés à cette anomalie, et de les discuter à la lumière des données de la littérature.

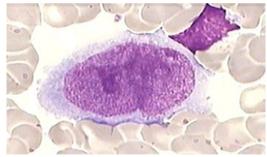
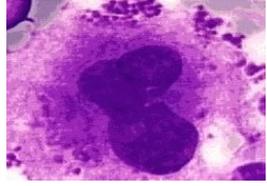
II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Afin de bien comprendre la physiopathologie de la thrombopénie ainsi que de ses étiologies, il est indispensable d'avoir un aperçu sur la plaquettogénèse, sa régulation, et les principales fonctions des plaquettes.

1. Cellules mégacaryocytaires :

La mégacaryopoïèse est l'ensemble des mécanismes conduisant à la production continue et régulée des plaquettes sanguines. Ce phénomène se déroule au niveau hépatosplénique avant la naissance et au niveau médullaire après la naissance.

La Mégacaryopoïèse prend naissance à partir d'une **cellule souche multipotente (CSM)** qui a la capacité de s'auto-renouveler sans différenciation et se spécialiser ensuite en **progéniteurs mégacaryocytaires**. Ces derniers ont la capacité de se différencier sous l'influence de facteurs de croissance, de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers une ou plusieurs lignées. Après un certain nombre de divisions mitotiques, les progéniteurs mégacaryocytaires donneront des **promégacaryoblastes** ; il s'agit de cellules transitionnelles entre progéniteurs et mégacaryocytes de ploïdie de 2N à 4N à noyau rond nucléolé non identifiables morphologiquement, et qui s'engagent dans un programme de maturation pour donner les **précurseurs mégacaryocytaires** avec duplication nucléaire sans division cytoplasmique (mégacaryoblastes, mégacaryocytes basophiles, mégacaryocytes granuleux, mégacaryocytes matures ou plaquetto-gènes) (Figure 1).

	<p>Mégacaryoblaste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapport nucléocytoplasmique élevé • Noyau lobé de ploïdie 4N à 8N • Cytoplasme très basophile sans granulations
	<p>Mégacaryocyte basophile</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noyau en fer à cheval • 8N à 64N de polyploïdie • Cytoplasme basophile avec quelques granulations
	<p>Mégacaryocyte granuleux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grande cellule à rapport nucléocytoplasmique faible • Noyau multilobé et cytoplasme acidophile granulaire
	<p>Mégacaryocyte mature ou plaquettogène</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grande taille 100 à 150 µm • Noyau multilobé à chromatine dense • Cytoplasme intensément acidophile avec un système de membranes de démarcation (future membrane plaquettaire), riche en granulation groupées en amas à la périphérie de la cellule (future plaquettes)
<p align="center">Figure 1 : Les différentes cellules de la mégacaryopoïèse</p>	

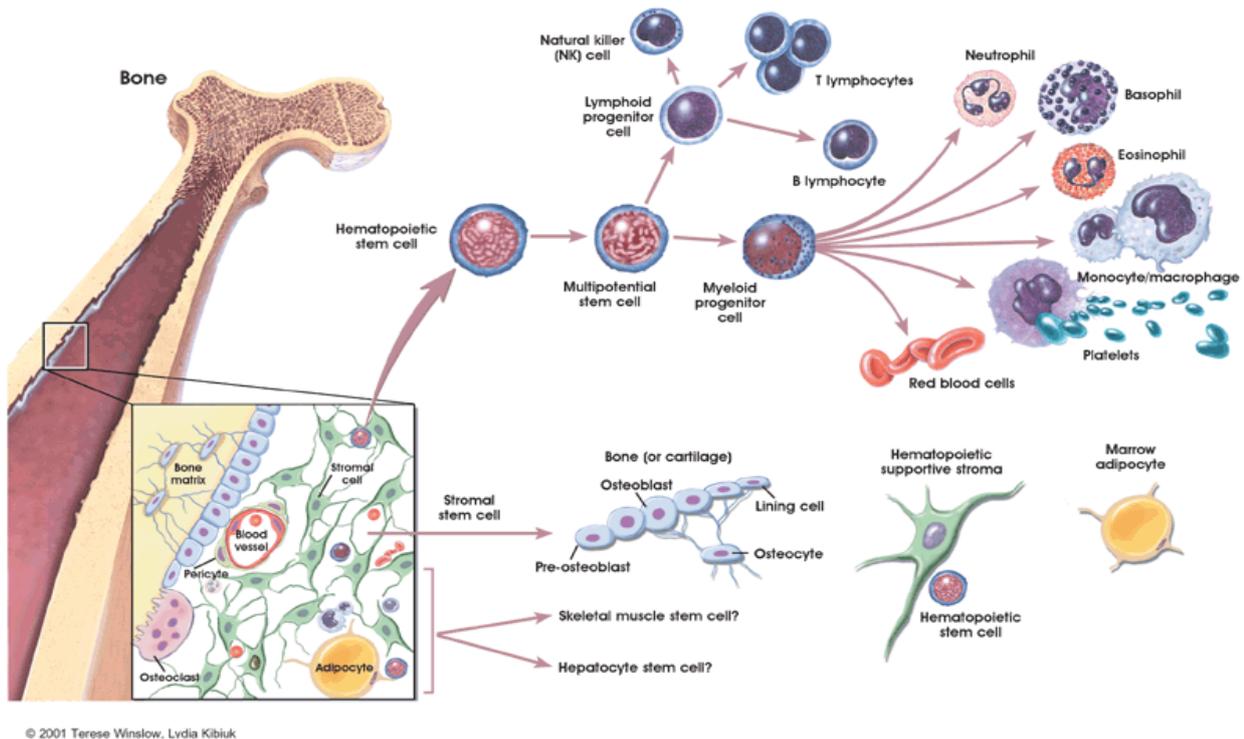


Figure 2 : Les différentes étapes de l'hématopoïèse[1].

2. Plaquettogénèse :

La production des plaquettes se fait grâce à la rupture de la membrane cytoplasmique du mégacaryocyte.

De façon plus détaillée, la membrane sera allongée grâce aux microtubules. Le long de ces allongements, apparaissent des constriction où se concentrent les microtubules et les micro-fibrilles qui vont ensuite rompre le cytoplasme et aboutir à la formation des plaquettes. Il semble que les plaquettes ne sont pas directement produites au niveau de la moelle osseuse, mais plutôt au niveau de la circulation vasculaire par passage des pseudopodes du mégacaryocyte à travers l'endothélium vasculaire ou au niveau pulmonaire suite à la migration des mégacaryocytes.

3. Composition des plaquettes

Une plaquette se compose de :

- membrane cytoplasmique riche en phospholipides et glycoprotéines. La couche phospholipidique est riche particulièrement en acide arachidonique qui joue un rôle majeur dans la réaction inflammatoire. Quant à la couche protéique, elle est composée de glycoprotéines (notamment GP IIb/IIIa et GP Ib/IX) qui permettent l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales, l'activation et l'agrégation plaquettaire.
- système micro-tubulaire et micro-fibrillaire : formé essentiellement d'actine et de myosine qui maintient la structure discoïde au repos et intervient dans les modifications de forme de la plaquette et l'émission de pseudopodes.
- le système cytoplasmique canaliculaire et tubulaire
- granules qui déversent leur contenu à l'extérieur lors de l'activation plaquettaire. Il s'agit de granulations α , β ou dense et granulations lysosomiales.
 - * les granulations α contiennent des protéines plaquettaires spécifiques (ADP; ATP; facteur 4 plaquettaire; bêta thromboglobuline) et non spécifiques (facteurs de vonwillebrand; fibrinogène, thrombospondine)
 - * les granulations β correspondent au site de stockage des nucléotides, sérotonines et du calcium.
 - * les granulations lysosomiales contenant les hydrolases, phosphatases acides arylsulfates.

4. Les fonctions des plaquettes :

a. Hémostase primaire :

Les plaquettes figurent parmi les acteurs principaux de l'hémostase primaire dont le produit final est le thrombus blanc. La constitution de ce dernier passe par les étapes suivantes : l'adhésion des plaquettes au sous endothélium vasculaire, l'activation plaquettaire et l'agrégation plaquettaire.

- Adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire : le *primummovens* de l'hémostase est une brèche vasculaire qui est responsable d'une mise à nu du sous endothélium (très thrombogène). Les plaquettes vont alors adhérer à la paroi vasculaire et plus précisément au complexe facteur de willebrand-collagène, cette adhésion sera responsable d'une activation plaquettaire.
- activation plaquettaire : grâce au système micro tubulaire et micro-fibrillaire, la plaquette change de forme et passe de la forme discoïde à la forme ronde avec émission de pseudopodes d'une part, et sécrète le contenu de leurs granules d'autre part, à savoir les substances pro-coagulantes, pro-activantes et les produits vaso-actifs (sérotonine, thromboxane A₂ (TXA₂)).

Une fois activée, la surface des plaquettes devient procoagulante aboutissant à la formation de thrombine et ensuite à la production d'un réseau de fibrine consolidant le clou plaquettaire.

b. Coagulation :

Les phospholipides de la membrane cytoplasmique plaquettaire, notamment la phosphatidylsérine, sont redistribués à la surface des plaquettes

grâce à un phénomène dit « flip-flop ». Cette exposition permet une activation des facteurs et donc le déclenchement de la coagulation.

c. Fibrinolyse :

La fonction qui dépend plus des cellules endothéliales que des plaquettes.

d. Inflammation :

Les plaquettes se concentrent dans le foyer inflammatoire et majorent la réaction par la sécrétion des facteurs de perméabilité vasculaire, par le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et via le système des prostaglandines.

5. Régulation de la mégacaryocytose :

a. Régulation humorale

▪ **thrombopoïétine (TPO) :**

De nombreuses cytokines interviennent dans le développement des mégacaryocytes et la production des plaquettes, la principale étant la thrombopoïétine.

Il s'agit d'une cytokine qui est produite par les cellules hépatiques et stromales, et agit aussi bien sur les étapes précoces que tardives de la mégacaryopoïèse en favorisant la différenciation mégacaryocytaire. Contrairement à l'érythropoïétine, elle n'est pas nécessaire à la maturation terminale de la lignée.

Le taux circulant de la TPO est régulé essentiellement par le taux des plaquettes circulantes, toutefois d'autres paramètres interviennent dans la régulation ce qui rend sa compréhension complexe(Figure 3).

▪ **Autres facteurs de croissance :**

- * D'une part, la régulation positive est assurée, en plus de la thrombopoïétine, par d'autres cytokines qui 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 factor (LIF) et le c-kit ligand[1]. Certains de ces facteurs ont une activité qui n'a été démontrée qu'in vitro sur des cultures cellulaires, c'est le cas du G-CSF et GM-CSF. D'autres potentialisent l'action de la TPO. L'IL3 synthétisée par les mégacaryocytes exerce une régulation autocrine et stimule la formation des proplaquettes.

- * D'autre part, la régulation négative est assurée par le transforming growth factor (TGF) β et le PF4 (platelet factor), qui inhibent la mégacaryopoïèse.
- * Enfin, le microenvironnement médullaire a une action sur la mégacaryopoïèse: les cellules endothéliales sécrètent des cytokines et présentent des molécules d'adhésion favorisant les échanges entre les mégacaryocytes et les cellules endothéliales[2].

Les glycosaminoglycanes lient certaines cytokines (IL1, IL3, IL6, GM-CSF).

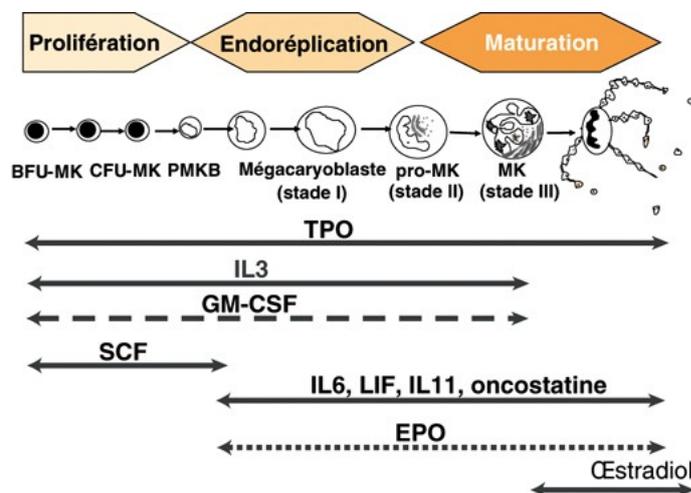


Figure 3 : La régulation humorale de la mégacaryocytose [3].

b. Régulation moléculaire

Différents gènes sont nécessaires à la différenciation de la lignée mégacaryocytaire, et leur régulation fait intervenir des facteurs de transcription spécifiques de lignées [2]. 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 (Figure 4)[4].

