



# **PRISE EN CHARGE DES TUMEURS BORDERLINE DE L'OVAIRE :**

**EXPERIENCE DU SERVICE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE 1 DU CHU**

**HASSAN II DE FES**

**Série de 64 patientes**

**Mémoire présenté par**

**Docteur Zineb CHAQCHAQ**

**Née le 07 juillet 1989 à Fes**

**Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité Médicale**

**Option :**

**Gynécologie obstétrique**

**Sous la direction du Professeur : ERRARHAY SANAA**

**Session Avril 2020**

# PLAN

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION.....                                                  | 8  |
| MATERIEL ET METHODES .....                                         | 11 |
| 1. Présentation de l'étude .....                                   | 12 |
| 2. Critères d'inclusion .....                                      | 12 |
| 3. Critères d'exclusion.....                                       | 13 |
| 4. Recueil et analyse des données .....                            | 13 |
| 5. Objectifs .....                                                 | 13 |
| RESULTATS .....                                                    | 14 |
| 1. Prévalence .....                                                | 15 |
| 2. Epidémiologie descriptive .....                                 | 16 |
| 2.1. Répartition selon l'âge .....                                 | 16 |
| 2.2. L'âge gestationnel à l'admission .....                        | 17 |
| 2.3. Répartition selon le motif d'hospitalisation .....            | 18 |
| 2.4. Mode de recrutement .....                                     | 19 |
| 2.5. Répartition selon les antécédents médicaux-chirurgicaux ..... | 20 |
| 2.6. Parité .....                                                  | 22 |
| 2.7. Avortements .....                                             | 23 |
| 3. Données cliniques .....                                         | 24 |
| 3.1. Etiologies de la thrombopénie .....                           | 24 |
| 3.2. Signes hémorragiques .....                                    | 24 |
| 3.3. Signes de pré-éclampsie .....                                 | 25 |
| 4. Données biologiques .....                                       | 26 |
| 4.1. Profondeur de la thrombopénie .....                           | 26 |
| 4.2. Les autres bilans biologiques .....                           | 27 |
| 5. Données radiologiques .....                                     | 28 |
| 5.1. Echographie abdominale .....                                  | 28 |

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| 5.2. Echographie obstétricale .....                | 28 |
| 6. PEC thérapeutique .....                         | 29 |
| 6.1. Traitement antihypertenseur .....             | 29 |
| 6.2. Traitement anticonvulsivant .....             | 29 |
| 6.3. Apport des dérivés sanguins .....             | 29 |
| 6.4. Traitement par les corticoïdes .....          | 29 |
| 6.5. Les immunosuppresseurs .....                  | 30 |
| 6.6. Les immunoglobulines .....                    | 30 |
| 6.7. Traitement par les analogues de TPO .....     | 30 |
| 6.8. Corticothérapie : béta-méthazone .....        | 30 |
| 7. Mode accouchement.....                          | 31 |
| 8. Evolution .....                                 | 32 |
| 8.1. Mère .....                                    | 32 |
| 8.2. Fœtus .....                                   | 33 |
| DISCUSSION .....                                   | 34 |
| 1. Epidémiologie .....                             | 35 |
| 1.1. Prévalence .....                              | 35 |
| 1.2. L'âge maternel .....                          | 36 |
| 1.3. L'âge gestationnel .....                      | 38 |
| 2. Diagnostic .....                                | 39 |
| 2.1. Clinique .....                                | 39 |
| a. Mode de découverte .....                        | 39 |
| b. signes de gravité .....                         | 41 |
| c. Anamnèse .....                                  | 41 |
| 2.2. Biologique .....                              | 43 |
| a. La NFS, numération de la formule sanguine ..... | 43 |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| b. Le frottis sanguin.....                                                      | 45 |
| c. Autres bilans .....                                                          | 45 |
| 3. Etiopathogénie .....                                                         | 46 |
| 3.1. Thrombopénies spécifiques de la grossesse .....                            | 48 |
| a. Thrombopénie gestationnelle.....                                             | 48 |
| b. Prééclampsie .....                                                           | 50 |
| c. Stéatose hépatique aigue gravidique : .....                                  | 54 |
| 3.2. Thrombopénies non spécifiques de la grossesse .....                        | 57 |
| a. Le purpura thrombopénique immunologique .....                                | 57 |
| b. Les microangiopathies thrombotiques .....                                    | 62 |
| c. La maladie de WILLEBRAND type 2B.....                                        | 68 |
| d. Anomalies Hématologiques Associées aux Cirrhoses et aux Cancers du Foie..... | 69 |
| e. Causes rares de thrombopénies non spécifiques à la grossesse .....           | 70 |
| 4. Diagnostic différentiel .....                                                | 75 |
| 4.1. Fausses thrombopénies .....                                                | 75 |
| 4.2. Thrombopénies de dilution .....                                            | 76 |
| 5. Complications de la thrombopénie.....                                        | 76 |
| 5.1. Complication selon la profondeur de la thrombopénie .....                  | 76 |
| 5.2. Complications selon l'étiologie de la thrombopénie.....                    | 77 |
| a. Complications de la thrombopénie induite par l'héparine (iatrogène) .....    | 77 |
| b. Complications de la thrombopénie gestationnelle.....                         | 78 |
| c. Complication du PTI maternel .....                                           | 79 |
| d. Complications de la pré-éclampsie et du HELLP Syndrome .....                 | 82 |
| e. Complications de la stéatose hépatique aigue gravidique .....                | 85 |
| 5.3. Complications foetales lors des thrombopénies maternelles .....            | 86 |
| a. Concernant le PTI.....                                                       | 86 |

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| b. Concernant le HELLP syndrome .....                                     | 87  |
| c. Concernant la thrombopénie gestationnelle .....                        | 87  |
| 6. Traitement .....                                                       | 88  |
| 6.1. Conduite à tenir en cas de thrombopénie et grossesse .....           | 88  |
| a. L'intérêt de la RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ..... | 88  |
| b. Avant l'accouchement : seuil plaquettaire souhaité.....                | 88  |
| c. Au moment de l'accouchement .....                                      | 89  |
| d. Après l'accouchement.....                                              | 92  |
| 6.2. Traitement de la thrombopénie pour chaque étiologie .....            | 93  |
| a. Thrombopénie gestationnelle.....                                       | 93  |
| b. La prééclampsie et le HELLP syndrome .....                             | 95  |
| c. Stéatose hépatique aigue gravidique .....                              | 101 |
| d. Le purpura thrombopénique immunologique .....                          | 101 |
| e. Les micro-angiopathies thrombotiques .....                             | 110 |
| f. Maladie de WILLEBRAND type 2B .....                                    | 112 |
| g. Traitement des thrombopénies associées aux infections virales .....    | 113 |
| 7. Surveillance .....                                                     | 114 |
| 8. Prise en charge néonatale.....                                         | 115 |
| 9. PRONOSTIC .....                                                        | 117 |
| 9.1. Hellp Sd.....                                                        | 117 |
| a. Pronostic maternel .....                                               | 117 |
| 9.2. TG.....                                                              | 119 |
| 9.3. PTI.....                                                             | 119 |
| 9.4. SHAG (Stéatose hépatique aigue gravidique).....                      | 120 |
| a. Pronostic maternel.....                                                | 120 |
| b. Pronostic foetal.....                                                  | 120 |

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 9.5. Maladie de Willebrand .....                                             | 121 |
| 10. Grossesse ultérieure .....                                               | 122 |
| 11. Résumé de la conduite à tenir devant une thrombopénie et grossesse ..... | 124 |
| REFERENCE.....                                                               | 130 |

# INTRODUCTION

La thrombopénie est classiquement définie par une numération plaquettaire inférieure à 150.000/ mm<sup>3</sup>. Cette définition n'est cependant pas unanime. En effet, certains experts internationaux ont retenu la valeur de 100.000/ mm<sup>3</sup> (1).

Il s'agit de la deuxième anomalie hématologique, après l'anémie, la plus fréquemment retrouvée chez la femme enceinte.

Elle peut être d'origine centrale par défaut de production ou périphérique, par consommation, par anomalie de la répartition (hypersplénisme), ou par un mécanisme immunologique (1).

Les causes peuvent être propres à la grossesse, liée aux modifications métaboliques, immunologiques et homéostatiques mais également être indépendantes de celle-ci.

Les étiologies des thrombopénies chez la femme enceinte sont dominées par la thrombopénie gestationnelle qui représente 75% (2).

Les autres étiologies de la thrombopénie au cours de la grossesse est : la pré-éclampsie et le HELLP syndrome, le purpura thrombopénique immunologique primaire ou secondaire et les micro-angiopathies thrombotiques : Le purpura thrombotique et thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 62 cas de thrombopénies, diagnostiqués au cours de la grossesse au service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES durant une période d'étude de 6 ans s'étalant du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2019.

Nous allons discuter à travers ce mémoire:

- les principales causes de survenue de la thrombopénie chez la femme enceinte
- expliquer le mécanisme physiopathologique pour chaque étiologie.
- Préciser les complications qui peuvent survenir au cours de la grossesse, de l'accouchement et en post partum.
- La prise en charge optimale pour chaque patiente selon la gravité de la thrombopénie et selon son étiologie.
- Le pronostic de ces patientes et les précautions à prendre durant les grossesses ultérieures.

# MATERIEL ET METHODES

## 1. Présentation de l'étude

Notre travail est une étude rétrospective descriptive qui a eu lieu au service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES, portant sur toutes les patientes ayant présenté une thrombopénie et grossesse sur une période s'étalant du 1 janvier 2014 au 31 Décembre 2019 (durée de 6ans).

A travers cette étude, nous avons relevé :

- l'âge de chaque patiente
- leur parité
- les antécédents médicaux-chirurgicaux
- le motif d'hospitalisation
- les signes cliniques à l'entrée dans le service
- l'âge gestationnel de découverte de la thrombopénie
- la profondeur de la thrombopénie et la cinétique de différentes anomalies biologiques
- la prise en charge : mode d'accouchement et traitement médical instauré
- les complications
- l'évolution et le pronostique maternel et fœtal.

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

## 2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

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

### **3. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

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

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

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

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

### **5. Objectifs :**

**Les objectifs de notre étude :**

- Etudier le profil épidémiologique, clinique et étiologique des patientes enceintes thrombopénies hospitalisées au service de Gynécologie Obstétrique I du CHU.
- Comparer nos résultats à ceux retrouvés dans la littérature.
- Comprendre la physiopathologie des différentes étiologies des thrombopénies retrouvées au cours de la grossesse.
- Enumérer les différentes complications à redouter en fonction des différentes étiologies et en fonction de la profondeur de la thrombopénie.
- Démontrer les différentes modalités de PEC thérapeutiques.
- Démontrer le pronostic maternel et fœtal et suivi post accouchement nécessaire.

# RESULTATS

## 1. Prévalence :

Durant la période de l'étude, 24 696 patientes ont accouché dans la maternité du CHU Hassan II de Fès du service de Gynécologie-Obstétrique I. Une thrombopénie a été retrouvée chez 62 patientes.

L'incidence estimée de cette anomalie biologique était donc de 0,25 %, soit de 1 cas pour 411 grossesses.

**Tableau 1: Prévalence des patientes thrombopéniques**

| Population totale | Patientes<br>thrombopéniques | Prévalence |
|-------------------|------------------------------|------------|
| 24 696            | 62                           | 0,25 %     |

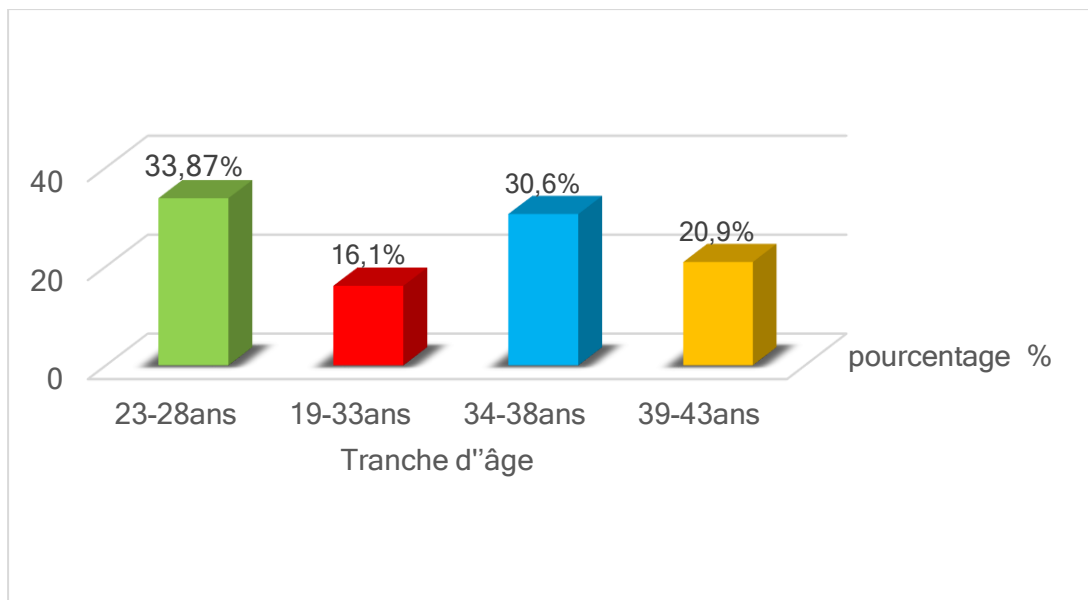
## **2. Epidémiologie descriptive :**

### **2.1 .Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen de nos patientes était 31 ans avec des extrêmes de 23ans et 43ans.

La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 23 et 28 avec un pourcentage de 33.8 %.

Les patientes âgées de 29 à 33 ans représentaient 16.12% des cas ; celles âgées de 34 à 38 ans représentaient 30,6% ; alors que les patientes âgées de 39 à 43 ans représentent 20,9%.



**Figure 1 : Répartition des patientes selon l'âge**

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

L'étude de l'âge gestationnel à l'admission au service a été faite sur la base de tranches d'âge. Nous avons répartis les patientes en trois groupes. Le taux des patientes dont âge gestationnel est inférieur à 37SA était égale au taux des patientes dont âge gestationnel est entre 37 et 39SA avec un effectif de 30 cas sur 62, soit 48,6%.

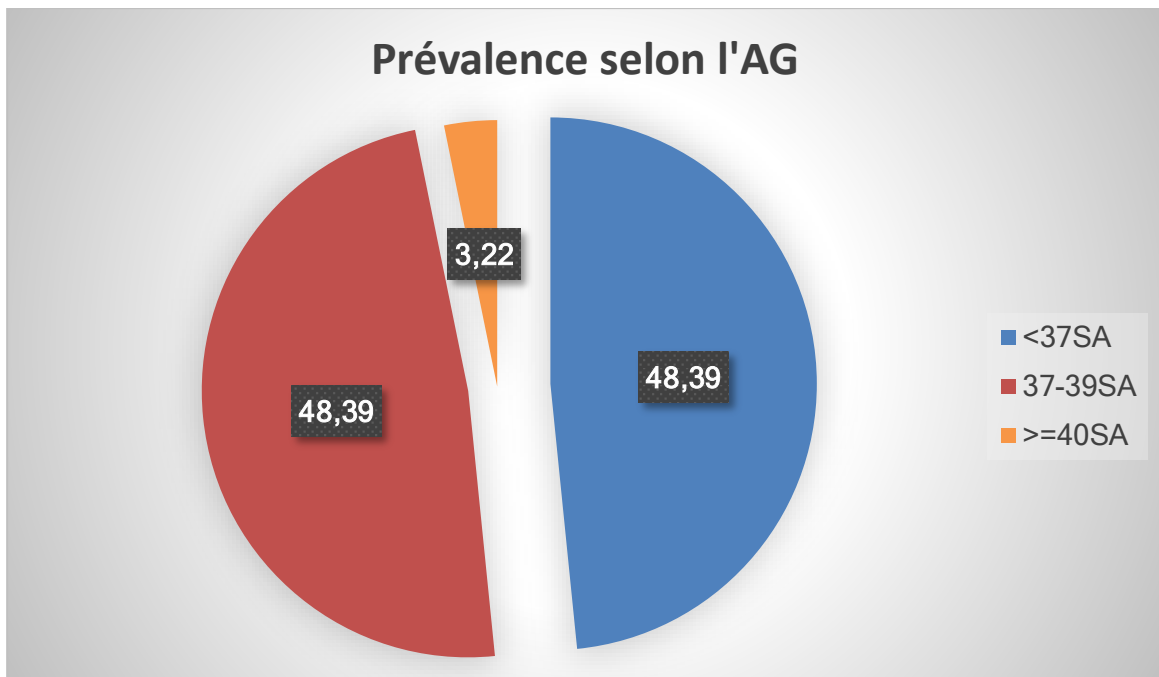
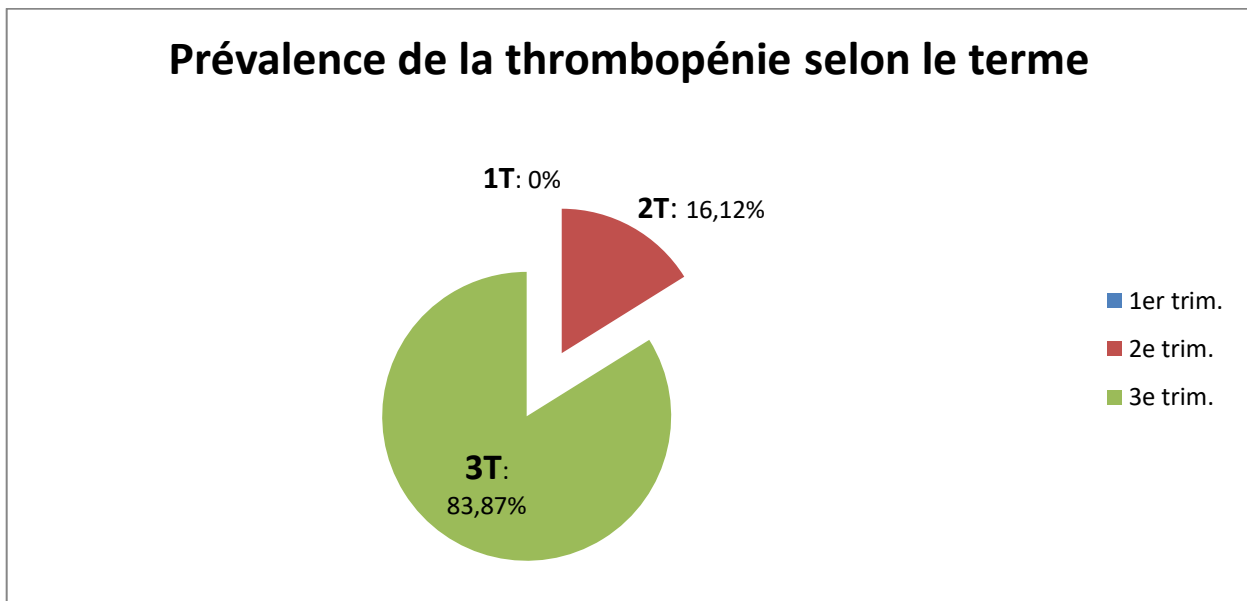


Figure 2 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel

La thrombopénie a été découverte au 2<sup>ème</sup> trimestre chez 10 patientes (soit 16,12%) et au 3<sup>ème</sup> trimestre chez 52 patientes (soit 83,87%)



**Figure 3: Prevalence de la thrombopénie selon le terme de la grossesse:**

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

Sur les 62 patientes « thrombopéniques », 43 ont été hospitalisées dans notre formation pour pré-éclampsie et ses complications y compris le HELLP syndrome et l'éclampsie, soit un taux de 67,74% ce qui en fait les motifs d'admission les plus fréquents en Maternité.

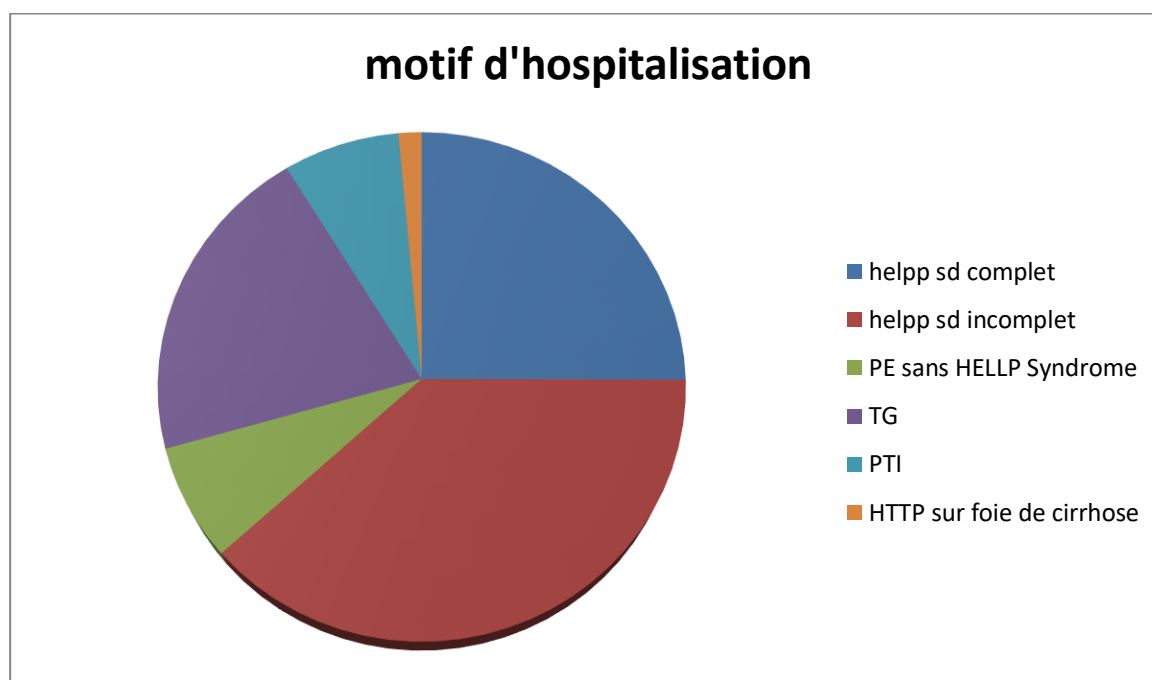
26 parmi d'eux avaient un HELLP syndrome incomplet soit 41,9% des cas et 11 avaient un HELLP syndrome complet soit 17,74%.

14 patientes ont été admises pour thrombopénie gestationnelle, soit 22,5% et 5 ont été admises pour PTI soit 8,06% des cas.

1 patiente suivie pour hypertension portal sur foie de cirrhose a été admise pour accouchement programmé à 37SA avec une thrombopénie sévère à 37000.

**Tableau 2 : Répartition des patientes selon le motif d'hospitalisation**

| Motif d'hospitalisation | HELLP syndrome complet | HELLP syndrome incomplet | PE sans HELLP syndrome | Thrombopénie gestationnelle | PTI   | HTP sur foie de cirrhose |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|-------|--------------------------|
| Nombre de patientes     | 17                     | 20                       | 5                      | 14                          | 5     | 1                        |
| Pourcentage %           | 27,41%                 | 32,25%                   | 8%                     | 22,5%                       | 8,06% | 1,6%                     |



**Figure 4 : Répartition des patientes selon le motif d'hospitalisation**

## 2.4. Mode de recrutement :

32 parturientes ont été référées des centres de santé ,de maisons d'accouchement , ou de centre hospitalier régionale soit 51,6%.

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

On note une prédominance des pathologies obstétriques avec un taux de 12.85%.

4 patientes ayant un ATCD de diabète gestationnel, 3 patientes ayant un ATCD de pré-éclampsie et une patiente ayant un ATCD HTA gravidique.

2 patientes avait un ATCD HTA chronique soit 3,2% ;

Au second lieu, on retrouve les pathologies hématologiques (6,48%) avec 2 patientes ayant un antécédent de thrombopénie gravidique et 2 patientes ayant un antécédent de purpura thrombopénie idiopathique.

Les autres ATCD retrouvées sont les ATCD chirurgie viscéral, endocriniennes, gynécologue comme le montre le tableau ci-dessous.

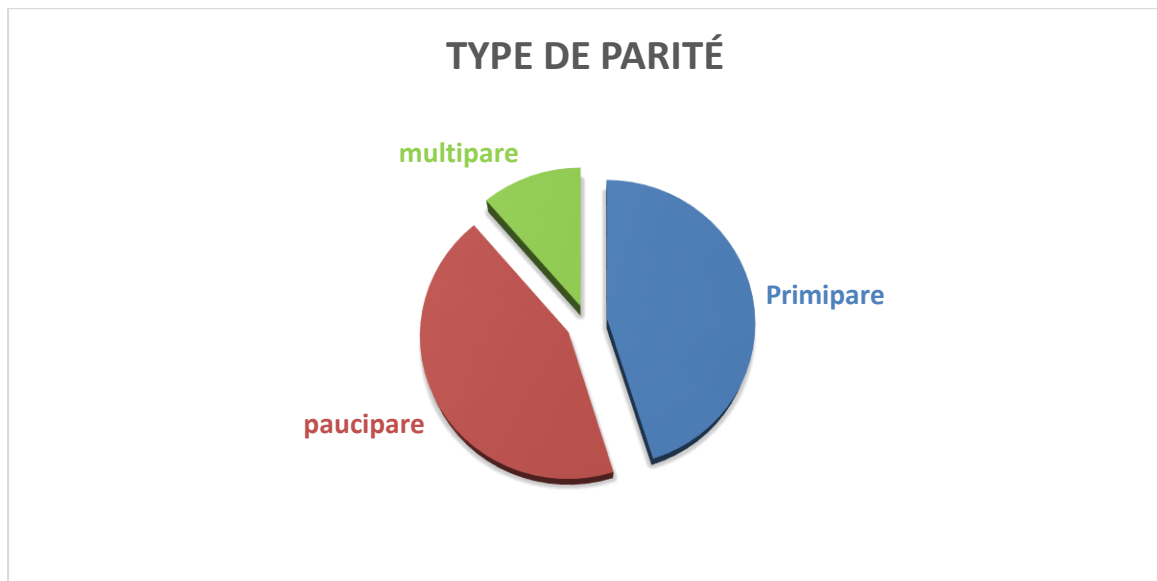
**Tableau 3 – Répartition selon les antécédents :**

| Types d'antécédents              |                                      | Nombre de patientes | Pourcentage % | Pourcentage total % |
|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------|---------------------|
| <b>Hématologiques</b>            | Thrombopénie gravidique              | 2                   | 3,22%         | 6,48%               |
|                                  | Purpura thrombopénique immunologique | 2                   | 3,22%         |                     |
| <b>Chirurgie viscérale</b>       | Splénectomie                         | 2                   | 3,22%         | 6.42%               |
|                                  | Appendicectomie                      | 1                   | 1,6%          |                     |
|                                  | Cholécystectomie                     | 1                   | 1,6%          |                     |
| <b>Obstétriques</b>              | Diabète gestationnel                 | 4                   | 6,45%         | 12,85%              |
|                                  | Pré-éclampsie                        | 3                   | 4,8%          |                     |
|                                  | HTA gravidique                       | 1                   | 1,6%          |                     |
| <b>Endocriniennes</b>            | Diabète type II                      | 3                   | 4 ,8%         |                     |
| <b>Gynécologiques</b>            | Kyste ovarien                        | 1                   | 1,6%          |                     |
| <b>Cardio-vasculaires</b>        | HTA chronique                        | 2                   | 3,22%         |                     |
| <b>Gastro-<br/>enterologique</b> | Foie de cirrhose                     | 1                   | 1,6%          |                     |

## **2.6. Parité :**

Nous avons classé les patientes selon la parité en 3 groupes ( primipare, paucipare, multipare).