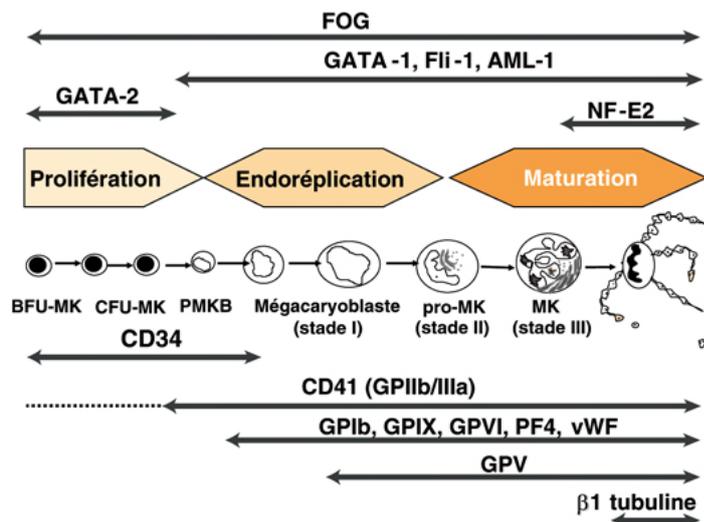


Figure 4 : La régulation moléculaire de la mégacaryocytose [3].

c. Mort physiologique des plaquettes :

Les plaquettes sanguines vivent 7 à 10 jours dans le sang et leur nombre reste stable toute la vie chez un même individu. La majorité des plaquettes meurent après achèvement de leur demi-vie, et environ 20% contribuent au maintien et au renouvellement de la paroi vasculaire.

Les phagocytes mononucléés du système histiocytaire éliminent les plaquettes sénescents, il s'agit du principal cimetière des plaquettes. La rate est

l'organe principal de destruction physiologique des thrombocytes, le foie et la moelle osseuse ont une fonction complémentaire.

III. MATERIEL ET METHODES

-Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de réanimation du CHU Hassan II, qui s'étale sur une période de 6 mois allant du 1^{er} janvier 2018 au 30 juin de la même année.

Le recueil des données est fait à partir du système informatique et des dossiers médicaux des patients.

1. Critères d'inclusion :

C'est une étude qui porte sur l'ensemble des patients ayant présenté une thrombopénie définie par un taux de plaquettes < 150.000 éléments/mm³ durant leur séjour en service de réanimation. Nous n'avons inclus que les vraies thrombopénies.

2. Critères d'exclusion :

Sont exclus de notre étude les fausses thrombopénies, les cas dont le dossier médical est non exploitable, ainsi que les patients ayant présenté une thrombopénie avant l'admission en réanimation.

IV. RESULTATS ET ANALYSES

1. Etude descriptive

a. Fréquence

Au cours de la période d'étude, 500 malades ont été admis au service de réanimation dont 70 patients ont répondu aux critères d'inclusion, soit une fréquence globale de 14% (Figure 5).

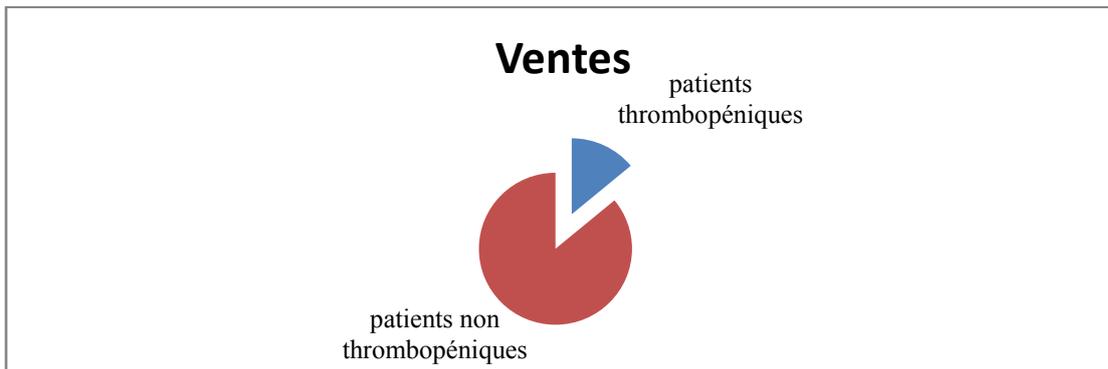


Figure 5 : La fréquence globale de la thrombopénie au service de réanimation médico-chirurgicale au CHU Hassan II-Fès

b. Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients dans cette série est de 43,44 ans avec des extrêmes allant de 17 à 88 ans (Tableau I et II).

Tableau I : Les extrêmes et la moyenne d'âge dans notre série

	Nombre de cas	Minimum d'âge	Maximum d'âge	Moyenne par ans
Age	70	17	88	43,44

Tableau II : La répartition par tranche d'âge

Age	Patients thrombopéniques N(%)
17-27	13
28-37	16
38-47	12
48-57	10
58-67	12
68-88	7

c. Répartition selon le sexe

Dans notre étude, nous avons retrouvé 45 hommes (64%) et 25 femmes (36%), soit un sex-ratio H/F de 1,8 (Figure 6).

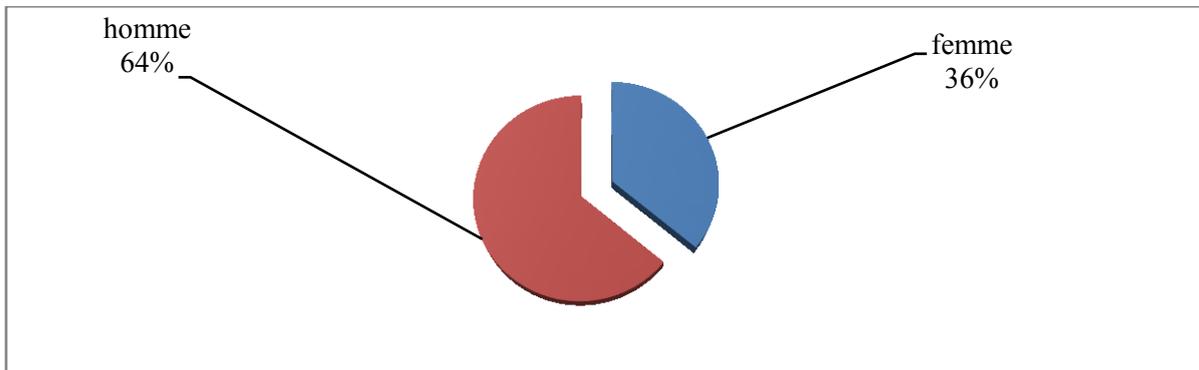


Figure 6: La répartition des patients ayant présenté une thrombopénie selon le sexe

d. Diagnostic d'admission

La pathologie initiale est chirurgicale chez 54 patient (77,2%) et médicale chez 16 patients (22,8%) (Tableau III).

Tableau III : La répartition des malades thrombopéniques en fonction du diagnostic d'admission

Pathologie	Nombre des cas (%)
Neurochirurgie	10 (14,3)
Cardiovasculaire	10 (14,3)
Polytraumatisme	28 (40)
Neurologique	5 (7,1)
Viscérale	6(8,6)
Pulmonaire	8(11,4)
Intoxication	3(4,3)

e. Antécédents médicochirurgicaux

Les antécédents cardiaques sont prédominants avec un taux de 15,7%, vu que le service de réanimation dans lequel l'étude a été menée accueille les patients post-chirurgie cardiaque pendant au moins 24 heures du post-opératoire, après on trouve les pathologies générales (diabète et HTA), les pathologies psychiatriques (dépression, les tentatives de suicides), les pathologies pulmonaires (pneumonie hypoxémiante), et en dernier lieu les pathologies neurologiques et cancéreuses. Les antécédents en relation directe avec la thrombopénie comme une maladie systémique ou atteinte médullaire n'ont pas été retrouvés chez nos patients.

Nous avons noté également que 44% des patients thrombopéniques n'ont pas d'antécédents médicaux particuliers (Tableau IV).

Tableau IV : La répartition des malades en fonction de leurs antécédents médicaux

Antécédents	Nombre de patients (%)
Diabète	8 (11,4)
HTA	7 (10)
Cardiaque	11 (15,7)
Psychiatrique	5 (7,2)
Neurologique	2 (3)
Cancer	2 (3)
Pulmonaire	4 (5,8)

2. Caractéristiques de la thrombopénie

a. Date d'apparition

Chez 40 patients (57,2%), la thrombopénie est apparue dans les premières 48h d'hospitalisation.

Chez 30 patients (42,8%), elle est apparue après 48h d'hospitalisation avec des extrêmes allant de 3 à 7 jours(Figure 7).

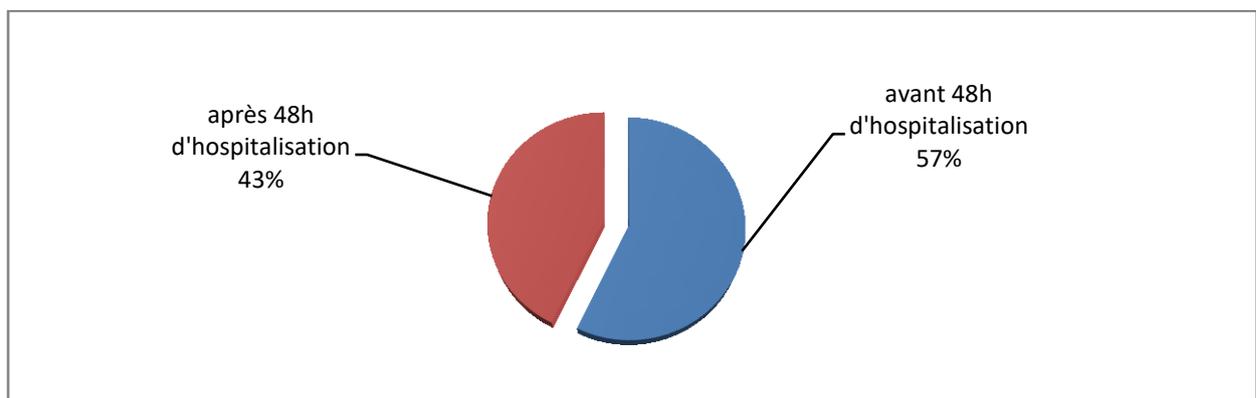


Figure 7: La répartition des patients en fonction du délai d'apparition de la thrombopénie

b. Profondeur de la thrombopénie

Le taux moyen des plaquettes chez nos patients thrombopéniques est de 106.000/mm³ avec des extrêmes allant de 15.000 à 149.000/mm³.

Six patients thrombopéniques, soit 8.6% des cas ont présenté une thrombopénie avec un taux de plaquette entre 20.000 et 50.000/mm³.

Deux patients thrombopéniques, soit 2.8% des cas, ont un taux de plaquettes inférieur à 20.000/mm³ (Figure 8).