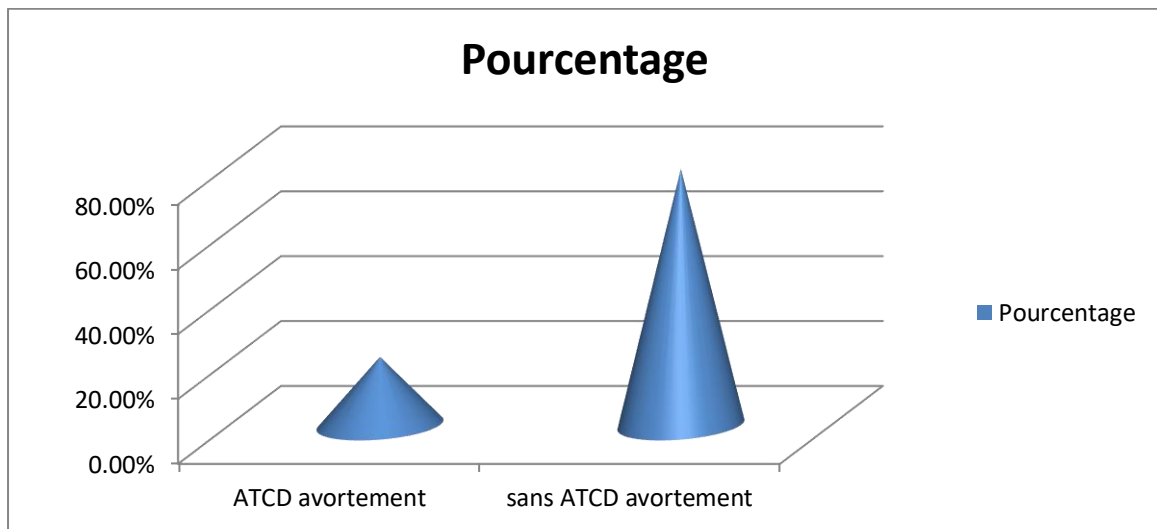
28 patientes étaient primipares soit 45.16%, 27 patientes étaient paucipares soit 43.54%, 6 étaient nullipares soit 17.6% et 7 patientes étaient multipares soit 11.29%.



**Figure 5 : Pourcentage des patientes selon la parité :**

## 2.7. Avortements :

13 patientes sur un total de 62 ont déjà fait un avortement, soit un taux de 21%.



**Figure 6 : Répartition des patientes selon les antécédents d'avortement**

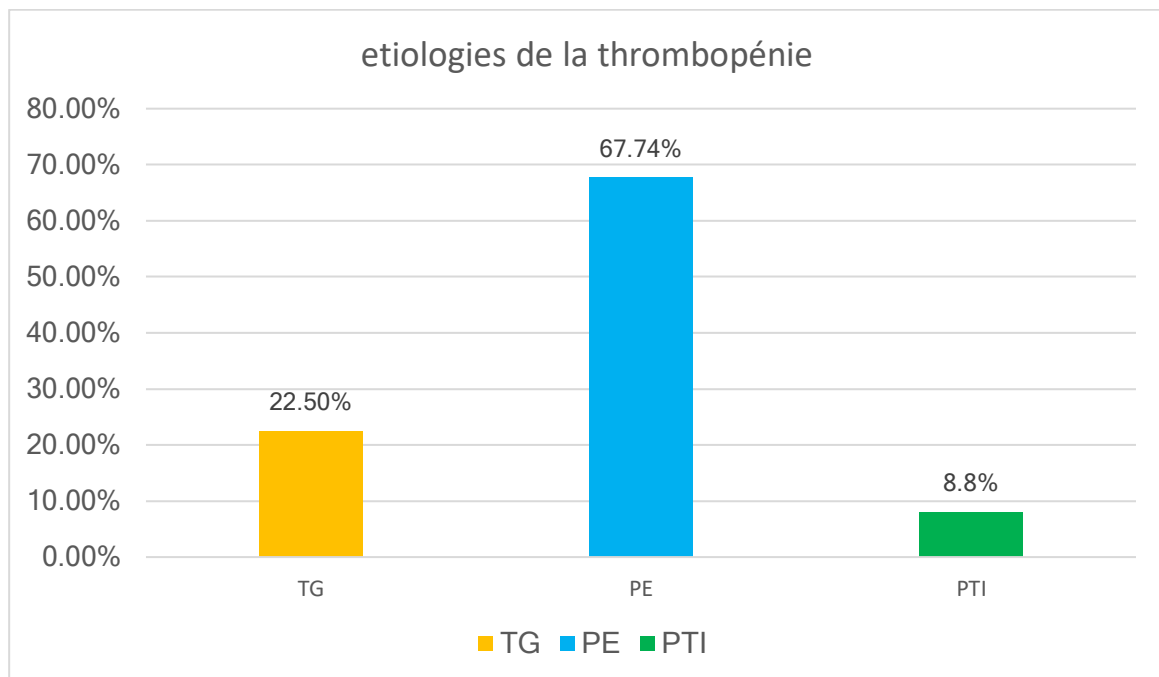
### 3. Données cliniques :

#### 3.1. Etiologies de la thrombopénie :

Sur les 62 patientes « thrombopéniques » recensées au cours de notre étude, 14 ont présenté une thrombopénie gestationnelle, soit un taux de 22,5%.

La PE étaient responsables de 67.74% des thrombopénies ( 42 patientes)

La PTI a été responsable de 8.08% de thrombopénie (5 patientes).



**Figure 7 : Répartition des patientes selon l'étiologie de la thrombopénie**

#### 3.2. Signes hémorragiques :

Ils ont été observés chez 6 patientes soit 9,67% :

- taches purpuriques chez 2 cas de thrombopénie gravidique et chez une patiente ayant un PTI.
- une hémorragie des muqueuses faite d'épistaxis et de gingivorragies chez 1 patiente qui avait un HELLP syndrome et une patiente ayant une PTI
- Une hémorragie des viscères faite de rectorragies chez une femme atteinte ayant un HELLP syndrome.

### 3.3. Signes de pré-éclampsie :

On recherche les signes neurologiques, rénaux, digestifs et hémorragiques chez nos 42 patientes qui ont une pré-éclampsie.

le tableau ci-dessous résume les signes retrouvés et le pourcentage des patientes.

**Tableau 4 signes de pré-éclampsie**

| Les signes de pré-éclampsie |                                | Nombres de patientes | Pourcentage des patientes PE |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Signes neurologiques        | obnubilation                   | 8                    | 19%                          |
|                             | Crises convulsives             | 5                    | 12%                          |
|                             | Céphalée                       | 20                   | 47,61%                       |
|                             | Réflex ostéo-tendineux vifs    | 2                    | 4,7%                         |
| Signes rénaux               | Oligo-anurie                   | 9                    | 21,42%                       |
|                             | Protéinurie                    | Positif : 34         | 81%                          |
|                             |                                | Négatif : 2          | 4,7%                         |
|                             |                                | Non faite : 6        | 14,28%                       |
| Signes digestifs            | Douleur épigastriques en barre | 13                   | 31%                          |
| Signes hémorragiques        | -Hémorragies des muqueuses     | 1                    | 2,3%                         |
|                             | -hémorragie digestif           | 1                    | 2,3%                         |

## 4. Données biologiques :

### 4.1. Profondeur de la thrombopénie :

Le taux de plaquettes moyen chez nos patientes est de 62G/L, avec des extrêmes de 9 à 100 G/L.

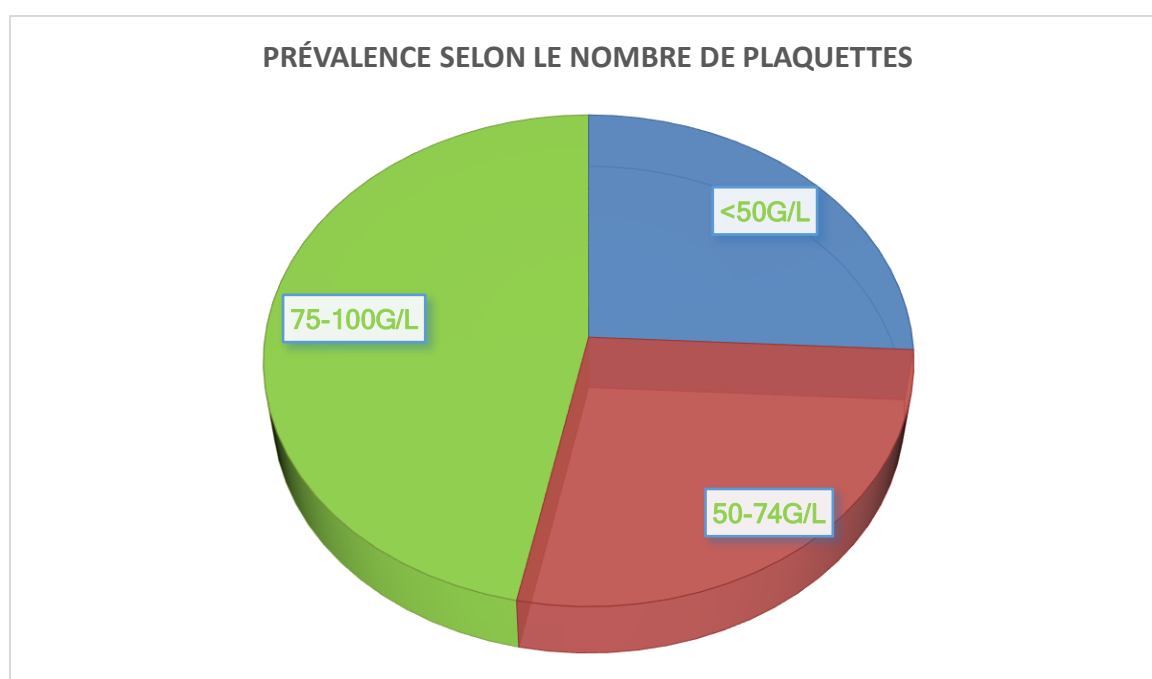
La majorité des patientes (14) avaient une thrombopénie entre 75 et 100G/L soit 46,77%.

17 patientes avaient une thrombopénie entre 50 et 74 G/L soit 27,41% des cas.

Et 16 patientes avaient une thrombopénie <50G/L soit 25,8% des cas.

**Tableau 5: Répartition des patientes selon le taux de plaquettes**

|                     | <50 G/L | 50-74G/L | 75-100G/L |
|---------------------|---------|----------|-----------|
| Nombre de patientes | 9       | 11       | 14        |
| Pourcentage         | 26.5%   | 32.3%    | 41.2%     |



**Figure 8: Histogramme représentant la répartition selon le nombre des plaquettes :**

#### 4.2. Les autres bilans biologiques :

Le bilan biologique réalisé à l'admission des parturientes montrait une cytolyse hépatique chez 32 patientes soit (76,19% des patientes PE), une insuffisance rénale chez 3 patientes soit (7,14% des cas de PE), une hyperuricémie est observée chez 8 patientes soit (19% des cas de Hellp) .

**Tableau 6 : Répartition en fonction de la perturbation des anomalies biologiques**

| Perturbations biologiques | Nombre | % chez les cas de PE | %général |
|---------------------------|--------|----------------------|----------|
| Plaquettes<100.000/mm     | 62     | 100%                 | 100%     |
| TP<50%                    | 0      | 0%                   | 0%       |
| Cytolyse hépatique >3 NI  | 32     | 76,19%               | 23.3%    |
| Hellp syndrome            | 37     | 88%                  | 58.8%    |
| Protéinurie de24h>3.5g/h  | 1      | 2,38%                | 2.9%     |
| Insuffisance rénale       | 3      | 7,14%                | 4,8%     |
| Hyperuricémie             | 8      | 19%                  | 12,9%    |

## 5. Données radiologiques :

### 5.1. Echographie abdominale :

Elle a été indiquée chez 11 patientes (26,19% des cas de PE). Elles étaient normales chez 10 patientes (Soit dans 90,9%) et a objectivé un hématome sous capsulaire du foie chez une patiente.

### 5.2. Echographie obstétricale :

Elle a été réalisée chez 47 patientes soit 75,8% des cas.

Ainsi l'échographie a objectivé un oligoamnios dans 3 cas (4,83%).

L'activité cardiaque a été négative dans 4 cas (6,45%).

Un placenta hétérogène en faveur d'un HRP a été retrouvé dans 6 cas (9,67%).