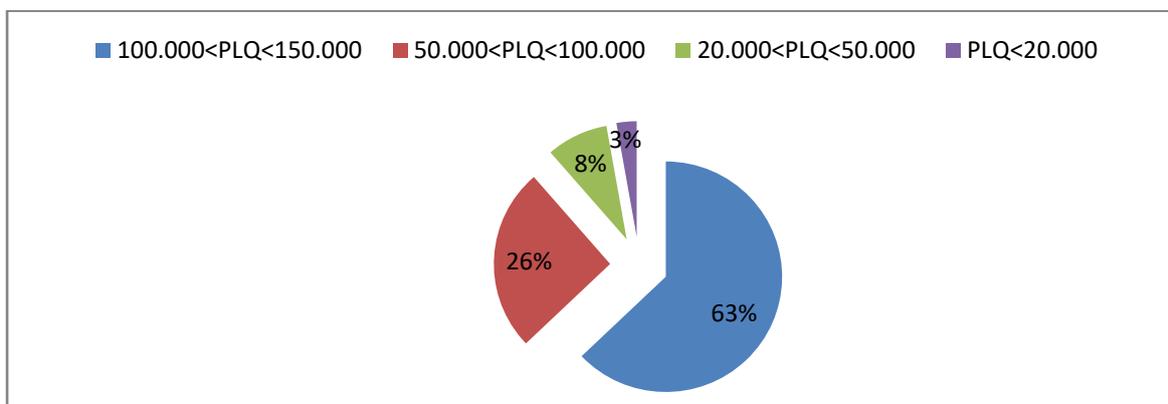


Figure 8: La répartition des patients en fonction des chiffres plaquettaires

c. Etiologies de la thrombopénie

Sur les 70 malades recensés, les traumatismes sont incriminés chez 28 patients (40%), dominés par les traumatismes crâniens chez 18 patients (64,3%) et thoraciques chez 13 patients (46,4%), suivis des admissions post-opératoires des chirurgies lourdes chez 18 patients (25,7%). On note que la chirurgie du fémur cause le plus grand nombre de choc hémorragique. Le choc septique est mis en cause chez 12 patients (17,2%) ; les causes toxiques sont décelées chez 4 patients (5,7%), le purupfulminans dans 2 cas et le SDRA dans un seul cas.

On note que la thrombopénie induite par l'héparine est suspectée chez 5 patients (7,2%) (Figure 9).

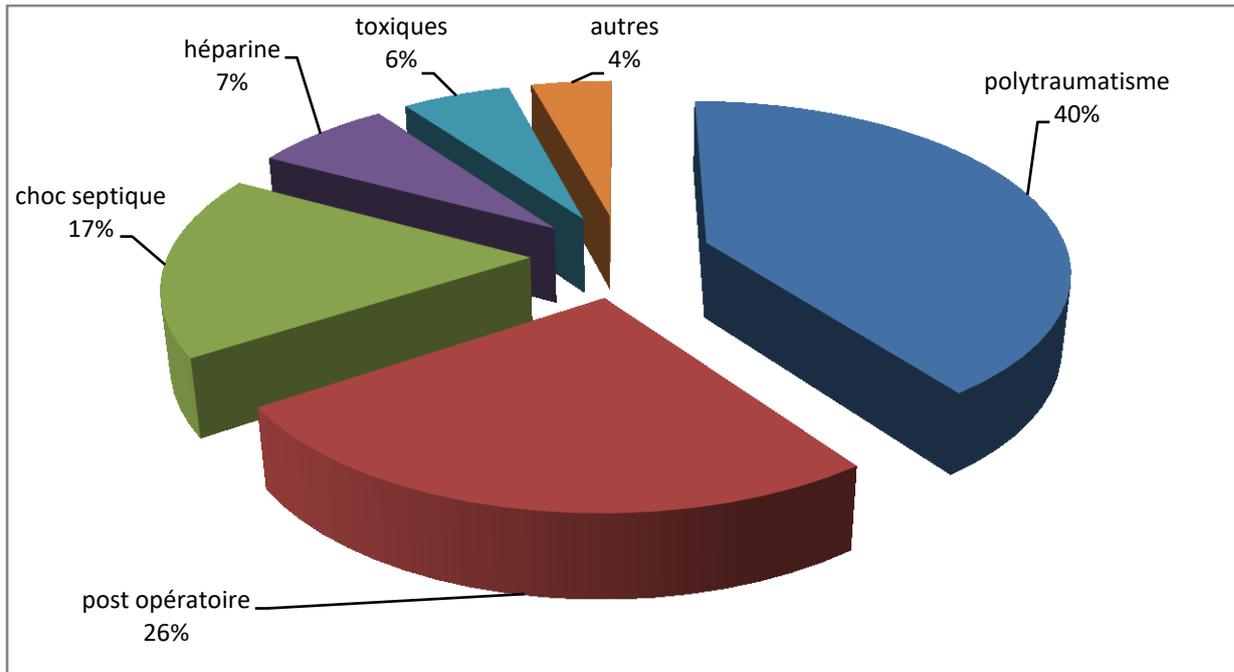


Figure 9: Les différentes causes de la thrombopénie dans notre série

d. Médicaments reçus

- Antalgiques : les analgésiques ont été pris par 77,2% des malades, ils sont représentés essentiellement par du paracétamol, viennent en deuxième lieu les codéines regroupant les anti-inflammatoires et les corticoïdes en cure courte, ainsi que les morphiniques.
- Antibiotiques : la consommation d'antibiotiques est observée chez 100% des patients, ils sont représentés essentiellement par l'amoxicilline protégée et les céphalosporines de 3^{ème} génération.
- Catécholamines : l'administration des catécholamines est mise en évidence chez 30% des patients thrombopéniques.
- Anticoagulants : l'utilisation d'anticoagulants est observée chez 43% des malades : 80% de ces patients ont pris de l'héparine de bas poids

moléculaire(HBPM) à visée préventive, et 16,7% ont été mis sous héparine non fractionné, un seul patient a été sousantivitamines K.

- Les psychotropes :ils ont été administrés chez 43% des patients thrombopéniques et sont représentés par le phénobarbital (56.7% des patients) et le valproate de sodium (43.3% des patients) (Tableau V).

Tableau V : Les différents médicaments reçus par les patients de notre série

Médicaments		Nombre de patients (%)
ATB	Amoxicilline-acide clavulanique	23(32,8%)
	Céphalosporine 3 ^{ème} génération	23 (32,8%)
	Amikacine	16 (22,8)
	Quinolone	14 (20%)
	Colistine	13 (18,6%)
	Tigecycline	8 (11,4%)
	Métronidazole	6 (8,7%)
	Imipenème	4 (5,7%)
	Ertapenème	4 (5,7%)
	Vancomycine	4 (5,7%)
Paracétamol		54 (77,2%)
Catécholamine		21 (30%)
Diurétiques		5 (7,2%)
Béta bloquants		4 (5,7%)
Corticoïdes		14 (20%)
Psychotropes	Valproate de sodium	13 (43,3%)
	Phénobarbital	17 (56,7%)
Anticoagulan ts	HBPM	24 (80%)
	HNF	5 (16,7%)
	AVK	1 (3.3%)

3. Facteurs associés

a. Etat de choc

Dans notre série, les états de choc ont été retrouvés chez 23 patients (32,8%) dominés par le choc septique chez 12 patients (17,2%), le choc hémorragique chez 10 patients (14,3%), ensuite le choc cardiogénique chez 1 patient.

b. Sepsis

Dans notre étude, nous avons compté 6 cas de syndrome de réponse inflammatoire systémique(SIRS) (8,6%), 7 cas de sepsis (10%), 6 cas de sepsis sévère (8,6%).

Les germes les plus incriminés dans les infections chez les patients thrombopéniques sont : L'acinetobacterbaumanii (34,37%) suivi de klebsiellapneumoniae et oxytoca, pseudomonasaeruginosa ainsi que le staphylococcus aureus et staphylococcus coagulase négative (15,62%) (Figure 10).

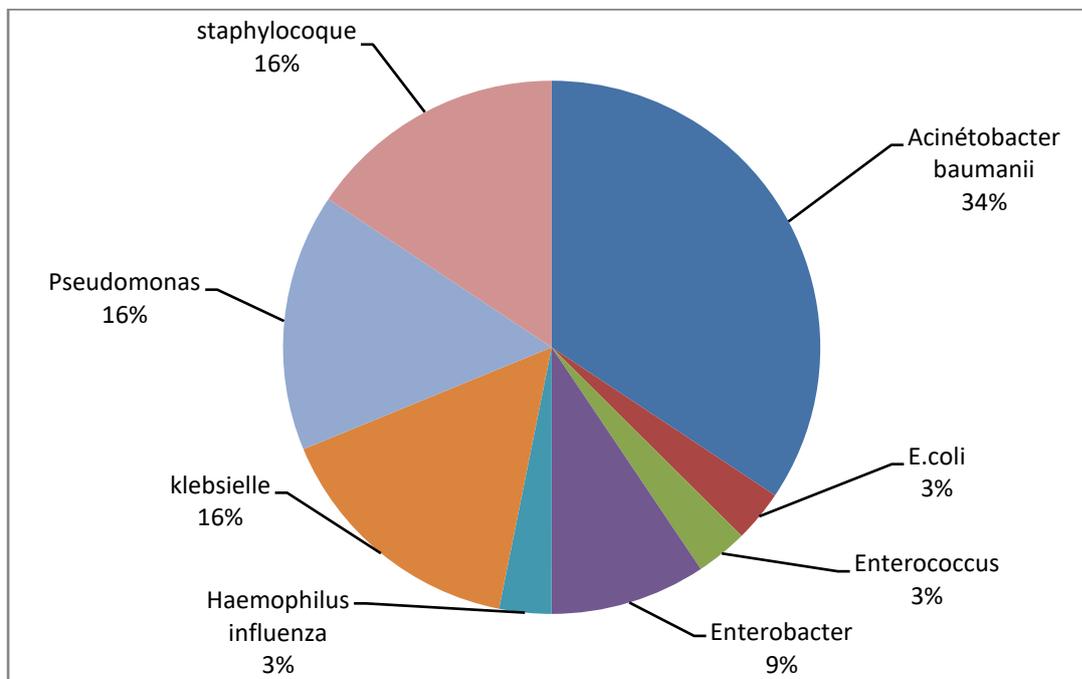


Figure 10: Les différents germes incriminés dans les infections chez les patients thrombopéniques

c. Traumatisme

Vingt-huit patients thrombopéniques (40%) ont été admis pour un polytraumatisme (TableauVI).

Tableau VI : Les différents types de traumatismes associés à la thrombopénie

Type de traumatisme	Nombre de patients (%)
Abdomen	4 (14,3%)
Crâne	18 (64,3%)
Thorax	13 (46,4%)
Fémur	10 (35,7%)
Fémur+ abdomen+ thorax+ crâne	3 (10,7%)
Fémur+ crâne	5 (17,8%)
Crâne+ thorax	4 (14,3%)
Abdomen+ thorax	1 (3,6%)

d. Transfusion sanguine

Parmi nos patients thrombopéniques, 30 ont été transfusés (43%), parmi lesquels 32% ont été transfusés par des culots plaquettaires et 64,3% par des culots globulaires.

e. Bilan biologique

i. Bilan d'hémostase

a. Perturbation du bilan de l'hémostase

Le temps de céphaline activée (TCA)est allongé chez 10 patients thrombopéniques (14,3%) avec une moyenne de 49,91s. la thrombopénie chez ces patients varie entre 76.000 et 106.000/mm³.

Le taux de prothrombine (TP) est bas chez 34 patients thrombopéniques (48,6%) avec une moyenne de 53,62%. La thrombopénie chez ces patients varie entre 67.000 et 106.000/mm³.

b. Taux de prothrombine (TP)

La valeur moyenne du TP chez nos patients thrombopéniques est de 65,83% par rapport à une valeur normale variant entre 70 et 100%.

c. Temps de céphaline activé (TCA)

Dans notre étude, le TCA moyen est de 34.53s par rapport à une valeur normale variant entre 25 et 39s.

d. CIVD

Le diagnostic de CIVD a été posé chez 3 patients selon les critères suivants : l'augmentation de D-dimères variant entre 979 et 4941 µg/L avec une moyenne de 2416 µg/L, associée un taux de plaquettes variant entre 15.000 et 42.000 éléments/mm³ avec une moyenne de 29.000 éléments/mm³, et un taux de fibrinogène variant entre 0,7 et 1,9 g/l avec une moyenne de 1,27 g/l.

ii. Lignée leucocytaire :

Le taux de globule blanc est normal chez 31% des patients, tandis qu'il est diminué chez 14% et élevé chez 55% de nos patients.

iii. Lignée érythrocytaire :

Soixante et un pourcent de nos patients présentent une anémie, une microcytose a été observée dans 20% des cas, une macrocytose dans 6% des cas. Le taux corpusculaire moyen en hémoglobine (TCMH) a été bas chez 27% des cas.

iv. C-réactive protéine :

La C-réactive protéine est positive dans 74% des cas avec une valeur dépassant 60 mg/l.

v. Bilan rénal

Vingt-cinq patients thrombopéniques ont présenté une insuffisance rénale, soit 35,7 %, avec une valeur moyenne de l'urée à 1.13 g/l et une valeur moyenne de la créatinine à 25.4 mg/l.

vi. Bilan hépatique

Un taux de bilirubine totale élevé (>13 mg/l) est retrouvé chez 10 de nos patients thrombopéniques (14,3%), avec une valeur moyenne de la Bilirubine totale à 23,5 mg/l. Les valeurs moyennes de la phosphatase alcaline, de l'aspartate aminotransférase (ASAT ou GOT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT ou GPT) sont respectivement de :110,9 UI/l,209,3 UI/l et 131,6 UI/l.

V. DISCUSSION

1. Données épidémiologiques

Plusieurs études ont été menées sur la thrombopénie en réanimation. Dans la littérature, l'incidence de la thrombopénie en réanimation varie entre 12 et 43%. La disparité des résultats entre les études est en rapport avec le type de la population étudiée (chirurgicale, médicale, médico-chirurgicale, obstétricale ou pédiatrique) ainsi qu'avec les critères d'inclusion (la valeur seuil qui définit la thrombopénie)[5-14].

Une étude rétrospective menée à Fès en 2017 a objectivé 90 patients thrombopéniques parmi 650 cas hospitalisés en réanimation avec une incidence de 13,8% [15]. Une autre étude a été réalisée à Marrakech en 2015 et a objectivé une incidence de thrombopénie en réanimation de 14% [14]. A l'échelle maghrébine, une étude prospective menée en Algérie en 2007 a montré une incidence de 37 % [16].

Dans notre étude réalisée dans un service de réanimation polyvalente, 70 patients sont thrombopéniques sur 500, soit une incidence de 14% (tableau VII).

La thrombopénie en réanimation

Tableau VII : L'incidence de la thrombopénie dans les différentes séries nationales et internationales

	Stéphan [9] France 1999	Shakraverty [17] U.K 1996	Masrouki [18] Tunisie 2004	Bonfiglio [7] USA	Lim.SY [19] Korea 2012	Crowter [20] Inde 2005	Acka [21] Belgique 2002	Fadi Abu Mattar [15] Maroc-Fès 2017	Notre étude 2018
Nature d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
Seuil de thrombopénie (/mm ³)	<150.000	<100.000	<100.000	<150.000	<150.000	<150.000	<150.000	<150.000	<150.000
Nombre de Malade	762	147	235	100	314	503	261	650	500
Nombre de thrombopénique	106	63	89	27	124	186	62	90	70
Incidence (%)	14	43	38	27	40	37	23	13,8	14
Type de reanimation	médico-chirurgicale	chirurgicale	médico-chirurgicale	médico-chirurgicale	médico-chirurgicale	Médicale	médico-chirurgicale	Médico-chirurgicale	Médico-chirurgicale

L'âge moyen de nos patients est de 43,44 ans, relativement jeune mais qui ne constitue pas un facteur de risque pour le développement de la thrombopénie. L'âge moyen retrouvé dans la littérature varie entre 45 et 65,5 ans. Aucune de ces études n'a mis en évidence un rapport direct entre l'âge des patients et la survenue de la thrombopénie (tableau VIII).

Tableau VIII : L'âge moyen des patients dans les différentes séries nationales et internationales

Auteur	Année de l'étude	Age moyen (an)
HEMIM[22]	2012	55,25
El Mouhri [23]	2013	48
Kaikat [14]	2015	45
El Aissaoui[16]	2007	50.1
Fadi Abu Mattar [15]	2016	47,38
Lim.SY [19]	2012	65,5
Notre étude	2018	43,44

Dans notre étude, le sexe masculin est prédominant avec un sex ratio (H/F) de 1,8. Ceci pouvant être expliqué par la nature d'admission au service de réanimation, dominé par les polytraumatismes. Les mêmes résultats ont été retrouvés dans les études menées au Maghreb et en Asie (Tableau IX).

Tableau IX: La prédominance masculine dans différentes séries menées sur la thrombopénie en réanimation

	Année de l'étude	Sexe masculin %
Abu MattarFès–Moroc [15]	2017	71,1
HEMIM Rabat–Maroc [22]	2012	70
Kaikat Marrakech–Maroc [14]	2015	66
El AissaouiAlgérie [16]	2007	60
Lim.SY Corée[19]	2012	62,4
Notre étude	2018	64

2. Confirmation de la thrombopénie

La principale difficulté analytique est liée aux fausses thrombopénies, qui n'ont aucune conséquence physiopathologique. Ses deux principaux mécanismes sont :

- l'agrégation plaquettaire sur tube EDTA entraîne des pseudo-thrombopénies (pT-EDTA). C'est un mécanisme relativement fréquent (0,07 à 0,2%)[24]. Ce phénomène est lié à la présence d'une immunoglobuline froide type IgM sans signification pathologique qui reconnaît un antigène cryptique du complexe GPIIb-IIIa démasqué en présence d'EDTA. Ce phénomène peut être observé chez un patient qui a par ailleurs une vraie thrombopénie et avoir une relation temporelle avec l'existence d'un sepsis [25].
- le satellitisme plaquettaire par regroupement des plaquettes autour des polynucléaires neutrophiles formant des rosettes [12].

Donc, devant toute thrombopénie, il convient d'observer le frottis coloré MGG en microscopie optique. En cas d'amas plaquettaires, la conduite à tenir est de refaire un prélèvement veineux sur tubecitraté et évaluer le chiffre des plaquettes par comptage manuel sur cellule de Malassez[26]. Empiriquement, la numération plaquettaire obtenue sur ce type de tube doit être majorée de 10 % pour corriger la dilution liée à l'anticoagulant (Figure 11).

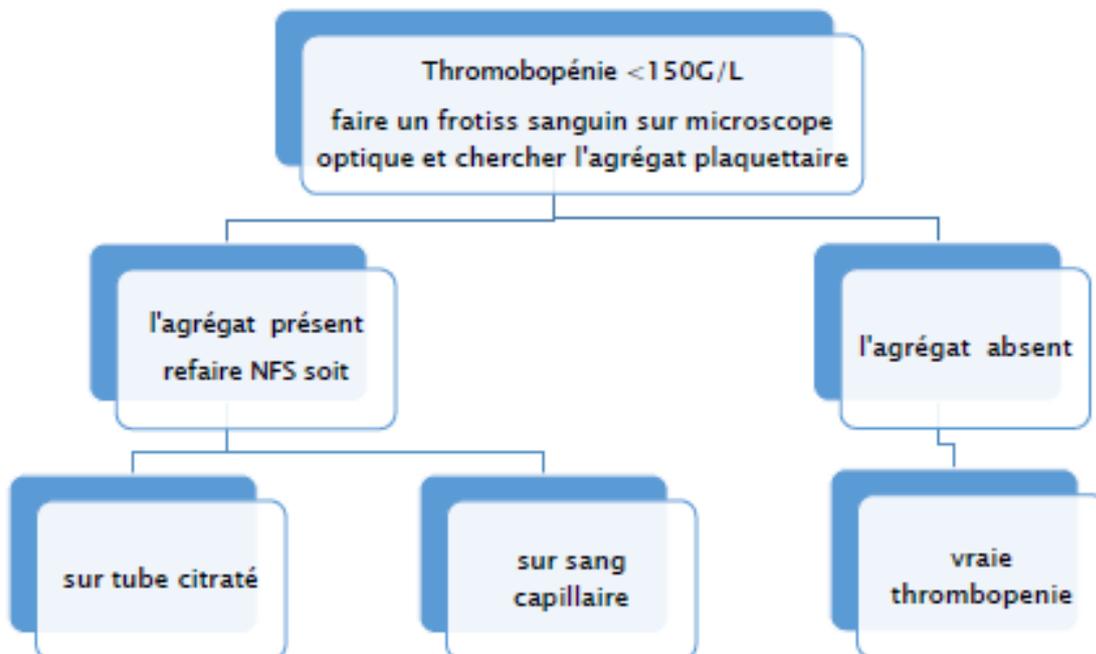


Figure 11 : Arbre décisionnel devant une thrombopénie <150 G/L [26].

3. Approche diagnostique selon le contexte clinico-biologique

La numération formule sanguine est un examen biologique demandé fréquemment en milieu de réanimation, ce qui rend facile le diagnostic de la thrombopénie au sein de ce service. Cependant, vu que la thrombopénie est généralement multifactorielle, déterminer la cause de cette anomalie reste délicat. Si la profondeur de thrombopénie est un élément peu orienteur, il existe des éléments qui permettent une approche étiologique, à savoir :

La thrombopénie en réanimation

- le motif d'admission du patient au service de réanimation ainsi que le contexte clinique associé (tableaux).
- le délai d'apparition de la thrombopénie par rapport à la date d'admission en réanimation
- amélioration ou accentuation de la thrombopénie au long du séjour en réanimation.
- La thrombopénie peut se traduire par plusieurs tableaux différents :
- un syndrome hémorragique : pouvant aller d'un purpuracutanéo muqueux jusqu'à une hémorragie viscérale ou intra crânienne.
- un saignement : observé généralement dans la sphère ORL ou provoqué par une ponction
- un syndrome de micro angiopathie thrombotique (MAT).

Tableau X : Les mécanismes de la thrombopénie selon le contexte clinique

Tableau clinique	Mécanisme probablement impliqué dans la thrombopénie
Sepsis	CIVD, hémophagocytose, prise médicamenteuse, SDRA, cathéter de Swan-Gans, anticorps et auto anticorps anti plaquettes
Chirurgie cardiaque	Circulation extra corporelle, TIH, dilution, anticorps et auto-anticorps anti plaquettes
Cardiologie interventionnelle	Thrombopénie induite par l'héparine (TIH), abciximab et autres anti GPIIb/IIIa, PTT (clopidogrel)
Polytraumatisme, hémorragie massive, post chirurgie	Transfusion massive, dilution, prise médicamenteuse, TIH, PTT
Insuffisance rénale aigue	Purpura thrombotique thrombocytopénique, CIVD, Micro angiopathie thrombotique, crise rénale sclérodermique, HTA maligne, thrombopénie induite par l'héparine, dialyse, hémofiltration continue
Insuffisance hépatocellulaire	hypersplénisme, TIH, médicaments, CIVD, carence nutritionnelle (folates), effet toxique direct de l'alcool sur les mégacaryocytes, défaut de production de la thrombopoïétine
Insuffisance cardiaque	TIH, médicaments, cathéter de Swan-Gans
Insuffisance respiratoire	CIVD, SDRA, cathéter de Swan-Gans
Anomalies neurologiques	MAT (PTT, HTA maligne)

4. Risque hémorragique

La contribution de la thrombopénie à la survenue de saignement mérite d'être discutée puisque l'existence d'une thrombopénie inférieure à 100.000 éléments/mm³ entraîne une surconsommation de produits sanguins. Selon les dernières recommandations de la société française d'anesthésie et réanimation, la SFAR[27].

- Au-dessus de 50 G/ L : L'expression clinique est variable avec une thrombopénie habituellement bien tolérée.
- Au-dessous de 50 G/L : Le plus souvent, elles s'expriment sous forme d'un purpura qui peut être pétéchial (macules punctiformes), ecchymotique (en placard, de couleur plutôt bleue), en traînées (vibices), nodulaire (infiltré à la palpation) ou/et nécrotique (rares). L'association d'un purpura pétéchial en tête d'épingle disséminé au purpura ecchymotique est hautement évocatrice d'une thrombopénie.
- Au-dessous de 20G/L: Le risque est important de voir apparaître outre des hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies...), des ménorragies, des hémorragies rétiniennes et viscérales (hématuries, hémorragies digestives...). L'hémorragie cérébro-méningée représente le danger principal des insuffisances plaquettaires sévères, car elle peut être rapidement mortelle. La surveillance du fond d'œil (reflet de la circulation cérébrale) permet d'apprécier la sévérité du syndrome hémorragique [28].