Le Doppler ombilical était pathologique chez 4 patientes. Il a montré un DO nul chez 3 patientes et un index de résistance élevé chez une patiente.

**Tableau 7: donnée échographiques**

|                                 | Nombre de patientes | Pourcentage |
|---------------------------------|---------------------|-------------|
| Echographie obstétricale        | 47                  | 75,8%       |
| AC négatif                      | 4                   | 6,45%       |
| oligoamnios                     | 3                   | 4,83%       |
| HRP                             | 6                   | 9,67%       |
| DO nul                          | 3                   | 4,83%       |
| Index de résistance élevé du DO | 1                   | 1,61%       |

## **6. PEC thérapeutique:**

### **6.1. Traitement antihypertenseur :**

L'alpha-méthyl-dopa (ALDOMET): était administré dans 33 cas soit 78% des patiente PE.

Le traitement était donné soit en monothérapie (Alpha-méthyl-dopa ou Inhibiteur calcique) soit en bithérapie (Alpha-méthyl-dopa et Inhibiteur Calcique).

- La monothérapie :
  - Alpha-méthyl-dopa était administrée chez femmes soit 38% des patientes PE
  - Inhibiteur calcique chez une patiente soit 2,3% des patientes PE ;
- la bithérapie, elle est donnée chez 12 patientes soit 42,85% des cas.

L'Inhibiteur calcique (NICARDIPINE) a été administration à la SAP en milieu de réanimation chez 15 patientes soit 35,71% des patientes PE.

### **6.2. Traitement anticonvulsivant :**

Le sulfate de magnésium a été administré chez 12 patientes, soit 28,57% des patientes PE.

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

Les parturientes nécessitant un apport de dérivés sanguins pendant l'accouchement sont au nombre de 15 soit (24.19%) des cas.

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

Des bolus corticothérapie a été administré chez 9 patientes soit 14,51%des patientes.

Ils ont été administrés chez toutes nos 5 patientes suivie pour PTI et chez 4 patientes ayant une thrombopénie gestationnel.

### **6.5. Les immunosuppresseurs :**

Les immunosuppresseurs ont été administré chez 2 patientes suivies pour PTI soit chez 3,22% des patientes.

### **6.6. Les immunoglobulines**

Les immunoglobulines ont été administrée chez une patiente suivi pour PTI

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

Eltrombopag (REVOLADE) a été administré chez une patiente souffrant de PTI réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

### **6.8. Corticothérapie : bêta-méthazone :**

7 patientes ont reçus une cure complète de corticothérapie à base de bêta-méthazone (Célestine) 12mg en IM.

4 patientes ont reçus une seul dose de corticothérapie et une extraction fœtal a été indiqué avant la 2ème dose.

**Tableau 8 : les différents traitements médicaux**

|                                        | Nombre de patientes | pourcentage |
|----------------------------------------|---------------------|-------------|
| Monothérapie : Alpha-méthyl-dopa       | 21                  | 33,87%      |
| Alpha-méthyl-dopa+ Inhibiteur Calcique | 12                  | 19,35%      |
| Inhibiteur calcique à la SAP           | 15                  | 24,19%      |
| sulfate de magnésium                   | 12                  | 19,35%      |
| Bolus de corticoïde                    | 9                   | 14,51%      |
| Immuno supresseur                      | 2                   | 3,22%       |
| Immunoglobuline                        | 1                   | 1,61%       |
| Analogue de la TPO                     | 1                   | 1,61%       |
| Béthaéthazone                          | 7 cures<br>4 doses  | 17,74%      |
| Transfusion                            | 15                  | 24,19%      |

## **7. Mode accouchement**

Le mode d'accouchement était la voie basse chez 25 patientes (40,32% des cas), la césarienne a été indiquée chez 37 patientes (59,67%)

La principale indication était le sauvetage maternel pour PE sévère associé à un HELLP syndrome avec 5 cas compliqué d'une éclampsie et une patiente ayant présenté un OAP ;

Les autres indications de césarienne était : un utérus doublement cicatriciel, souffrance fœtale aigue et une suspicion de macrosomie et un bassin limite.

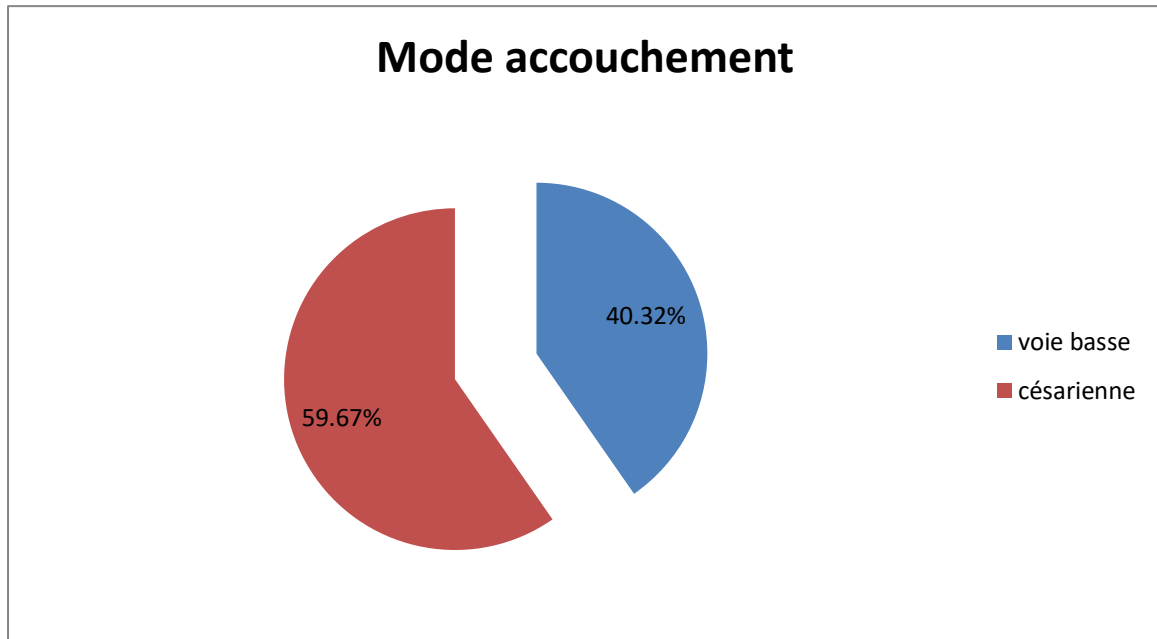


Figure 9: mode accouchement

## **8. Evolution :**

### **8.1. Mère :**

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

Pour les patientes PE, Un bilan de PE a été réalisé après l'accouchement pour toutes les patientes ayant un HELLP syndrome. On a noté une amélioration de la fonction hépatique (cytolyse) et de la fonction rénale, de la thrombopénie et de l'hémolyse.

- L'évolution maternelle était favorable chez 38 patientes atteintes de PE sévère avec disparition des signes de PE, normalisation des chiffres de pression artérielle avec une dégression progressive des anti hypertenseurs et la normalisation des valeurs biologiques dans un délai variant de deux à dix jours.
- 2 patientes ont présenté une éclampsie du post partum nécessitant une PEC en milieux de réanimations.

- 2 patientes ont présenté une inertie utérine non jugulé par le traitement médical d'où la réalisation d'une ligature des artères hypogastrique chez une patientes et une ligature des hypogastriques, bi-lunch puis hystérectomie hémostase vu la persistance du saignement chez la 2ème patiente.

**Thrombopénie gestationnel** : Une amélioration du Taux de PLQ a été présente chez toutes les patientes chez qui on a suspecté une thrombopénie gestationnelle. Une normalisation des plaquettes après quelques semaines était suffisante pour retenir le diagnostic.

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

## **8.2. Foetus :**

L'Apgar moyen de naissance était de 7.5

L'activité cardiaque était négative chez 4 foetus à leur admission.

4 nouveaux nés sont décédés à mois de 24h de vie pour grande prématurité et détresse respiratoire.

10 nouveaux nés ont été hospitalisés en néonatalogie pour détresse respiratoire et prématurité

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

# DISCUSSION

## **1. Epidémiologie :**

Un taux de plaquettes inférieur à 150 G/l est retrouvé dans environ 10% des grossesses, ce qui en fait la deuxième anomalie hématologique la plus fréquente chez la femme enceinte.

L'anémie est la première anomalie hématologique gravidique (environ 42% des femmes enceintes à travers le monde selon l'OMS).

### **1.1. Prévalence :**

La survenue d'une thrombopénie au cours de la grossesse est assez fréquente. En effet, on estime que 7 à 10% des grossesses s'accompagnent d'une thrombopénie.

Dans notre travail s'étalant sur une période de 6 ans (du 1<sup>er</sup> Janvier 2014 au 31 Décembre 2019), nous avons pu dénombrier 62 cas de thrombopénie sur un total de 24 696 femmes enceintes, soit un taux de 0.25%.

Les résultats de notre étude ne concordent pas avec les données de la littérature;

Ce taux est surement sous-estimé, cela peut être expliqué par le manque de documentation de plusieurs patientes qui ont accouché dans notre formation avec un nombre très diminué de patientes suivies pour la grossesse.

La prévalence de la thrombopénie selon l'étude de BOEHLEN (3), RAWAND (4), SAINIO (5), la série du CHU de BEJAIA de 2016 (6) et la série de BENABADJI (7) est rapportée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 9: Prévalence de la thrombopénie au cours de la grossesse**

| Série                                      | Nature de l'étude    | Nombre de malade | Prévalence   |
|--------------------------------------------|----------------------|------------------|--------------|
| Boehlen 2000 (3)<br>Suisse                 | Prospective          | 6770             | 11.60%       |
| Rawand 2009 (4)<br>Iraq                    | Prospective          | 850              | 8%           |
| Sainio 2000 (5)<br>Finlande                | Prospective          | 4382             | 7.5%         |
| Série du CHU Bejaia<br>2016 (6)<br>Algérie | Rétrospective        | 6023             | 10%          |
| BENABADJI2016 (7)<br>Algérie               | Rétrospective        | 43656            | 0.53%        |
| <u>Notre série</u>                         | <u>Rétrospective</u> | 24 696           | <u>0.25%</u> |

## 1.2. L'âge maternel :

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

L'étude PARNAS (2006) (8) a étudié la moyenne d'âge de 199 patientes enceintes thrombopéniques et le résultat obtenu est le suivant :  $30.7 \pm 5.9$  ans.

L'âge moyen de nos patientes est de 31 ans avec des extrêmes de 23 et de 43 ans. La tranche d'âge de 23 et 28 était la plus touchée. Les résultats obtenus dans notre étude rejoignent ceux des autres séries.

Tableau 10 : L'âge moyen des patientes thrombopéniques

| Série                                    | Moyenne d'âge | Extrêmes d'âges |
|------------------------------------------|---------------|-----------------|
| BOEHLEN (2000) (3)<br>Suisse             | 29.8 ans      | 17-47           |
| SAINIO (2000) (5)<br>Finlande            | 30.4 ans      | /               |
| PARNAS (2006) (8)<br>Israel              | 30.7 ans      | /               |
| RAWAND (2009) (4)<br>Iraq                | 28.2 ans      | 15-45           |
| KOUHEN (2009) (9)<br>Maroc               | 28 ans        | /               |
| Série du CHU Bejaia (2016)(6)<br>Algérie | 32ans         | 18-45           |
| BENABADJI (2016) (7)<br>Algérie          | 30ans         | 18-43           |
| Notre série                              | 32            | 23-43           |

### **1.3. L'âge gestationnel :**

Dans l'étude PARNAS (2006) (8), l'âge gestationnel de 199 patientesthrombopéniques a été étudié, le pic de fréquence a été enregistré dans la tranched'âge gestationnel comprise entre 37 et 39 SA.

Dans l'étude du CHU de Bejaia de 2016 (6), la tranche d'âge gestationnel laplus fréquente était comprise entre 37 et 39 SA avec un taux de 55%.

Dans notre étude, la tranche âge comprise entre 37 et 39SA était égale à la tranche âge inférieur à 37SA avec un effectif de 30 cas sur 62, soit 48,6%.

**Tableau 11: L'âge gestationnel à la découverte de la thrombopénie**

|                                       | <b>Age gestationnel</b> |                 |                |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|
| <b>Série</b>                          | <b>&lt;37 SA</b>        | <b>37-39 SA</b> | <b>&gt;=40</b> |
| <b>PARNAS (2006) (8)</b>              | 25.60%                  | 46.20%          | 28.10%         |
| <b>Etude du CHU Bejaia (2016) (6)</b> | 16%                     | 55%             | 30%            |
| <b>Algérie</b>                        |                         |                 |                |
| <b>Notre série</b>                    | 48,39%                  | 48,39%%         | 3.22%          |

La thrombopénie a été découverte au 2ème trimestre chez 10 patientes (soit 16,12%) et au 3ème trimestre chez 52 patientes (soit 83,87%). Ceci pourrait s'expliquer par la fréquence des HELLP syndromes dans notre étude comme étiologie de la thrombopénie au cours des 2 derniers trimestres.

## 2. Diagnostic :

### 2.1. Clinique :

#### a. Mode de découverte :

Une thrombopénie peut être découverte devant un tableau clinique fait de symptomatologie hémorragique ou plus rarement par des manifestations thrombotique lors de certaine pathologie.

La découverte peut aussi être fortuite lors d'un bilan de grossesse de routine, d'un bilan de contrôle ou lors d'un bilan pré anesthésique.