En réanimation, la sévérité de l'hémorragie peut être évaluée par stratification en fonction des cinq grades de la littérature (0 : absence d'hémorragie; 1 : hémorragies mineures; 2 : perte patente ne requérant pas de

transfusion globulaire; 3 : perte sanguine requérant une transfusion globulaire; 4: hémorragie avec morbidité importante).

Il faut probablement considérer qu'à une numération plaquettaire similaire, une thrombopénie centrale confère un risque hémorragique supérieur à une thrombopénie périphérique. Les complications hémorragiques surviennent surtout pour une thrombopénie centrale inférieure à 20.000/mm³[28].

Dans une étude menée sur 329 patients de réanimation médicale, Vanderschueren et al ont trouvé qu'en deçà d'un seuil de 100.000 éléments/mm³, l'incidence des saignements passe de 4 à 52%. En dessous de ce seuil, l'aggravation de la thrombopénie ne majorait pas la survenue d'un saignement [29].

Strauss et al. retrouvent en revanche un seuil de 50.000 éléments/mm³ en deçà duquel l'incidence des saignements augmente de façon significative[30]. D'autres études trouvent qu'une thrombopénie inférieure à 50.000 éléments/ml n'est pas un facteur de risque indépendant de saignement[31].

Au Maroc, Dans l'étude de F.Mattar menée au CHU Hassan de Fès en 2016, 20 patients ont présenté un syndrome hémorragique soit 22,2% avec un seuil des plaquettes inférieur à 50 000/mm³. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude menée par A.Kikat au CHU de Marrakech où un syndrome hémorragique est survenu chez 21 patients, soit 20% des malades thrombopéniques. Dans cette même étude, l'incidence des saignements passe de 18 à 76 % en deçà du seuil de 50.000/mm³. En comparaison avec les études précédemment citées, des résultats similaires sont retrouvés dans notre étude avec une incidence de saignement de 43% chez des patients ayant un taux de plaquettes inférieur à 50.000 éléments/mm³.

Au total, au-delà du chiffre de plaquettes, il faut tenir compte des pathologies associées telles la fièvre, le sepsis, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale ou hépatique et les anomalies acquises des fonctions plaquettaires pour apprécier le risque potentiel de saignement.

5. Diagnostic étiologique

Devant une thrombopénie, nous distinguons l'origine périphérique et centrale

A. THROMBOPENIE PERIPHERIQUE

a. Sepsis :

Le sepsis est le facteur de risque majeur de la thrombopénie depuis longtemps identifié. Il existe une relation inverse entre la sévérité du sepsis et le chiffre plaquettaire. Il s'agit d'une réponse inflammatoire attribuable à une infection, caractérisée sur le plan clinique par une fièvre ou hypothermie, tachycardie, tachypnée. Sur le plan biologique, un taux de leucocytes $>12000/\text{mm}^3$ ou $<4000/\text{mm}^3$ ainsi qu'une thrombopénie peuvent être rencontrés. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la thrombopénie lors d'une infection, à savoir:

- diminution de la thrombopoïèse en raison d'une réduction de la production de thrombopoïétine (TPO),
- induction d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes et leur phagocytose par les macrophages,
- activation des plaquettes par les pathogènes entraînant une interaction avec les leucocytes et ainsi formation d'agrégats leuco-plaquettaires,
- activation plaquettaire qui induit leur apoptose et donc la formation de microparticules,

- séquestration des plaquettes au niveau de la rate, du foie ou des poumons, diminuant alors le compte plaquettaire (figure 12).

Le sepsis est retenu comme la première cause de la thrombopénie dans l'étude de G. ElMouhri, il est incriminé dans 56% des cas [23]. Dans l'étude de A. Kikat, 34% des patients ayant un sepsis ont développé la thrombopénie [14]. Dans l'étude de F. Mattar, le sepsis est retrouvé chez 8,9% patients et vient en 3^{ème} lieu après le polytraumatisme et les admissions post-opératoires [15]. Dans notre étude, nous avons compté 6 cas de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (8,6%), 7 cas de sepsis (10%), 6 cas de sepsis sévère (8,6%).

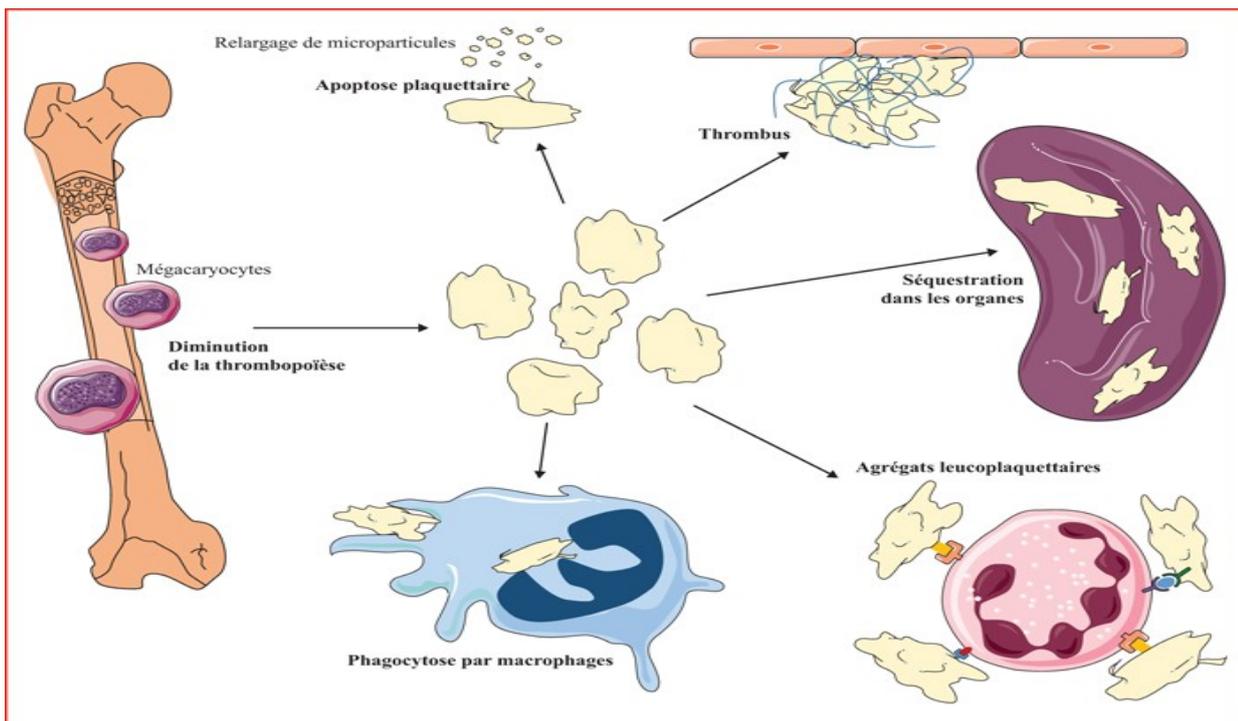


Figure 12 : Les mécanismes pouvant induire une thrombopénie dans un contexte de sepsis[23].

b. Coagulation intra vasculaire disséminée :

La coagulation intra vasculaire disséminée ou CIVD est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation, rencontré dans de nombreuses situations cliniques en réanimation, à savoir les pathologies cancéreuses, traumatiques, infectieuses et toxiques (figure13). Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques, avec ou sans signes cliniques, témoignant la formation exagérée de thrombine et de fibrine, et la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

Cliniquement, la CIVD peut se manifester par des signes hémorragiques ou thrombotiques non spécifiques [32].

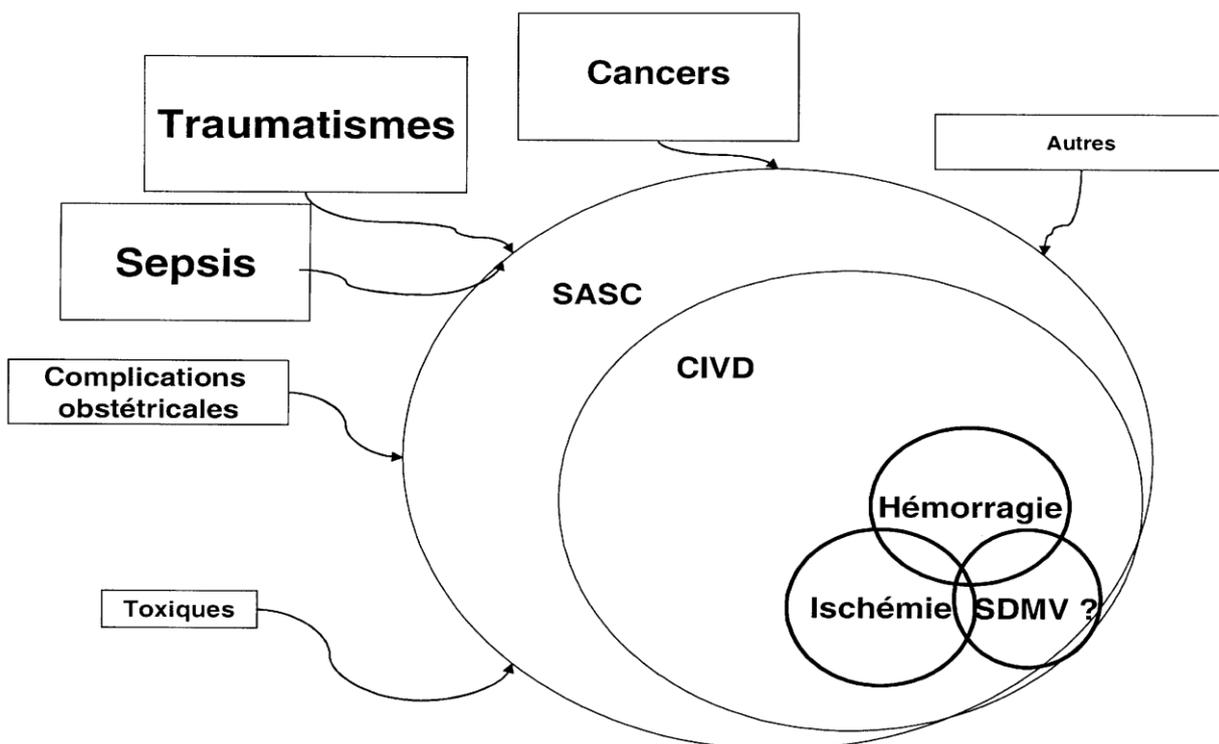


Figure 13 : Le concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) [32].

SDMV=syndrome de défaillance multiviscérale

Biologiquement, quatre paramètres permettent de poser le diagnostic positif de la CIVD :

- un indicateur de formation de fibrine *in vivo*, augmenté (fibrine soluble) ;
- numération plaquettaire diminuée ;
- taux de prothrombine diminuée ;
- fibrinogène diminuée ;
- Le paramètre « fibrine soluble » peut être évalué par :
 - * les monomères circulants de fibrine, indicateurs directs de l'action systémique de la thrombine ;
 - * les produits de dégradation spécifiques de la fibrine (D-dimères), indicateurs indirects de la formation de fibrine car dépendant de la réaction fibrinolytique ;
 - * les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (usuellement appelés PDF) qui prennent en compte la présence de produits de dégradation du fibrinogène.

La mesure des D-dimères est le meilleur indicateur de formation de fibrine *in vivo*. Ce test est fiable, aisément disponible. Il convient de choisir une technique dont l'utilisation au cours des CIVD a été rapportée, comme un test d'agglutination de particules de latex avec lecture automatisée, pour lequel le seuil est à 500 µg/l.

L'élévation des D-dimères n'est pas spécifique de CIVD son diagnostic biologique est retenu lorsque les D-dimères sont augmentés associés à un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation (tableau XI). Dans notre série, le diagnostic de CIVD a été posé chez trois de nos patients expliquant ainsi la thrombopénie. Ce constat n'est pas loin de celui des autres études nationales, en

effet le diagnostic de la CIVD a été posé chez 5 patients (5,6%) dans l'étude de F.Mattar[15], et chez 12 patients (3,4%) dans l'étude de G.ElMouhri[23]. A l'échelle internationale, Bonfiglio a démontré que la CIVD et la cause majeure de la thrombopénie sévère retrouvée chez 5 patients sur 7[7].

Tableau XI : Les critères du diagnostic d'une CIVD

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (g/L)	≤ 50	$50 \leq - < 100$
Taux de prothrombine (%)	< 50	$50 \leq - < 65$
Concentration en fibrinogène (g/L)	-----	≤ 1

c. Syndrome d'activation macrophagique :

Le syndrome d'activation macrophagique(SAM) ou syndrome hémophagocytaire se caractérise par une prolifération non néoplasique et une activation anormale des macrophages responsable 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.

D'autres manifestations biologiques sont fréquemment décrites : élévation des transaminases et/ou de la bilirubinémie, hyperferritinémie qui est un marqueur biologique pertinent de l'activation macrophagique, élévation des lactico-déshydrogénases(LDH) (reflet de l'hémolyse intra-médullaire) et hypertriglycéridémie. Des troubles de la coagulation sont présents dans plus de deux tiers des cas (tableau XII). Une CIVD est mise en évidence dans 20 à plus de 80% des cas du SAM.

L'étude de la moelle osseuse est indispensable pour poser le diagnostic, le myélogramme est plus sensible que la biopsie ostéo-médullaire. 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 [9]. Le SAM peut être secondaire ou primaire sans cause apparente.

Le SAM primaire est évoqué essentiellement chez le nouveau-né et le nourrisson avec des antécédents familiaux et si aucune étiologie n'a été mise en évidence. Peuvent être évoqués dans ce cas la Lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli et le syndrome de Purtilo.

Quant au SAM secondaire, il survient au cours d'affection néoplasique, auto-immune ou infectieuse. Les virus EBV et CMV doivent être recherchés systématiquement, ainsi que la tuberculose, le VIH et les anticorps anti-nucléaires.

Tableau XII : Les critères diagnostiques du SAM

Fièvre, Splénomégalie	
Cytopénie affectant au moins deux lignes	Hémoglobine <9g/dl
	Plaquettes <100.000/mm ³
	Polynucléaires neutrophiles <1000/mm ³
Hypertriglycéridémie et /ou >3mmol/l	
Hypofibrinogénémie <1,5g/l	
Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate, ou les ganglions	
Absence de néoplasie	
Activité des cellules killer basse ou nulles	
Ferriténémie > ou égale 500micrg/l	
Récepteur solubles à l'IL-2 > ou égale 24000/ml	

Une méta-analyse des 8 plus grandes séries de syndrome d'activation macrophagique a montré que 86,8% des thrombopénies sont survenues dans le cadre d'un SAM[33]. Dans notre série, aucun diagnostic de SAM n'a été posé, ceci peut être expliqué par la minimisation des gestes invasifs—en l'occurrence la ponction sternale—en milieu de réanimation chez des patients présentant un risque hémorragique important.

d. Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

Il s'agit d'un phénomène relativement rare compliquant 1 à 5% des traitements prolongés par l'héparine non fractionnée (HNF) [34]. C'est une thrombopénie périphérique en rapport avec l'apparition d'anticorps dirigés contre un complexe macromoléculaire héparine/Facteur 4 plaquettaire (F4P). L'héparine

chargée négativement s'enroule autour du facteur 4 plaquettaire au niveau d'un anneau équatorial chargé positivement. Cette association naturelle de l'héparine et de son inhibiteur physiologique induit l'expression de nouveaux épitopes à sa surface. Ces complexes de grande taille sont antigéniques et induisent la synthèse d'anticorps qui forment des complexes immuns et entraînent une activation plaquettaire directe par interaction du fragment Fc des immunoglobulines avec les récepteurs membranaires (CD32). D'autres cellules du compartiment vasculaire (plaquettes, lymphocytes, monocytes, neutrophiles, endothélium) seront activées immunologiquement, la conjonction de ces phénomènes sera responsable de thromboses d'une part et thrombopénie d'une autre part (Figure 14). Nous distinguons deux types de TIH :

- **TIH type I** : c'est une diminution non immune de la numération plaquettaire de moins de 20%, asymptomatique et bénigne, se corrige spontanément malgré la poursuite du traitement expliquant la méconnaissance de sa fréquence. Son mécanisme physiopathologique est expliqué comme suit : l'interaction directe des plaquettes avec l'héparine augmenterait leur liaison du fibrinogène et faciliterait leur élimination par la rate. Une étude a montré que l'incidence de la thrombopénie type I est similaire pour les deux anticoagulants (HBPM : 1.2% vs HNF : 1.5% ; $p=0.246$)
- **TIH type II** : la thrombopénie est d'origine immune, elle est définie par une diminution de 40 à 50% de la valeur initiale. Elle est de survenue retardée entre 5ème et 15ème jours après héparinothérapie dans plus de 80% des cas et exceptionnellement après la 3ème semaine de traitement. Le délai d'apparition de la thrombopénie sera raccourci à 24 ou 48h en

cas de pré-sensibilisation par un traitement héparinique antérieur. A suspecter en cas de complications thromboemboliques survenant sous héparine.

Le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine est posé par deux tests :

- test immunologique=c'est le test ELISA qui détecte des anticorps (IgG, IgM, IgA) dirigés contre le F4P en présence d'héparine.
- test fonctionnel=présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps IgG héparine dépendants activant les plaquettes et provoquant ainsi l'agrégation plaquettaire (tableau XIII).

Parmi les études menées sur la thrombopénie en milieu de réanimation, l'étude Aissaoui Y et al n'a objectivé aucun patient avec thrombopénie induite par l'héparine, du fait de l'utilisation large des HBPM. De même dans l'étude de F.Mattar, aucune TIH n'a été rapporté [15]. Dans l'étude de G.ElMouhri, 67% des patients ont reçu l'HBPM expliquant probablement le développement de la thrombopénie, en revanche aucun lien cause à effet direct n'a pu être contribué vu la poly médication des patients de la réanimation [23]. Dans une étude coréenne menée par Lim. S Y, la TIH a été retrouvée dans 2,9% des cas [19]. Dans notre étude, la thrombopénie induite par l'héparine est suspectée chez 5 patients (7,2%).

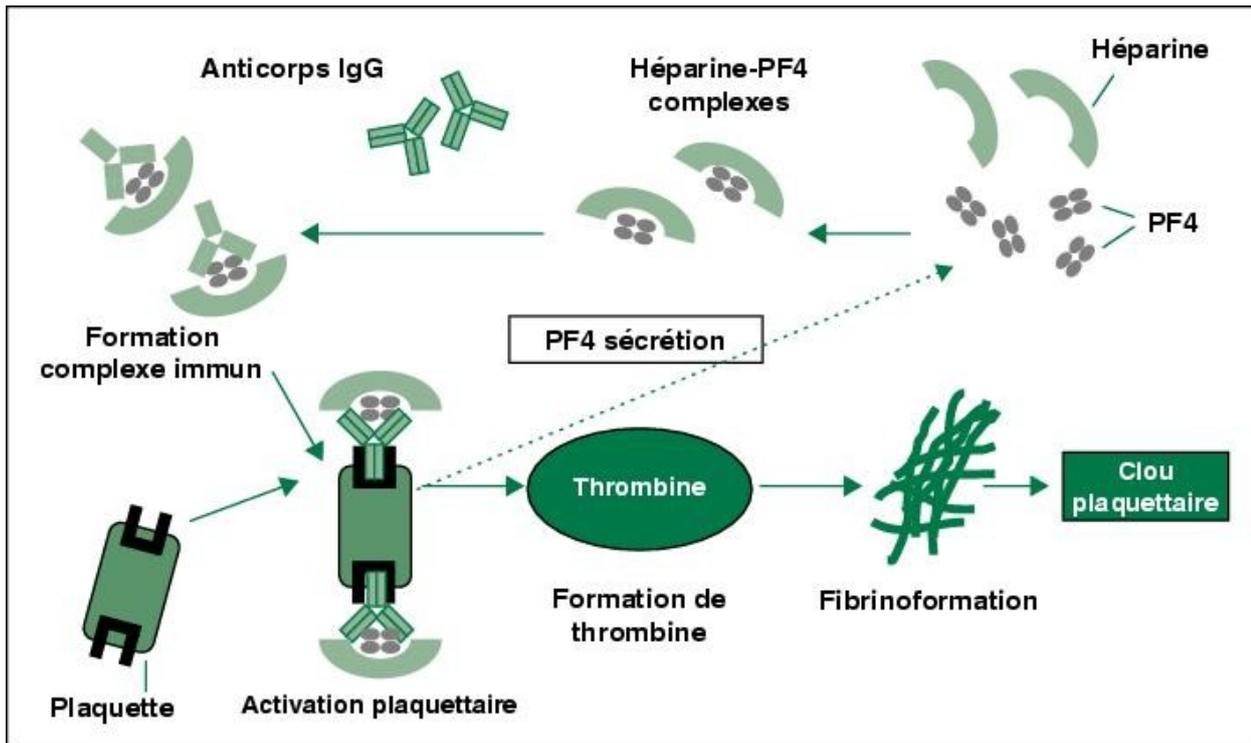


Figure 14 : La physiopathologie des TIH [34].

1. Formation de complexes Héparine-PF4. 2-Formation d'anticorps dirigés contre le complexe héparine-PF4 et formation de complexes immuns. 3-Fixation sur le récepteur plaquettaire Fc et activation plaquettaire

Tableau XIII : Le score de probabilité de TIH

Score 4 T (Warkentin T Brit J Haematol 2003 : 121 : 535-55)			
POINTS (0, 1, 2) maximum 8			
	0	1	2
Thrombopénie	Chute < 30% ou nadir < 10 G/L	Chute 30-50% ou nadir 10-19 G/L	Chute > 50% ou nadir 20-100 G/L
Délai (time)	Chute plaquettaire précoce (en l'absence d'exposition antérieure récente)	Délais compatibles, mais manque de données	Chute plaquettaire entre J5 et J10 (ou immédiat si exposition antérieure)
Thrombose ou autre	Non	Récidive, absence d'amélioration, lésions érythémateuses cutanées Suspicion de	Survenue d'une thrombose Nécrose cutanée Réaction allergique à l'administration de l'héparine
Autre cause de thrombopénie	Évidente	Probable	Peu probable
Score de probabilité pré-test : basse : 0-3, intermédiaire : 4-5, élevée : 6-8			

e. thrombopénie médicamenteuse :

La thrombopénie médicamenteuse n'occupe qu'une place mineure parmi les étiologies des thrombopénies en réanimation [6, 7, 9, 13]. Dans une étude menée à l'hôpital Ibn Sina à Rabat, l'administration des catécholamines et des corticoïdes a été significativement associée au développement de la thrombopénie en analyse univariée. G. ElMouhri a montré que les principaux médicaments reçus et incriminés dans la genèse de la thrombopénie sont les antibiotiques dans 260 cas (75%), et qui sont représentés essentiellement par la gentamicine et les céphalosporines de 3^{ème} génération [23]. Dans l'étude de F. Mattar, la prise médicamenteuse a été incriminée chez 12 patients soit 13,4% [15]. Dans une étude cohorte, prospective, portant sur les thrombopénies au service de réanimation en Corée du sud. Lim. SY a montré que 18,8% des thrombopénies sont induites par les médicaments, principalement les bêta-lactamines,

carbapénèmes, céphalosporines, quinolones bêtabloquants, et antiplaquettaires [19].

Dans notre étude, 77,2% malades ont reçu des analgésiques, 30% ont été mis sous cathécolamine, et 43% sous anticoagulants et psychotropes. Tous nos patients ont consommé des antibiotiques, représentés essentiellement par l'amoxicilline protégée et les céphalosporines de 3^{ème} génération. Au total dans notre étude, la thrombopénie d'origine médicamenteuse est probable dans 59% des cas. Cependant, ces médications sont davantage des marqueurs de la gravité des patients thrombopéniques que des facteurs étiologiques propres.