**Les manifestations hémorragiques** évocatrices d'un trouble de l'hémostase primaire retrouvé en clinique sont :

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

**Les manifestations thrombotiques** peuvent être retrouvées dans certaines pathologies comme le lupus, le syndrome des anti phospholipides, la CIVD et la thrombopénie induite par l'héparinothérapie.

Dans l'étude du CHU de Bejaia de 2016 (6), le mode de découverte est fortuit dans la majorité des cas (99.3%), hormis les 4 cas de thrombopénie connue (0.7%).

Ceci concorde avec notre étude ou le mode de découverte fortuit était prédominant.

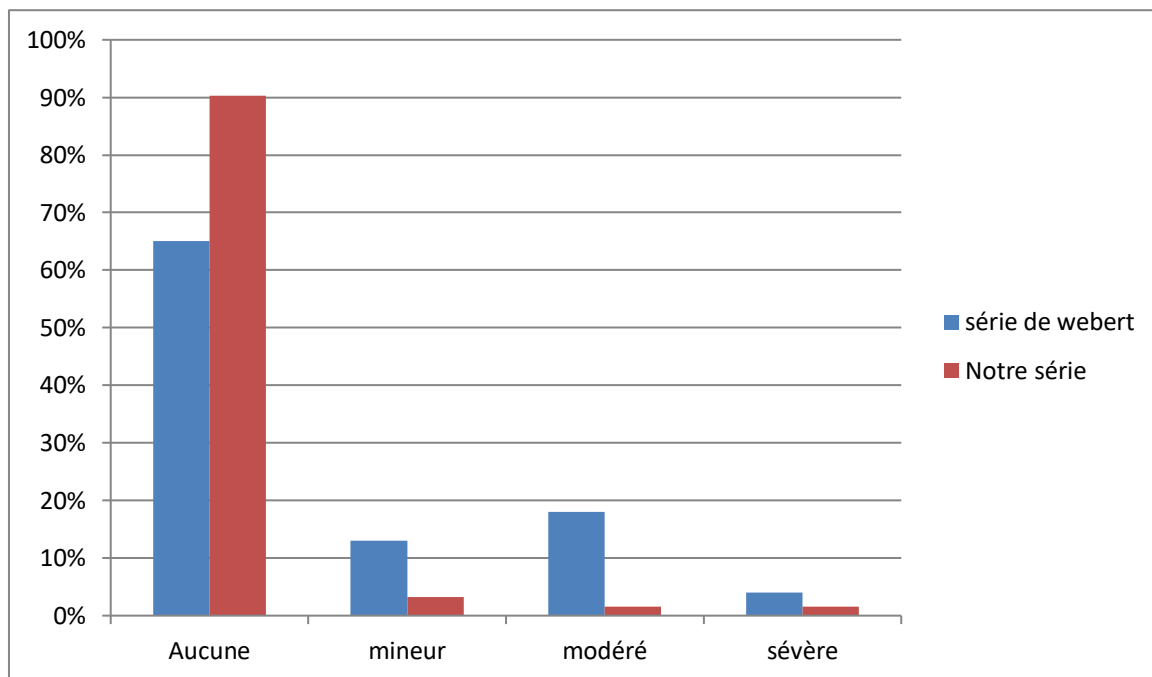
Le mode de découverte fortuit de la thrombopénie dans notre étude est expliqué par la réalisation des bilans au cours de la grossesse : une NFS est systématiquement demandée avant l'accouchement, au 1<sup>er</sup> trimestre, lors d'un bilan

de PE (pré-éclampsie) chez les patientes hypertendues ou bien au moment de l'hospitalisation pour quelque indication obstétricale ou gynécologique.

En ce qui concerne les manifestations hémorragiques, dans une étude rétrospective publiée en 2003 par WEBERT (10) portant sur 119 grossesses, 34.5% des patientes avaient des complications hémorragiques.

Dans notre étude soit 9,67% des patientes avaient des manifestations hémorragiques.

Le diagramme ci-dessous compare la prévalence des signes hémorragiques dans notre étude à une étude faite en 2003 par WEBERT (10).



**Figure 10 : Comparaison de la prévalence des signes hémorragiques :**

### **b. signes de gravité**

Les signes de gravité qu'il faut toujours rechercher et éliminé en premier sont :

- ❖ Purpura rapidement extensif,
- ❖ Existence d'un saignement muqueux : petites bulles hémorragiques dans la bouche (face interne des joues), hémorragies viscérales, intracrâniennes (céphalées), rétinienne (fond d'oeil) sont rares (5%) mais de risque vital,
- ❖ Comorbidités associées : lésions viscérales pré existantes, pathologies associées (myélodysplasies, insuffisance rénale), traitements médicamenteux (anticoagulants, antiagrégants, AINS, aspirine).

### **c. Anamnèse**

Un interrogatoire bien mené est nécessaire, et permet à lui seul une orientation étiologique de différentes étiologies de la thrombopénie. Il doit rechercher :

- ❖ Un antécédents personnel de thrombopénie et sa période de survenue par rapport à la grossesse ou un antécédent familial (de PTI, maladie Von de Willebrand, thrombopénies héréditaires) : pouvant orienter vers • **Une thrombopénie constitutionnelle.**
- ❖ Antécédents familiaux • **thrombopénies héréditaires**
- ❖ Début de la grossesse • **PTI, ou autre causes chroniques de thrombopénie**
- ❖ Fin de la grossesse (après 20 semaines) • **exclure pré-éclampsie, HELLP**
- ❖ Nausées, malaises, douleurs épigastriques suggèrent • **HELLP syndrome ou une stéatose hépatique aigue gravidique**
- ❖ un syndrome anémique associé • **une atteinte des autre lignée**
- ❖ photosensibilité, éruptions cutanées • **maladie auto-immune**

- ❖ arthralgies voire arthrites • **lupus**
- ❖ antécédents thrombotiques veineux, artériels ou antécédents obstétricaux (FC • **syndrome des antiphospholipides**).
- ❖ Notion de prise médicamenteuse (héparines), ou traitements d'introduction récente • **cause médicamenteuse**
- ❖ une altération de l'état général • **hémopathie ou étiologie tumorale**.
- ❖ Splénomégalie • **contexte infectieux ou autoimmun**
- ❖ État post- chirurgical ou notion de transfusion.
- ❖ Antécédent de splénectomie.
- ❖ Antécédents d'hépatopathie • hypersplénisme.
- ❖ recherche de complications hémorragiques éventuelles lors des gestes invasifs ou de chirurgies antérieures, de même que la recherche de numérations-formules sanguines (NFS) antérieures est un élément clé afin de déterminer l'ancienneté et la rapidité d'installation de la thrombopénie.
- ❖ Examen clinique : Tension artérielle (si TAS > 140 et TAD > 90 considérer la prééclampsie et pathologies similaires); examen des muqueuses (pétéchies?), des aires ganglionnaires, évaluation de la taille de la rate et le foie (11).

Dans notre série nous avons constaté une prédominance des pathologies obstétriques avec un taux de 12.85% (4 patientes avec ATCD de diabète gestationnel, 3 patientes ayant un ATCD de pré-éclampsie et une patiente avec ATCD HTA gravidique. 2 patientes avait un ATCD HTA chronique soit 3,2% ; Au second lieu on a retrouvé les pathologies hématologiques (6,48%) avec 2 patientes ayant un antécédent de thrombopénie gravidique et 2 patientes ayant un antécédent de purpura thrombopénie idiopathique.

21% de nos patientes avaient un antécédent avortement.

Dans une étude faite du CHU de Bejaia (2016) (6), 22% des cas avaient un antécédent d'avortement. Ces résultats concordent avec ceux de notre étude.

**Tableau 12 : comparaisons du taux avortement**

|                                          | Prévalence dans la<br>série du CHU de<br>Bejaia (2016) (6) | Prévalence dans<br>notre série |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Patientes avec des ATCD<br>d'avortements | 22%                                                        | 21%                            |
| Patientes sans ATCD<br>D'avortements     | 78%                                                        | 79%                            |

## **2.2. Biologique**

### **a. La NFS, numération de la formule sanguine**

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

Une thrombopénie est confirmée devant un taux de plaquettes :  $< 150 \text{ G/L}$  (normes :  $150 - 400 \text{ G/L}$ ). Elle peut être d'intensité variable, isolée ou associée à une anomalie des autres lignées : anémie, leucopénie, hyperleucocytose.

Le taux d'Hb permet d'apprécier le retentissement du syndrome hémorragique.

**La gravité de la thrombopénie dépend du taux de plaquettes à la NFS :**

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

conduite à tenir.

- Thrombopénie < 50 G/L.
  - hémorragique spontané.
  - Eviter les injections intramusculaires, la chirurgie non indispensable, les biopsies (nécessitent des précautions particulières), les sports traumatisants.
- Thrombopénie < 20 G/L.
  - une hospitalisation est nécessaire avec ou sans syndrome hémorragique
  - Contre-indication en plus à la chirurgie, aux ponctions lombaire, pleurale, péricardique.

Dans le tableau ci-dessous, nous avons comparé la profondeur de la thrombopénie dans l'étude de BOEHLEN, du CHU de Bejaia, l'étude de RAWAND par rapport à notre étude.

**Tableau 13 : tableau comparatif de la profondeur de la thrombopénie**

| Type de série                | Taux de plaquettes |            |             |
|------------------------------|--------------------|------------|-------------|
|                              | <50 G/L            | 50-100 G/L | 116-149 G/L |
| BOEHLEN (3)                  | 1%                 | 20%        | 79%         |
| RAWAND (2006) (4)            | 0%                 | 12%        | 88%         |
| Etude du CHU Bejaia(2016)(6) | 2%                 | 11%        | 87%         |
| Notre série                  | 25,8% %            | 74,2%      | 0%          |

Ce tableau montre la sévérité de la thrombopénie de nos patientes par rapport aux autres études.

### **b. Le frottis sanguin**

Le frottis sanguin est indiqué devant toute thrombopénie constatée par la numération. Il permet d'éliminer une fausse thrombopénie due à une agrégation plaquettaire.

Le frottis sanguin est réalisé sur l'examen microscopique après étalement d'une goutte de sang sur lame puis coloration au MGG.

Il permet :

- Une étude de la morphologie plaquettaire : Taille, coloration, dégranulation orientant vers une thrombopathie (BSS, Mey-Hegglin, plaquettes grises...).
- De rechercher une anomalie des érythrocytes : les schizocytes orientant vers une microangiopathie thrombotique.
- De Rechercher une anomalie des leucocytes : blastes circulantes, signes de dysgranulopoïèse.

### **c. Autres bilans :(11)**

- ❖ **Urinalyse** : si protéinurie (>300 mg/24h) considérer les pathologies liées à la pré-éclampsie (50% sont liées à une thrombopénie)
- ❖ **Bilan de coagulation** : D Dimers, fibrinogène, TCA, APTT (exclure CIVD et maladie de van Willebrand type 2)
- ❖ **Les tests hépatiques** (cytolyse suggère un syndrome de HELLP, bilirubine et LDH élevé (>1000) avec haptoglobine basse suggèrent TTP/HUS/HELLP)
- ❖ Si **fonction rénale** diminuée : TTP/HUS
- ❖ **FAN, anticorps anti phospholipides**
- ❖ **Sérologie virale** (HIV, hépatite B et C, Parvovirus B19) recherche malaria...
- ❖ Des examens moins fréquents qui peuvent s'avérer utiles et en cas

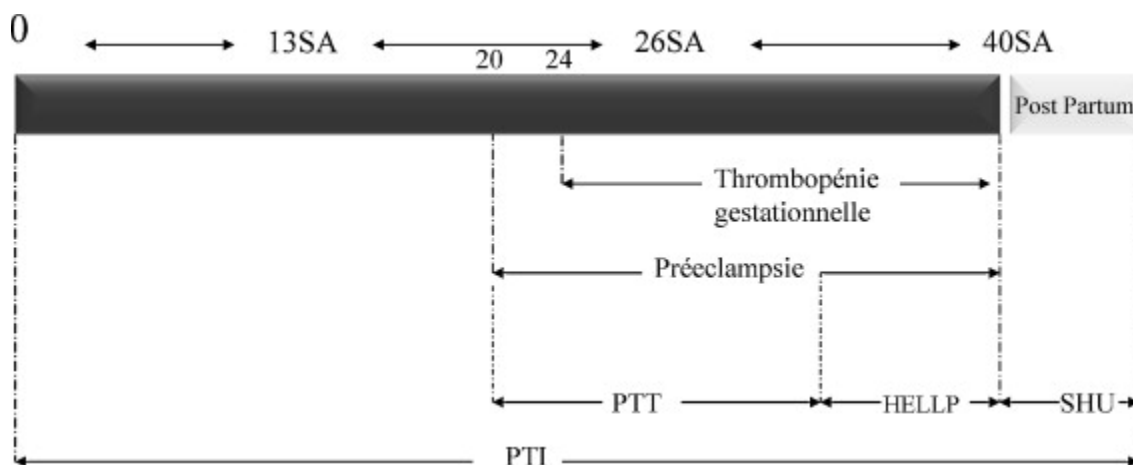
d'autres anomalies trouvées : biopsie de moelle, radio thorax, écho foie/ rate/ pancréas (mmm)

### 3. Etiopathogénie :

Les étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse sont multiples,

Elles sont principalement réparties en deux catégories : les thrombopénies spécifiques et non spécifiques de la grossesse. Leur survenue dépend du terme de grossesse.