Trois grands mécanismes sont à l'origine de la thrombopénie médicamenteuse :

- un mécanisme périphérique par la consommation plaquettaire ou micro angiopathie : c'est un mécanisme rare qui fait suite à une agression endothéliale toxique. Il se manifeste par un tableau de micro-angiopathie thrombotique. Les médicaments incriminés sont la ticlopidine, mitomycine, gemcitabine, Clopidogrel[35].
- un mécanisme central par inhibition de la production médullaire de toutes les lignées ou sélective de la mégacaryopoïèse. Les chimiothérapies ainsi que la colchicine, le tolbutamide et les diurétiques thiazidiques sont les principaux médicaments pourvoyeurs de thrombopénie centrale[36 ;37].
- un mécanisme immunologique: l'hyper destruction immunologique est le mécanisme le plus fréquent, 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, à savoir les thiazidiques[38].

f. Micro angiopathie thrombotique (MAT)

- Cette entité est définie par un regroupement de différentes pathologies :
 - Une anémie hémolytique mécanique caractérisée par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin et un test de Coombs négatif.
 - Une thrombopénie périphérique de consommation et défaillance de sévérité variable mais engageant fréquemment le pronostic vital.
- Sur le plan histo-pathologique, le syndrome de MAT se définit par la présence de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation [39].
- Sur le plan clinique : chevauchement entre deux entités qui sont le purpura thrombotique thrombocytopénique(PTT) et le syndrome hémolytique et urémique(SHU)(Figure 15).

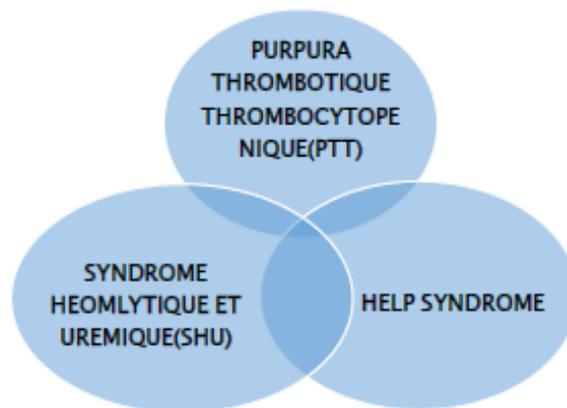


Figure 15 : Le chevauchement des trois entités de la microangiopathie thrombotique [39].

- le SHU est la première cause de l'insuffisance rénale aiguë du nourrisson et de l'enfant, et peut être observé également chez l'adulte. Ses manifestations cliniques sont principalement :
 - une diarrhée bactérienne causée par l'*Escherichia coli* O157:H7
 - Une hypertension artérielle (HTA) et une insuffisance rénale aiguë (IRA) induite par les entérotoxines bactériennes,
 - une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes
 - et une thrombopénie sans CIVD,
- le PTT est défini par :
 - Une anémie hémolytique mécanique profonde et régénérative.
 - des schizocytes au frottis sanguin avec un test de Coombs négatif.
 - Des manifestations neurologiques à type de confusion, troubles de conscience, déficit sensitif ou moteur, convulsions, et parfois une atteinte rénale modérée
 - Une thrombopénie périphérique, souvent importante ($< 50.000/mm^3$)
- le HELLP syndrome est une complication agressive de la pré-éclampsie liée à l'hémolyse et à ses conséquences. Il est défini biologiquement par une thrombopénie $< 100.000/mm^3$, une augmentation des ASAT > 70 UI/L et une hémolyse microangiopathique caractérisée par une anémie hémolytique avec présence de schizocytes et une élévation des LDH (Low Density Lipoproteins) > 600 UI/L [40].

L'étude de G. El Mouhri a incriminé la MAT dans 1% des cas de thrombopénie en réanimation. Avant à notre étude, aucun cas de MAT n'a été diagnostiqué, et c'est le cas pour deux autres études nationales [14, 15]. Levi.M et

Schultz.M ont conclu que les thrombopénies causées par les MAT dans leurs études sont rares sans préciser leur incidence exacte [41].

g. Anomalie de distribution des plaquettes

***Hypersplénisme :**

La rate est le lieu de stockage des plaquettes, physiologiquement elle séquestre environ le tiers des plaquettes de l'organisme. Toute hypertrophie va augmenter cette captation, entraînant une thrombopénie. L'hypersplénisme se caractérise par la présence d'une splénomégalie et d'une cytopénie pouvant toucher une ou plusieurs lignées hématologiques. La splénomégalie s'accompagne dans certains cas d'une augmentation de la séquestration plaquettaire, habituellement de 30 %, mais qui peut atteindre 90 % du pool plaquettaire. La durée de vie des plaquettes et les fonctions plaquettaires sont préservées sans conséquence clinique et l'intensité de la thrombopénie est modérée (entre 50 et 150 G/l). La thrombopénie est souvent accompagnée d'une leucopénie et d'une anémie. La splénomégalie peut être secondaire à une atteinte hépatique, infectieuse, syndrome myélo- ou lymphoprolifératif ou à une maladie inflammatoire[42].

***Hypothermie**

L'hypothermie ralentit l'activité enzymatique de la cascade de la coagulation, réduit la synthèse des facteurs de la coagulation, augmente la fibrinolyse et diminue la fonction plaquettaire. Ceci explique l'importance du maintien d'une température normale afin de préserver l'hémostase et de diminuer les pertes sanguines en peropératoire[43].

***Brûlure étendue :** la thrombopénie dans ce cas est expliquée par une hémodilution associée à une séquestration locale des plaquettes dans des micro-

thromboses des zones brûlées. La thrombopénie est proportionnelle à l'étendue de la brûlure et régresse spontanément sauf si une CIVD ou un sepsis se surajoutent[44].

***Purpura post-transfusionnel** : survient 2 à 14 jours après transfusion. Il est dû à la présence dans la circulation du receveur de plaquettes portant des antigènes étrangers. Les anticorps sont dirigés contre ces antigènes présents sur ces plaquettes étrangères et absents sur les plaquettes du receveur. L'examen retrouve une thrombopénie habituellement très sévère et profonde avec une numération plaquettaire inférieure à $20 \times 10^9/l$, et s'accompagne de signes hémorragiques tels que lespétéchies, purpura et hémorragies muqueuses.

Dans l'étude de F.Mattar, la brûlure étendue de même de la dialyse ont été incriminé dans 1,1% des cas de thrombopénie [15]. Dans une autre étude, la thrombopénie a été expliquée par une brûlure étendue dans 3% des cas [23]. Dans notre étude, 2% des cas de thrombopénie ont été objectivé chez des patients atteints de leptospirose avec une splénomégalie importante, 1% chez des patients ayant des brûlures étendues et 1% des thrombopénies chez des patients massivement transfusés suite à des états de choc hémorragiques.

B. THROMBOPENIE CENTRALE :

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, cette entité se caractérise par une moelle pauvre en mégacaryocytes et par une atteinte fréquente des autres lignées hématopoïétiques.

- Tout envahissement médullaire peut être responsable d'une thrombopénie centrale, à savoir : Les hémopathies malignes, leucémies aigues, hémopathies lymphoïdes, envahissement médullaire par les métastases osseuses.
- Aplasie médullaire idiopathique ou secondaire à une prise médicamenteuse, radio et chimiothérapie, infections virales. Dans ces dernières situations, la thrombopénie est le plus souvent expliquée par un mécanisme immuno-allergique, cependant le mécanisme central peut être expliqué par une attaque directe des mégacaryocytes.
- alcoolisme, carence en folate

A noter que la thrombopénie centrale est rarement isolée, elle survient souvent dans le cadre d'une bi ou pan-cytopénie.

Au total, vue le caractère rétrospectif de l'étude et l'interaction de plusieurs facteurs chez un même patient hospitalisé en réanimation, il est délicat de déduire la cause principale de la thrombopénie. Les causes les plus incriminées dans les deux études menées à Fès et à Marrakech étaient le sepsis, les traumatismes (surtout les traumatismes crâniens) et les admissions postopératoires des chirurgies lourdes. Pour l'origine médicamenteuse les patients étaient sous plusieurs médicaments susceptibles de provoquer une thrombopénie

(antalgiques, antibiotiques, psychotropes et autres) et par conséquent la mise en cause d'un médicament particulier est difficile. Dans les études menées par Levi. M et Shultz.M, le sepsis, la CIVD, la thrombopénie induite par les médicaments, ainsi que les hémorragies massives étaient les principales causes de la thrombopénie, et plus rarement les thrombopénies immunes, la thrombopénie induite par l'héparine et la microangiopathie thrombotique. [41].

Dans une autre étude menée dans un service de réanimation en Corée du Sud et portant sur les thrombopénies, Lim.SY a montré que le sepsis a causé la thrombopénie dans 66,7% des cas, la prise médicamenteuse notamment des molécules suivantes : bêta-lactamines, carbapénèmes, céphalosporines, quinolones bêtabloquants, antiplaquettaires a été incriminé dans 18,8% des cas de thrombopénie, alors que la thrombopénie induite par l'héparine n'a été objectivée que dans 2,9% des cas. Dans 10,1% des cas, aucune cause n'a été déterminée [19]. Dans notre étude, les traumatismes notamment crâniens, le sepsis et les admissions postopératoires des chirurgies lourdes étaient les causes les plus incriminées dans l'apparition de la thrombopénie en réanimation dans la population étudiée. La thrombopénie induite par l'héparine était suspectée chez 7,2% des patients.

6. Facteurs associés

La thrombopénie en réanimation est souvent multifactorielle. Les facteurs associés varient d'une série à l'autre. En revanche, le sepsis a été considéré comme facteur prédictif de développement de la thrombopénie chez les malades hospitalisés au service de réanimation par la plupart des études[2 ; 14 ; 31; 45].

A côté du sepsis qui a été le facteur phare dans la littérature, le score de gravité en réanimation, le SDRA, l'instabilité hémodynamique et la présence d'un cathéter veineux central ont été les principaux facteurs incriminés selon El Mouhri et al. Alors que dans la série de Hemim et al, les facteurs mis en cause étaient principalement la dialyse, le taux élevé de créatinine et de bilirubine sans préciser le pourcentage de chacun de ces facteurs [22].

D'autres études nationales et internationales ont trouvé que les principaux facteurs biologiques associés à la thrombopénie ont été l'insuffisance rénale et le taux de prothrombine bas [7; 14; 16]. Dans notre étude ces anomalies ont été retrouvées respectivement dans 35 et 48% des cas. D'autre part, une forte corrélation a été objectivée entre la perturbation du bilan hépatique de nos patients (14,3% des cas) et la profondeur de la thrombopénie. En effet parmi ces patients, 11,4% ont une thrombopénie $<50.000/ml$. Dans une étude américaine menée par Bonfiglio et al [7], à côté de la septicémie et le traitement antinéoplasique, l'insuffisance rénale ainsi que l'augmentation de la bilirubine sérique ont été étroitement liées à la thrombopénie, et comme constaté dans notre étude, 5/7 patients qui ont présenté des anomalies hépatique ont eu une thrombopénie $<20.000/ml$.

Selon Kaikat et al, les traumatismes, le sepsis et les états de choc particulièrement septiques, la transfusion massive ainsi que la présence d'un

cathéter veineux central et les admissions postopératoires des chirurgies lourdes sont les principaux facteurs de risque associés au développement de la thrombopénie, ensuite viennent l'insuffisance rénale et le bas taux de la prothrombine [14].

Dans l'étude de Abu Mattar, les facteurs impliqués étaient le sepsis, la transfusion, le traumatisme, le SDRA, la dialyse, l'utilisation d'un cathéter central et les admissions post opératoires des malades lourds [15].

Dans notre étude les principaux facteurs associés à la thrombopénie sont les états de choc principalement septique, la transfusion et le polytraumatisme, viennent ensuite les admissions post opératoires, la prise médicamenteuse et la thrombopénie induite par l'héparine. (Tableau XIV).