Quatre groupes de diagnostics sont à évoquer étant donné leurs fréquence : la thrombopénie gestationnelle, les syndromes obstétricaux (Prééclampsie, HELLP syndrome, SHAG (stéatose hépatique aigue gravidique)), le PTI et les microangiopathies thrombotiques. D'autres étiologies plus rares peuvent être à l'origine de la thrombopénie, nécessitant des examens plus approfondis.



**Figure 11 : Les étiologies des thrombopénies au cours de la grossesse en fonction de l'âge gestationnel (12).**

Dans notre étude, La pré-éclampsie étaient l'étiologie la plus fréquente avec un taux de 67,74%, suivie, en second lieu, par la thrombopénie gestationnelle avec un taux de 22.5% et 8,06% de cas de PTI. 1 patiente suivie pour hypertension portal sur foie de cirrhose a été admise pour accouchement programmé à 37SA avec une thrombopénie sévère à 37000.

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

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

**Tableau 14: Comparaison des étiologies de la thrombopénie avec les autres séries**

| Etude                                        | Etiologies |                           |       |
|----------------------------------------------|------------|---------------------------|-------|
|                                              | TG         | Syndromes<br>Obstétricaux | PTI   |
| KOUHEN (9)(2008)                             | 69,8%      | 16,2%                     | 14%   |
| RAWAND (4)(2009)<br>Iraq                     | 73,8%      | 23%                       | 4%    |
| Etude du CHU Bejaia (6)<br>(2016)<br>Algérie | 84%        | 12%                       | 0%    |
| McCrae (2010) (2)                            | 74%        | 20%                       | 5%    |
| Notre série                                  | 22.5%      | 67,74%,                   | 8,06% |

### 3.1. Thrombopénies spécifiques de la grossesse

#### a. Thrombopénie gestationnelle

Thrombopénie gestationnelle est la principale cause de thrombocytopénie pendant la grossesse. Elle survient jusqu'à 5% à 8% des femmes enceintes et représente plus de 70% des thrombocytopénies maternelles(2).

– **Mécanisme :**

- ❖ Le volume plasmatique augmente du début de la grossesse jusqu'à 28SA puis il se stabilise. Cette augmentation est proportionnelle au nombre et au poids du ou des fœtus. Elle est d'environ 30 à 40% soit 1000 ml au troisième trimestre.
- ❖ L'augmentation du volume plasmatique est responsable d'une hémodilution gravidique entraînant une thrombopénie relative.
- ❖ La pathogenèse de GT n'est pas bien comprise. Cela peut se produire à la suite d'une accélération augmentation de la destruction des plaquettes qui se produit pendant la grossesse ou en raison de la durée de vie réduite des plaquettes pendant la grossesse(2).

La thrombopénie peut également liée à une consommation des plaquettes au niveau du placenta. On ne retrouve par ailleurs pas de thrombopathie associée.

– **Diagnostic :**

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

Il ne peut être évoqué qu'en présence des critères suivants (14, 13) :

- Thrombopénie survenue après 20SA (2ème, 3ème trimestre)
- Thrombopénie généralement léger à modérée, restant en général supérieure à  $70 \times 10^9 / L$ , et dans environ les deux tiers des cas entre 130 à  $150 \times 10^9 / L$ .

- Patientes asymptomatiques, sans signes de saignement.
- Aucun antécédent de thrombocytopénie en dehors de la grossesse.
- Risque extrêmement faible de thrombocytopénie fœtale.
- La numération plaquettaire revient généralement à la normale en 2 à 12 semaines après l'accouchement.
- Risque de récurrence à chaque grossesse(11).

→ **Le diagnostic de confirmation de la thrombopénie gestationnelle se fait de façon rétrospective par le contrôle de la numération plaquettaire à distance de l'accouchement afin d'objectiver la normalisation du taux des plaquettes.**

– **Risque hémorragique :**

La thrombopénie gestationnelle est bénigne et ne comporte aucun risque hémorragique ni pour la mère, ni pour le fœtus.

Une attention particulière est nécessaire pour ces femmes pour l'évaluation du nombre de plaquettes à terme, et dans le suivi en post-partum(13).

**b. Prééclampsie :**

- La prééclampsie est une cause fréquente de thrombocytopénie pendant le troisième trimestre de la grossesse et causerait jusqu'à 21% des thrombopénies maternels(13,15).
- Une thrombopénie modérée peut être l'une des premières manifestations de prééclampsie, précédant souvent d'autres troubles biologiques.
- la thrombopénie est une manifestation importante du syndrome HELLP, et peut être sévère, avec un nombre de plaquettes inférieur à  $50 \times 10^9$  et le patient peut développer une CIVD(13).
- **Mécanisme :**
  - Au cours de la prééclampsie, il existe un défaut d'implantation trophoblastique. L'invasion des artères déciduales par les cellules trophoblastiques extra-villeuses diminue de 56% et l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18% (16).
  - En conséquence, le remodelage des artères maternelles se trouve altéré, la tunique musculaire lisse artérielle n'est pas remaniée et les cellules endothéliales maternelles ne sont pas remplacées par les cytotrophoblastes. Ainsi, les artères utérines gardent leurs petits calibres et restent sensible aux agents vasoactifs aboutissant à une ischémie placentaire.
  - L'ischémie placentaire est responsable d'une micro-angiopathie gravidique disséminée par la production et la libération dans la circulation générale de radicaux libres, sFlt1 et de microvillosités syncytiales ainsi qu'une activation des PNN qui vont se fixer sur l'endothélium vasculaire.

- Il en résulte une vasoconstriction systémique qui va, d'une part, aggraver l'ischémie placentaire, et d'autre part être responsable d'une activation inadaptée des processus de coagulation.
- Le mécanisme de la thrombopénie est mixte. Elle peut être due à une consommation des PLQ et/ou leur destruction dans un processus thrombotique.
- Un déficit en prostacycline est responsable d'une agrégation plaquettaire et d'un excès en thromboxane A<sub>2</sub> à l'origine d'une destruction plaquettaire.
- Dans le HELLP syndrome, l'activation des cellules endothéliales entraîne une libération des multimères de Von Willebrand (VW) qui interagissent avec les plaquettes entraînant une thrombopénie.
- La thrombopénie apparaît précocement et précède les autres signes cliniques, elle est en règle corrélée à l'activation de la coagulation plasmatique (17).

- **Diagnostic :**
  - La pré-éclampsie (PE) est l'association à partir de 20 SA d'une HTA > 140/90 à 2 reprises et d'une protéinurie > 0,3 g/24 heures (18).
  - PE sévère : PE avec au moins l'un des critères suivants :(18)
    - HTA sévère (PAS > 160 mmHg et/ou PAD > 110 mmHg) ;
    - atteinte rénale avec : oligurie (< 500 mL/24 h) ou créatinine > 135 µmol/L, ou protéinurie > 5 g/24 h ;
    - OAP ;
    - barre épigastrique persistante, nausées, vomissements ;
    - HELLP syndrome : hémolyse ; ASAT > 3 fois les normes ; thrombopénie < 100 G.L-1
    - éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéotendineux vifs voire polycinétiques, céphalées violentes, phosphènes, acouphènes) ;
    - hématome rétro placentaire (HRP) ou retentissement fœtal (retard de croissance intra-utérin RCIU).
  - PE précoce : survenant avant 32 SA.
  - Le diagnostic de hellp syndrome est confirmé par l'association des paramètres biologiques suivants :
    - **La thrombopénie** : d'apparition plus ou moins rapide ;
    - **La cytolyse** : élévation de l'activité sérique de l'ASAT qui est en règle modérée ;
    - **L'hémolyse** : baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite, élévation de la bilirubine et des LDH, diminution de l'haptoglobine et la présence d'une hémoglobinurie.

– **Risque hémorragique :**

- ❖ La surveillance du taux de PLQ doit être rapprochée. En effet la cinétique de la thrombopénie est un élément primordial pour l'évaluation du risque hémorragique. Le risque hémorragique en per et post-partum est significativement augmenté lorsque le taux de PLQ < 50 G/L .

En cas de pré-éclampsie sévère, le taux de PLQ peut chuter brutalement et profondément en moins de 24 heures entraînant une thrombopénie sévère < 20 G/L. Cette décroissance peut survenir en pré- ou en post-partum immédiat.

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

- ❖ 50% des patientes pré-éclamptiques sévères thrombopéniques présentent un allongement du temps de saignement et une baisse de l'amplitude maximale du thromboélastogramme, le seuil d'apparition de ces anomalies est décrit pour un taux de PLQ < 75 G/L (19).
- ❖ L'anesthésie-analgésie locorégionale peut être réalisée si la thrombopénie est stable lors du bilan de contrôle moins de 12 heures avant l'accouchement. Selon certains auteurs (20), le taux de plaquettes doit être alors supérieur à 75 G/L, ou supérieur à 100 G/L selon d'autres (21) avec une marge de sécurité. En cas de décroissance rapide de la cinétique plaquettaire ou d'association à une consommation des facteurs de coagulation et du fibrinogène, l'indication de l'anesthésie-analgésie locorégionale doit être discutée en fonction du risque hémorragique

**c. Stéatose hépatique aigue gravidique :**

- La stéatose hépatique aigue gravidique est une pathologie rare et grave avec une incidence approximative de 1/7000 à 1/20 000 accouchements(22).
- Elle survient habituellement chez la primipare au troisième trimestre de la grossesse.
- Le risque est la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire liée à une accumulation de lipides dans les hépatocytes pouvant être fatale pour la mère et l'enfant (13).
- Son pronostic s'est nettement amélioré au cours de ces dernières années grâce à l'interruption précoce de la grossesse (13).

– **Mécanisme :**

Le mécanisme physiopathologique de la SHAG n'est pas encore connu.

Il semblerait qu'elle soit liée à un déficit héréditaire de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras siégeant au niveau de la LCHAD (long chain 3-hydroxyacyl CoA deshydrogenase) (23).

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

De nombreuses patientes présentent une CIVD associée à la SHAG liée à un déficit acquis en antithrombine, avec thrombopénie et baisse des autres facteurs de la coagulation (2).

– Diagnostic :

❖ Cliniquement :

La SHAG survient généralement au cours du **troisième trimestre**.

Elle peut survenir chez des patientes ayant eu des grossesses de déroulement normal.

La patiente présente initialement un tableau digestif fait de nausées ou de vomissements et une douleur abdominale siégeant au niveau épigastrique, associée à un syndrome polyuro-polydipsique et un ictère (13).

Les manifestations de la pré-éclampsie peuvent être mises en évidence du fait de l'association fréquente avec la SHAG. En cas d'absence de prise en charge l'évolution se fait vers une insuffisance hépatocytaire pouvant aller jusqu'à l'encéphalopathie (24).

❖ Sur le plan biologique,

La NFS montre une baisse du taux plaquettaire; une étude récente a montré que 47% des les patients avec AFLP avaient un nombre de plaquettes inférieur à 100 109 / L(25).

**Autres bilans biologiques montrent :**

- une prolongation du temps de prothrombine
- une diminution du taux de fibrinogène et d'antithrombine
- des niveaux élevés de bilirubine,
- une élévation du taux des globules blancs
- une hypoglycémie.

❖ **L'imagerie**

Elle peut être utile au diagnostic.

L'échographie peut mettre en évidence un foie hyperéchogène en rapport avec la stéatose .

La tomodensitométrie objective un foie de densité inférieure à celle de la rate (26).

❖ **L'histologique**

La confirmation du diagnostic repose sur l'examen histologique.

La ponction-biopsique du foie n'est pas systématique et son indication reste limitée aux tableaux atypiques.

Il s'agit d'un examen invasif et peut comporter des risques pour la malade en raison de la présence d'anomalies de l'hémostase.

Lorsqu'une PBH est réalisée, l'étude histologique met en évidence la présence d'une stéatose microvacuolaire laissant le noyau en place au centre de l'hépatocyte (27).

– **Risque hémorragique :**

Au cours de la SHAG, la thrombopénie associée aux troubles de la coagulation expose au risque d'hémorragies.

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

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

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

Le récent groupe de consensus international définit le PTI comme un nombre de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9 / L$  en l'absence de toute autre cause de thrombocytopénie (13,28).

##### **– Epidémiologie :**

- Le PTI survient dans 1 sur 1000 à 1 sur 10000 grossesses, et est responsable de 3% de tous thrombocytopénie à l'accouchement (29,30).

Bien qu'il s'agisse d'une entité rare pendant la grossesse, l'ITP est la cause la plus fréquente de dysfonctionnement plaquettaire avant 20 SA(29).

- Environ deux tiers des patientes atteintes de PTI pendant la grossesse ont une maladie préexistante, alors que un tiers sont diagnostiqués pendant la grossesse(30).

##### **– Mécanisme :**

- Le PTI est un processus auto-immun dans lequel il y a une production de plaquettes altérée et une augmentation destruction des plaquettes(13).
- Elle due à la présence d'un auto-Ac (IgG) fixant un ou plusieurs Ag plaquettaires, causant la destruction prématurée des plaquettes dans le système réticulo-endothélial, particulièrement dans la rate.

Il s'y associe un défaut de production médullaire des plaquettes par fixation des auto-Ac aux mégacaryocytes (11).