Tableau XIV : Les principaux facteurs associés à la thrombopénie selon les séries

Facteurs associés	Mattar [15] Maroc	Kaikat [14] Maroc	Aissaoui [16] Algérie	Masrouki [18] Tunisie	Bonfiglio [7] USA	Stéphan [23] France	Shalansky [11] Canada	Notre étude
Age	-	-	-	-	-	-	-	-
Sepsis	+	+	+	+	+	+	+	+
Etat de choc	+	+	+	+	+	+	+	+
Transfusion de CG	+	+	+	-	-	+	+	+
Polytraumatisme	+	+	+	+	-	-	+	+
Post-opératoire	+	+	+	-	-	+	+	+
PFC	-	+	+	-	-	-	+	+
SDRA	+	-	-	-	+	-	-	-
Score de gravité	+	-	+	+	-	-	-	-
KT dans artère pulmonaire	+	-	+	-	+	-	+	-
KTC	+	+	+	-	-	-	+	-
Inotrope+	-	-	-	-	+	-	-	-
Héparine	+	-	-	-	+	-	-	+
Vancomycine	-	-	-	-	+	-	-	+
↗Créatinine	-	+	-	-	+	-	-	+
↘TP	-	+	+	-	-	-	+	+
↗Bilirubine	-	-	-	-	+	-	-	+

VI. Les limites de l'étude :

Notre étude a été limitée par sa nature rétrospective, une grande proportion des thrombopénies semble être liée à un processus initié avant l'admission. L'exploitation des données à travers des dossiers médicaux limite également la qualité des données à analyser. Par exemple, il nous a été délicat de collecter des informations précises concernant les médicaments pris par le patient et qui peuvent être des facteurs contributifs à la baisse des taux de plaquettes observée.

Le suivi des patients n'a pas été toujours noté, et par conséquent nous ignorons l'évolution de notre population thrombopénique.

Peu d'études dans la littérature se sont intéressées à l'implication des facteurs biologiques dans la thrombopénie, contrairement au volet clinique qui est plus développé. Par conséquent, dans ce sujet de mémoire, la partie de comparaison entre les anomalies biologiques constatées dans notre étude et celles de la littérature est peu développée.

VII. CONCLUSION

La thrombopénie est une anomalie fréquente en milieu de réanimation. La mise en évidence de son étiologie de façon précise reste délicate vu son caractère multifactoriel.

De façon générale, après avoir éliminé les fausses thrombopénies par agglutination in vitro des plaquettes, la recherche étiologique sera axée sur deux grands volets : l'origine centrale par une baisse de production, et l'origine périphérique par une destruction et/ou une séquestration augmentée des plaquettes, sans oublier d'ajouter la thrombopénie de dilution et l'origine médicamenteuse dont la plus étudiée est la thrombopénie induite par l'héparine. On note également qu'il y a des patients qui sont plus prédisposés à développer une thrombopénie que d'autres, à savoir les patients présentant un état de choc, notamment septique et hémorragique, un traumatisme, les patients admis en post-opératoire d'une chirurgie lourde, les polytransfusés et les porteurs d'un cathéter veineux central.

La thrombopénie est associée à une morbi-mortalité importante, un risque de saignement et une durée d'hospitalisation prolongée, d'où la nécessité d'une collaboration clinico-biologique continue afin d'adopter une prise en charge rapide et adéquate de cette anomalie.

VIII. RESUME

Introduction : La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à $150.000/mm^3$. Cette anomalie biologique est fréquente en milieu de réanimation et elle est responsable de complication thrombotique et hémorragique, une prolongation de la durée de séjour en réanimation, ainsi que la morbidité et la surmortalité. C'est une anomalie le plus souvent multifactorielle, avec la prédominance des causes périphériques.

Objectifs: Dresser le profil épidémiologique et étiologique de la thrombopénie en réanimation, les anomalies notamment biologiques qui lui sont associés, et les comparer aux données de la littérature.

Matériels et méthodes : C'une étude rétrospective, réalisée au service de réanimation du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès-Maroc en collaboration avec le laboratoire d'hématologie de la même structure, s'étalant sur une période de 6 mois allant du 1er Janvier au 30 juin de l'an 2018. Le recueil des données est fait par l'exploitation du système informatique ainsi que les dossiers médicaux des patients. Les prélèvements sanguins sont recueillis sur tube EDTA et analysés sur l'automate XE5000 et XT2000. Pour toute thrombopénie constatée, le premier réflexe étant de vérifier le tube EDTA pour éliminer la présence de caillots sanguins, ensuite un frottis sanguin est confectionné et coloré au May Grunwald Giemsa (MGG), puis lu au microscope optique au grossissement x100 afin de chercher les agrégats plaquettaires. Deux constats sont possibles : soit présence d'agrégats plaquettaires, pouvant expliquer la fausse thrombopénie, dans ce cas notre conduite est de refaire le prélèvement sur un tube citraté, soit le frottis sanguin est normal et une vraie thrombopénie est alors retenue.

Cette étude porte sur l'ensemble des patients ayant présenté un taux de plaquettes < 150.000 éléments/ mm^3 durant leur séjour en service de réanimation. Nous n'avons inclus que les vraies thrombopénies. Les fausses thrombopénies, les dossiers médicaux non exploitables, ainsi que les patients ayant une thrombopénie avant l'admission en réanimation ont été exclus.

Résultats : Au cours de cette période d'étude, 500 patients ont été admis au service de réanimation pour des motifs médico-chirurgicaux différents. Sur ces 500 malades, 70 patients ont présenté au moins un épisode d'une vraie thrombopénie, soit une fréquence globale de 14%. L'âge moyen de nos patients est de 43,44 ans avec un sex-ratio (H/F) de 1,8. Les pathologies initiales d'admission ont été chirurgicales dans 77% des cas et médicales dans 23%. Biologiquement, le bilan d'hémostase a été perturbé, avec un TCA allongé chez 14% des patients, un TP bas chez 48%. Le diagnostic de la CIVD a été posé chez 3 patients. 14% des patients thrombopéniques ont présenté une leucopénie, alors que 61% ont été anémiques. Les bilans rénal ainsi que hépatique ont été perturbés successivement chez 35% et 14% de nos patients. Les traumatismes ont été incriminés dans 40% des cas, suivis des admissions post-opératoires des chirurgies lourdes chez 25,7% de nos patients. Le choc septique a été mis en cause chez 17,2% des admissions. Viennent en dernier lieu les causes toxiques, le purpafulminans et le syndrome de détresse respiratoire aigüe. A noter que la thrombopénie induite par l'héparine a été suspectée chez 7,2% des patients.

Discussion : L'incidence de la thrombopénie en réanimation ainsi que les anomalies biologiques retrouvées dans notre étude sont concordants avec les données de la littérature. Les causes les plus incriminées retrouvées dans la littérature ont été le sepsis, les traumatismes notamment crâniens, ainsi que les

admissions post chirurgies lourdes. Le même constat a été retrouvé dans notre étude.

Conclusion : La thrombopénie reste une anomalie à caractère péjoratif responsable d'une morbi-mortalité importante en milieu de réanimation, rendant indispensable la réalisation d'autres études à échantillons plus large, afin de parvenir à la mise en place d'un protocole clair et simple devant cette anomalie.

IX. BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Stéphan F. Thrombopénies en réanimation. Réanimation. 2008;17(4):339-47.
- [2]. 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.
- [3]. Cramer-Bordé. E. Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire. Hématologie 2008; 13:19-40.
- [4]. 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.
- [5]. Chakraverty. R, Davidson. R, Peggs. K, Stroops. P, Garrard. C, Littlewood. TJ. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. Br. J. Hematol 1996; 93:460-3
- [6]. Hanes. SD, Quarles. DA, Boucher. BA. Thrombocytopenia in critically ill Trauma patients. Ann. Pharmacotherapy 1997; 31(3);285-9.
- [7]. Bonfiglio. MF, Treager. SM, Kier. KL, Martin. BR, Hulisz. DT, Verbeck. SR. Thrombocytopenia in intensive care patients: a comprehensive analysis of risk factors in 314 patients. Ann pharmacotherapy 1995; 29(9):835-42
- [8]. Robert. P, Lower. EE, Flesa. H. Thrombocytopenia in the intensive care unit. Chest 1993, 104(4):1243-7.
- [9]. 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.

- [10]. 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.
- [11]. Shalansky. SJ, Verna. AK, Levine. M, Spinelli. JJ, Dodek. PM. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22(7):803-13.
- [12]. 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.
- [13]. 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.
- [14]. Kikat ADIL Ayyad UC. La thrombopénie en réanimation. 2015;
- [15]. Fadi Abu Mattar ; la thrombopénie en réanimation à propos de 90 cas ; thèse N°249/17 ; université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc.
- [16]. 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 Jan 1; 36 (1):43-9.
- [17]. Chakraverty. R, Davidson. R, Peggs. K, Stroops. P, Garrard. C, Littlewood. TJ. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br. J. Hematol* 1996; 93:460-3.

- [18]. Masrouki. S, Mebazaa. MS, Mestiri. T, Ben Ammar. MS. Analyse des facteurs de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23(8):783–787.
- [19]. Lim.SY, Jeon.EJ, Kim.HJ, Jeon.K, Um.sw, Koh.WJ, et al. The incidence causes and prognosis significance of new onset thrombocytopenia in intensive care units: a prospective cohort study in a Korean hospital. *J Korean Med Sci* 2012; 27:1418–1423.
- [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]. 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.
- [22]. HemimBasmal Amal, les thrombopénies en réanimation à propos de 50 cas au service de réanimation de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat ; thèse N°17/12 ; université Mohammed V, Rabat, Maroc.
- [23]. EL mouhri Ghizlane. LA THROMBOPENIE EN REANIMATION (A propos de 350 cas) thèse N°043/13 ; université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc.
- [24]. Jérémy Alix, G. Mayoral, F. Fernandez. Fausses thrombopénies à l'EDTA : plaquettes sur tube citraté, une fausse bonne idée? *Hématologie Biologique*, Laboratoire, MEDILAB66, Saint–Laurent–de–la–Salanque.

- [25]. Bizzaro. N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol* 1995; 50:103–109.
- [26]. F. Stéphan. Thrombopénies en réanimation. *Réanimation* (2008) 17, 339–347.
- [27]. E Marret, M Samama. Thrombopénies en réanimation. Conférences d'actualisation, Elsevier, Paris, et SFAR (1998) p. 511–522.
- [28]. B. Souweine · T. Van der Linden · L. Dupic · L. Soufir · P. Meyer. Prise en charge des thrombopénies en réanimation (pathologies gravidiques exclues). *Réanimation* (2011) 20:264–270 DOI 10.1007/s13546-011-0268-5
- [29]. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognostic in intensive care. *Crit Care Med* 2000;28:1871–6.
- [30]. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn E. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care med* 2002;30:1765–71
- [31]. Ben Hamida C, Lauzet J-Y, 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;29:756–62
- [32]. Adrien Chabert, Hind Hamzeh-Cognasse, Fabrice Cognasse, Olivier Garraud. Plaquettes et coagulation lors d'une infection bactérienne 2017 ;29 :168–10

- [33]. A. Karras et Coll. Syndrome d'activation macrophagique : Implications pour le néphrologue flammarien médecine–sciences — Actualités néphrologiques 2005
- [34]. P.E. Bollaert, D. Annane, H. Aube, J.P. Bedos, A. Cariou, D. du Cheyron, M. Gainnier, B. Guillois, G. Hilbert, T. Lecompte, A. Legras, P. Lutun. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement. Réanimation 2002 ; 11 : 567–74
- [35]. Visentin. GP, Liu. CY. Drug–induced thrombocytopenia. HematolOncolClin North Am 2007; 21:685–696
- [36]. Carey PJ. Drug–Induced Myelosuppression. 2003;26(10):691–706.
- [37]. Rutherford CJ, Frenkel EP. Thrombocytopenia. Issues in diagnosis and therapy. Med Clin North Am. 1994;78(3):555–75.
- [38]. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kiefel V. Drug–induced and drug–dependent immune thrombocytopenias. Rev ClinExpHematol. 2001;5(3):166–200–2.
- [39]. Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement Thrombotic microangiopathies: physiopathology, diagnosis, treatment. Réanimation. 2005;14:594–603.
- [40]. Laure. F, Serraj. K, Maloisel. F, Emmanuel. A. Thrombopénie et grossesse: du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. Presse Med 2008; 37(9):1299–1307.
- [41]. Levi. M, Schultz. M. Coagulopathie and platelet disorders in critically ill patients. MinervaAnestesiologia 2010; vol 76: 851–859

- [42]. E. Marret MO. Gestion d'une thrombopénie en anesthésie 2006. 91 (4) :139–62.
- [43]. Hardy J–F, de Moerloose P, Samama CM, Members of the Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth.* 2006;53(6 Suppl):S40–58.
- [44]. Bargues L, Leclerc T, Donat N, Jault P. Conséquences systémiques des brûlures étendues. *Reanimation* 2009;18(8):687–93.
- [45]. 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. *J Crit Care* 2005; 20:348–53.