– **Diagnostic :**

- La PTI se présentant pour la première fois pendant la grossesse peut représenter un défi diagnostique. C'est un diagnostic d'exclusion, et des tests diagnostiques spécifiques sont utilisés pour exclure d'autres causes de thrombocytopénie.
- Elle peut se manifester à tout moment de la grossesse.
- Le médecin doit:
  - Effectuer interrogatoire un examen physique complet et
  - Demander une numération globulaire complète avec numération des réticulocytes, un frottis sanguin
  - Dépister une affection par VIH, virus de l'hépatite C (VHC) et *Helicobacter pylori*
- Les diagnostics différentielles particulières chez la femme enceinte concernent le HELLPsyndrome, la prééclampsie, la stéatose hépatique aiguë de la grossesse, les hémorragies obstétricales, le syndrome des anticorps antiphospholipides, carence en folates et GT.
- Examen de la moelle osseuse n'est pas nécessaire pendant la grossesse et la mesure des immunoglobulines antiplaquettaires n'a aucune valeur dans le diagnostic de PTI pendant la grossesse, car certains croisements peuvent être vus avec GT(29).

Il peut être impossible de distinguer GT de ITP pendant la grossesse, parce que la résolution post-partum peut être le seul facteur distinctif entre les deux entités.

- Par ailleurs, la PTI peut être considérée comme « primaire » mais peut également être dite « secondaire » à une autre pathologie, hématologique (LLC, lymphome, syndrome myélodysplasique, déficit immunitaire), virale

(VIH, VHC) ou auto-immune (LES) (31). La démarche diagnostique initiale va donc également s'efforcer de rechercher une cause secondaire de la PTI.

- La Haute autorité de santé en collaboration avec le Centre National de Référence des Cytopénies auto immunes (Hôpital Henri Mondor, Créteil) a publié en 2009 un Protocole National de Diagnostic et de Soins permettant de guider le praticien dans la démarche diagnostique et thérapeutique. Il est donc conseillé d'effectuer un bilan minimum initial permettant d'éliminer une autre cause de thrombopénie et de rechercher une cause secondaire (32).

**Tableau 15 : Examens recommandés devant une suspicion de TI(33)**

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

– Risque hémorragique :

*Présentation maternelle*

- Chez l'adulte, le début du PTI est généralement insidieux, sans facteur déclenchant identifiable.
- De nombreuses personnes sont asymptomatiques et ne sont diagnostiquées que fortuitement des examens systématiques de routine, comme fait pendant les bilans de grossesse.
- Si des symptômes sont présents, ils peuvent aller d'ecchymoses minimales à des saignements graves provenant de plusieurs sites, y compris la muqueuse, voies respiratoires et hémorragie intracrânienne.
- Les saignements spontanés ne sont généralement pas présents sauf si le nombre de plaquettes tombe en dessous de  $20 \times 10^9 / L$ (13).
- On pense que le PTI n'est pas affecté par la grossesse; cependant, la grossesse, en particulier l'accouchement et le post-partum, peut être affectée par une thrombocytopénie, la principale préoccupation étant hémorragie incontrôlée(13).

L'étude menée par Weber portant sur 119 grossesses chez des femmes atteintes de PTI montre qu'il n'y a eu aucune complication hémorragique sévère au post-partum. L'analgésie-anesthésie locorégionale a été réalisée chez 42 de ces femmes, dont une avec une thrombopénie  $<50 \text{ G/L}$  et six avec un taux de plaquettes compris entre 50 et  $70 \text{ G/L}$ . Aucun hématome intrarachidien n'a été recensé ni d'autres complications hémorragiques liées à la mise en place d'un cathéter péridural (10).

Dans notre étude deux patientes ayant PTI ont présenté des manifestations hémorragiques à type de taches purpuriques chez une patiente et d'hémorragie des

muqueuse faite d'épistaxis et de gingivorragies chez la deuxième patiente.

### *Présentation néonatale*

- Les anticorps antiplaquettaires IgG maternels peuvent traverser le placenta, et des études indiquent que 12% à 15% des nourrissons nés de ces mères développent une thrombocytopénie grave. (13,34)
- Une thrombocytopénie néonatale grave peut se manifester par des pétéchies, des ecchymoses, des mélénas, et en de rares occasions hémorragie intracrânienne.
- Hémorragie sévère causée par la thrombocytopénie néonatale est un événement rare et n'a pas été associée au mode de livraison; par conséquent, l'accouchement par césarienne chez les femmes atteintes de PTI devrait être réservé aux indications obstétricales(13,34).
- Les manoeuvres fœtales invasives pouvant provoquer des saignements comme la ventouse, forceps doivent être évité en raison du risque de saignement.
- Les Caractéristiques maternelles (la numération plaquettaire maternelle, la présence d'anticorps antiplaquettaires, les antécédents de thrombocytopénie auto-immune,et la corticothérapie) ne se sont pas des élément prédictives de la sévérité de la thrombocytopénie néonatale (34)

### **b. Les microangiopathies thrombotiques :**

Les microangiopathies thrombotiques regroupent deux entités qui sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Elles associent une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie sévère et une défaillance viscérale de sévérité variable. Leurs incidence est de l'ordre de 1 cas pour 25000 grossesses(35).

La majorité des cas de microangiopathies thrombotiques au cours de la grossesse sont des PTT, il apparaît généralement au deuxième trimestre, vers la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée .

Le SHU reste exceptionnel et survient habituellement dans le post-partum.

- **Mécanisme**

La physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique est différente de celle du syndrome hémolytique et urémique(35).

Le PTT est liée à un déficit enzymatique en ADAMTS-13. L'ADAMTS-13 est une métalloprotéase responsable du clivage des multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand.

Le facteur Willebrand est une glycoprotéine indispensable à l'adhésion des plaquettes au niveau du sous-endothélium et à leur agrégation en cas de survenue d'une brèche vasculaire. Les multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand ont la plus forte capacité d'adhésion aux plaquettes et à l'endothélium.

Ce déficit peut être constitutionnel en rapport avec une mutation du gène qui code pour l'enzyme ADAMTS-13 situé sur le chromosome 9, ou lié à la présence d'anticorps anti-ADAMTS-13(37). On note la présence d'un déficit sévère en ADAMTS-13 chez 90% des patients présentant un PTT(38), qui conduit à une accumulation des multimères de haut poids moléculaire et entraîne, dans la microcirculation, une agrégation plaquettaire. Il y aura alors formation de microthrombi à l'origine d'une consommation des plaquettes, de l'hémolyse mécanique et des phénomènes ischémiques.

Le SHU dans sa forme post-infectieuse typique peut survenir au cours de la grossesse, il est lié à la présence de toxines secrétées par l'agent infectieux

responsable de lésions siégeant au niveau de l'endothélium. Elle conduit à une agrégation plaquettaire et à l'apparition de dépôt de fibrine. Cependant, des formes atypiques de SHU peuvent se rencontrer pendant ou après la grossesse (post-partum)(39). Le mécanisme physiopathologique est lié à un déficit en protéines inhibitrices de la voie alterne du complément. Le déficit peut être constitutionnel par mutation de différents gènes codants pour les facteurs qui régulent l'activité de la C3-convertase (facteur I, protéine H et protéine MCP-1), ou acquis par présence d'anticorps dirigés contre ces mêmes facteurs notamment les Ac anti-protéine H (36). L'activité de l'ADAMTS-13 est en général normale ou modérément abaissée contrairement au PTT.

- **Diagnostic :**

Le diagnostic est basé sur la présentation des antécédents de symptômes, l'examen physique et hémogramme complet avec frottis périphérique(40).

Les tests ADAMTS13 sont utilisés pour confirmation du diagnostic et surveiller les rechutes possibles tous les 3 à 4 mois (discuté plus tard).

- **Les symptômes cliniques**

- Le TTP a été classiquement associé à la pentade de :

- (1) thrombocytopénie
- (2) Anémie hémolytique microangiopathique (MAHA),
- (3) Dysfonction rénale,
- (4) Troubles neurologique
- (5) Fièvre.

Il a toutefois été noté que la dysfonction rénale et la fièvre sont souvent absentes, et des troubles neurologiques ne sont pas observés chez 35% des patients.

- Par conséquent, les critères diagnostiques révisés indiquent la présence de **thrombocytopénie**, et **l'anémie microangiopathique** seule devrait éveiller les soupçons de TTP(41).
- Symptômes cliniques des TTP sont variables car ils sont représentatifs des thromboses multiorganiques :
  - Thrombocytopénie peut être asymptomatique
  - Les symptômes neurologiques sont variables et varient du mal de tête au coma et sont souvent transitoires.
  - La dysfonction rénale peut se manifester comme protéinurie ou micro-hématurie.
  - Les patients peuvent présenter des douleurs thoraciques ou des douleurs abdominales sévères suggérant une atteinte cardiaque et gastro-intestinale.
  - En outre, de nombreux patients présentent des symptômes non spécifiques, tels que la fatigue des arthralgies et des myalgies et ictère.
- Le tableau du syndrome hémolytique et urémique est semblable à celui du PTT, cependant l'atteinte de la fonction rénale est plus marquée et 90% des cas surviennent en post-partum, en moyenne 4 semaines après l'accouchement (14).
- **Paraclinique**
  - Une numération globulaire complète trouve une thrombocytopénie et une anémie.

La médiane du nombre de plaquettes à la présentation est de 10 à 30 10<sup>9</sup> / L,

et les taux d'hémoglobine médians sont 8 à 10 g / dL (40).

- Sur le frottis périphérique, des schistocytes sont vus et représentent une destruction des cellules.
- L'haptoglobine doit être faible et le nombre de réticulocytes et la lactate déshydrogénase devrait être élevé.
- Le profil de coagulation (temps de prothrombine, thromboplastine partiel le temps, et le fibrinogène) est généralement normal, ce qui peut être utile pour distinguer d'autres microangiopathies.
- Une troponine T élevée a été observée dans 50% des cas de TTP idiopathique aigu, ce qui est alarmant car l'occlusion de l'artère coronaire peut entraîner la mort subite (42).

- **Test ADAMTS13**

- Le traitement doit être commencé dès qu'un patient présente un MAHA et une thrombocytopénie (de préférence dans un délai de 4 à 8 heures) (40).

Le traitement ne doit pas être retardé avant les résultats du test ADAMTS13

- Néanmoins, avant de commencer le traitement, un prélèvement pour mesurer l'activité ADAMTS13 doit être réalisé ;
- si elle est inférieure à 5% le diagnostic de TTP est établi (43).

L'activité d'ADAMTS13 a été rapportée comme diminuée pendant la grossesse normale, mais pas moins de 5% (44)..

**Le pronostic du purpura thrombotique et thrombocytopénique et du syndrome hémolytique et urémique n'est pas amélioré par l'extraction fœtale contrairement à la prééclampsie et au HELLP syndrome.**

- **Risque hémorragique :**

Les microangiopathie thrombotique ont un pronostic sombre et le taux de mortalité avoisine les 20% (1, 35).

Les manifestations hémorragiques sont liées à la thrombopénie qui est souvent sévère (36)..

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

**c. La maladie de WILLEBRAND type 2B :**

La maladie de WILLEBRAND type 2B est une variante de la maladie de Willebrand(MW), elle est caractérisée par une affinité excessive du facteur de Willebrand pour le complexe glycoprotéique GP Ib/IX. Elle se traduit par une maladie hémorragique (32,45).

- **Mécanisme :**

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

- **Diagnostic :**

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

- **Risque hémorragique :**

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

d. Anomalies Hématologiques Associées aux Cirrhoses et aux Cancers du Foie

- Des anomalies du foie et des modifications de ses fonctions dues à un processus pathologique, pourraient entraîner une modification hématologiques tant au niveau central que périphérique(46).
- Essentiellement central avec une anémie sidéroblastique, une thrombopénie et une neutropénie ou une polynucléose neutrophile en cas d'affection bactérienne et parfois périphérique : anémies hémolytiques (47).
- Certaines études ont pu recenser des cytopénies (anémies, neutropénie et thrombopénie) lors des maladies du foie telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (48).
- La bonne réalisation de l'hémogramme avec lecture du frottis de manière systématique et son interprétation adéquate, couplée à la bonne indication clinique peuvent permettre une meilleure prise en charge et même précoce des complications hématologiques (anémie, thrombopénie profonde) liées à l'insuffisance hépatocellulaire au cours des cirrhoses et/ou des carcinomes hépatocellulaire. Il est important de suivre l'évolution hématologique par les paramètres de l'hémogramme des patients atteints de cirrhose post-hépatique car beaucoup d'hépatites virales peuvent se compliquer d'aplasie médullaire(46).
- Une étude hospitalière transversale de type cas-témoin à Yaoundé a été réalisée dont l'objectif est d'identifier les anomalies hématologiques à travers un hémogramme, pouvant exister chez des personnes souffrant

d'une cirrhose et/ou d'un cancer du foie. Sur 100 participants avec 33 cas (28 cirrhoses et 5 carcinomes hépatocellulaires) et 67 témoins, la prévalence des anomalies chez les cas et les témoins était respectivement de : anémie 96,96% contre 25,37%; thrombopénie 66,66% contre 4,47%, neutropénie 18,18% contre 50,74%. La cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire post-hépatite virale B était l'étiologie la plus fréquente avec 70% des cas.

e. Causes rares de thrombopénies non spécifiques à la grossesse :

- Syndrome des anticorps anti-phospholipides :

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides est une thrombophilie acquise qui s'accompagne parfois de thrombopénie. Son incidence est d'environ 4% . Il est défini par l'association de manifestations thrombotiques et/ou obstétricales, auxquelles s'ajoute la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant circulant(antiprothrombinase), anticorps anti-2 glycoprotéine GP1 (2GP1) (49).

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

Le pronostic obstétrical est actuellement amélioré par l'utilisation de l'aspirine à dose anti agrégante associée aux HBPM.

Les manifestations hémorragiques sont rares, mais peuvent révéler la maladie si un déficit en prothrombine est associé à la thrombopénie (50).

L'analgésie-anesthésie locorégionale peut être réalisée chez ces patientes,

cependant il faudrait arrêter le traitement anti-thrombotique préalablement (51).

### – Thrombopénies médicamenteuses :

Les molécules susceptibles d'entraîner une thrombopénie sont nombreuses. Le mécanisme de cette thrombopénie est immunologique. Les médicaments que l'on retrouve fréquemment sont : (52)

- les anti-arythmiques(digoxine,quinine, quinidine),
- les antiépileptiques
- les sulfamides
- la rifampicine.
- L'utilisation de l'héparine.

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

La thrombopénie de type II est de survenue brutale et profonde. Le mécanisme est auto-immun et des anticorps anti complexe (facteur 4 plaquettaire-héparine) peuvent être parfois retrouvés. Elle se manifeste principalement par des thromboses veineuses/artérielles voir une défaillance multiviscérale dans les cas extrêmes. L'avènement des héparines de bas poids moléculaire a permis de réduire son incidence (51).

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

### – Thrombocytopénie associée à des infections virales

- Les infections chroniques par le VIH et le VHC sont des causes fréquentes de thrombocytopénie chronique (13)

Environ 10% à 30% des patients infectés par le VIH ou le VHC peuvent développer une thrombocytopénie et elle est plus répandue chez les patientes à un stade évolué de la maladie (13).

- L'infection par le VIH peut aussi être associée à une thrombopénie.

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

- C'est pour cette raison pour laquelle les patients atteints de thrombocytopénie doivent être dépistés pour ces virus surtout si des facteurs de risque sont présents.

### – Thrombopénies congénitales :

Peu de cas de grossesses chez des patientes porteuses de thrombopénies constitutionnelles ont été rapportés dans la littérature. La thrombopénie peut être liée à une anomalie de la morphologie ou de la fonction des plaquettes. Le syndrome de May-Hegglin est une pathologie hématologique rare liée à la mutation du gène MYH9(53). Elle se manifeste par une thrombopénie, cependant la fonction plaquettaire reste conservée. 7 cas de grossesses chez 3 sœurs atteintes de la maladie de May-Hegglin ont été rapportés. Le taux de plaquettes variait entre 14 et 100 G/L. Elles ont toutes les trois bénéficié d'une analgésie-anesthésie locorégionale. Sur les 7 accouchements, 5 étaient par voie basse et 2 par voie haute. Aucune complication hémorragique n'a été rapportée et aucun produit sanguin n'a été transfusé (54).

### – Thrombopénie centrales :

La thrombopénie centrale résulte d'une baisse de la production de plaquettes au niveau de la moelle osseuse. Elle peut s'associer à un syndrome carentiel ou accompagner un syndrome myéloprolifératif.

La co-occurrence d'une grossesse et d'une hémopathie maligne est une situation rare, mais non exceptionnelle. En effet, on estime qu'environ 1 grossesse sur 1000 peut se compliquer d'un cancer(55), dont 25% sont représentés par les hémopathies malignes, notamment les lymphomes et les leucémies (56).

La prise en charge est souvent délicate et nécessite une équipe multidisciplinaire. Le risque hémorragique doit être prévenu et l'analgésie-anesthésie locorégionale est habituellement contre-indiquée (51).

**Tableau 16: Tableau récapitulatif des étiologies de la thrombopénie au cours de la grossesse. (57)**

| Diagnostic                                                                                                    | Terme de survenue de la thrombopénie                                                | Signes cliniques                                                                                                                                                                                                                                            | Données biologiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Thrombopénie gestationnelle</b>                                                                            | 3 <sup>ème</sup> trimestre                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de saignement associé</li> <li>- Récurrence gravidique possible pas entre les grossesses</li> </ul>                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie &gt; 75G/L</li> <li>- Bilan de coagulation normal</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Pré-éclampsie / HELLP Syndrome</b>                                                                         | 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre (après 20SA)<br>Post-partum          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension</li> <li>- Barre épigastrique</li> <li>- Céphalées, Phosphène, acouphènes</li> <li>- Reflexes ostéotendineux anormalement vifs</li> <li>- Œdèmes</li> <li>- Signes hémorragiques si sévère</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie très sévère à modérée 20 à 150G/L</li> <li>- Volume plaquettaire augmenté</li> <li>- Hémolyse</li> <li>- Consommation de facteurs de coagulation</li> <li>- Excès de fibrinolyse</li> <li>- Cytolyse hématique</li> <li>- Protéinurie &gt; 0,3 g/24h</li> </ul> |
| <b>Microangiopathie Thrombotique – Purpura Thrombotique Thrombopénique ; Syndrome hémolytique et urémique</b> | le plus souvent au 3 <sup>ème</sup> trimestre<br><br>le plus souvent en post-partum | Signes thrombotiques viscéraux                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie &lt; 50G/L</li> <li>- Anémie hémolytique</li> <li>- Insuffisance rénale rapidement évolutive</li> </ul>                                                                                                                                                         |
| <b>Willebrand type 2B</b>                                                                                     | 1 <sup>er</sup> trimestre (1T)                                                      | Manifestations hémorragiques                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie parfois sévère</li> <li>- Taux de facteur de Willebrand normal ou diminué</li> <li>- Taux de vWFRCo diminué</li> <li>- Allongement du TCA</li> </ul>                                                                                                            |

## **4. Diagnostic différentiel**

### **4.1. Fausses thrombopénies**

#### **❖ Problème de prélèvement**

La 1ère cause à envisager est liée au prélèvement : un prélèvement difficile entraîne une activation des plaquettes et un début de coagulation. Des agrégats plaquettaires de taille variable et en plus ou moins grand nombre se forment, parfois accompagnés de filaments de fibrine (58).

#### **❖ Agglutination des plaquettes liée à l'EDTA**

La pseudo thrombopénie est une agglutination artéfactuelle de plaquettes in vitro, sans aucune signification clinique, de découverte souvent fortuite (58). Elle se produit habituellement dans le tube de prélèvement contenant de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) ou un anticoagulant non-EDTA comme le citrate, l'oxalate et l'héparine (59).

Elle est expliquée par, la fixation in vitro des auto-anticorps de type IgG sur les glycoprotéines GPII/IIIa de plaquettes activées. La seule implication clinique, réside dans sa méconnaissance qui se traduit par un diagnostic erroné, des examens complémentaires inutiles et des traitements inappropriés (60).

La conduite à tenir est de faire un contrôle de la numération plaquettaire sur tube citraté (bleu) en plus du tube EDTA. A noter qu'il peut exister dans moins de 10% des cas, des amas de plaquettes persistant sur tube citrate(58).

#### **❖ Satellitisme des plaquettes autour des neutrophiles**

La cause la moins fréquente est le satellitisme des plaquettes autour des polynucléaires neutrophiles. Il entraîne le plus souvent une thrombopénie modérée et inconstante. Le phénomène est comparable à l'exemple précédent : en présence

d'EDTA, les plaquettes recouvertes d'anticorps anti IIb-IIIa se fixent sur le Fc des Ig de la membrane des neutrophiles donnant un aspect de couronnes de plaquettes collées autour des neutrophiles sur le frottis sanguin. La conduite à tenir est ainsi identique au cas précédent(58).

#### **4.2. Thrombopénies de dilution**

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

### **5. Complications de la thrombopénie**

#### **5.1. Complication selon la profondeur de la thrombopénie :**

##### **❖ Entre 80 et 150 G/l**

- La thrombopénie est qualifiée de modérée et sans thrombopathie associée, il n'y a pas de syndrome hémorragique.
- Risque présent en dessous de 80G/L.

##### **❖ Entre 80 et 50 G/L :**

Hémorragies suite à des manifestations provoquées.

##### **❖ Inférieur à 50 G/l**

La thrombopénie est qualifiée de sévère :

- Entre 20 et 50 G/L : hémorragies spontanées des muqueuses et purpura encas de geste chirurgical
- Plaquettes < 20G/L : hémorragies graves viscérales et cérébrales.

Si un déclenchement est indispensable, la transfusion est nécessaire pour avoir les plaquettes au minimum à 50.000 au moment de l'accouchement, de la délivrance ou de la césarienne et non pas avant le déclenchement, vu la demi-vie courte des plaquettes (61).

## 5.2. Complications selon l'étiologie de la thrombopénie

### a. Complications de la thrombopénie induite par l'héparine (iatrogène)

Les thrombopénies induites par l'héparine résultent du développement d'anticorps IgG spécifiques du facteur 4 plaquettaire.

Plus fréquentes avec les héparines non fractionnées, elles se caractérisent par la survenue sous héparine d'une chute retardée (après le 5e jour de traitement) de la numération plaquettaire (supérieure à 50 % par rapport à une valeur préalable), associée chez une malade sur deux à des complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles.

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

✓ Thromboses veineuses et artérielles

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

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

Des accidents artériels ont été observés dans la plupart des territoires vasculaires : aorte abdominale et/ou branches, artères iliaques, mésentériques, rénales, cérébrales et même coronaires (62).

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

- ✓ Nécrose bilatérale des surrénales :

L'infarctus hémorragique uni ou bilatéral des surrénales doit être suspecté en cas de douleurs abdominales associées à un collapsus par hypovolémie avec hyponatrémie, fuite hydrosodée, effondrement des résistances vasculaires systémiques et mauvaise réponse au traitement adrénérgique. Cette complication est aussi décrite au cours du syndrome malin des antiphospholipides et de la CIVD (63).

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

### **b. Complications de la thrombopénie gestationnelle**

- La thrombopénie gestationnelle est associée une baisse des plaquettes généralement modérée (plaquettes habituellement supérieures à  $75 \times 10^9/L$ )
- Il n'y a donc pas de manifestation hémorragique(64).
- Cette thrombopénie n'est pas transmise à l'enfant qui naît avec un compte de plaquettes normal (64,65).
- Elle disparaîtra en post-partum en quelques semaines mais aura tendance à récidiver lors des grossesses suivantes (64,66).

### c. Complication du PTI maternel

D'après les données publiées dont il faut souligner l'hétérogénéité(68)., une diminution du chiffre de plaquettes en cas de PTI est fréquente, surtout au cours du 3etrimestrede grossesse, la thrombopénie restant le plus souvent modérée (supérieure à 100 G/L). La présence d'une thrombopénie jugée comme sévère (inférieure à 50 G/L) reste une éventualité rare, estimée à 15 % des cas (67,69,70).

- **Les complications hémorragiques** sont généralement contrôlables.

Le risque hémorragique maternel est difficile à apprécier car les études publiées n'ont pas utilisé un score hémorragique homogène.

Dans la série de Webert et al., les hémorragies du post-partum étaient peu fréquentes et n'étaient pas corrélées au degré de thrombopénie (71). Concernant le risque d'hématome lors de l'anesthésie péri-médullaire (péridurale ou rachianesthésie), un consensus existe pour ne proposer l'anesthésie péridurale qu'aux femmes ayant plus de 75 G/L pour les recommandations françaises et 80 G/L pour les recommandations internationales (72,73).

Dans une étude rétrospective canadienne ayant inclus près de 120 grossesses ; plus de 20 % de saignements modérés à sévères a été retrouvé (71).Aucun décès par complication hémorragique ni aucune séquelle fonctionnelle liée à un saignement maternel n'a été observé dans cette étude.

Cela rejoint l'expérience de deux équipes françaises qui ont groupé leurs données, permettant ainsi d'analyser rétrospectivement 118 grossesses survenues chez 82 patientes ayant un PTI primaire préexistant à la grossesse (74,75). Aucune

complication hémorragique majeure n'a été observée ce qui est conforme à l'expérience canadienne (71).

- Ces données rassurantes doivent cependant être interprétées au regard de la **nécessité d'introduire ou de majorer le traitement du PTI pendant la grossesse**. Ceci a été nécessaire dans 31 % des cas dans l'étude canadienne.

- **Grossesse et aggravation de la PTI**

Les facteurs prédictifs d'aggravation du PTI sont mal connus.

Après l'accouchement : la majorité des patientes retourne à leur statut antérieur à la grossesse, une aggravation de la thrombopénie est rarement observé (74).

- **Complications obstétricales :**

Elles ont été beaucoup moins étudiées.

La présence d'un PTI pourrait entraîner un sur-risque :

- de prématurité
- de mort péri-natale
- de diabète gestationnel
- d'hypertension artérielle (HTA) gravidique, voire de pré-éclampsie (69,75).

Il est cependant impossible de distinguer l'imputabilité de la maladie auto-immune et celle des traitements utilisés comme les corticostéroïdes.

Fujimura et al. ont ainsi évalué la fréquence globale des complications obstétricales à 27 %, au premier rang desquelles : la prématurité dans 13 % des cas, avec un taux plus élevé que l'incidence observée dans la population japonaise (comprise entre 5 à 10 %) et la pré-éclampsie dans 8 % des cas [4]. Le risque de

complications obstétricales était plus élevé parmi les patientes ayant des plaquettes inférieures à 50 G/L.

Une étude rétrospective cas-témoin sur 10 ans comparant 104 grossesses chez des patientes ayant un PTI à plus de 180 000 grossesses chez des patientes indemnes de PTI a retrouvé en analyse multivariée que le PTI était un facteur de risque indépendant de prématurité avant 34 semaines d'aménorrhée (SA), de mort périnatale, d'HTA gravidique et de diabète gestationnel avec des odds-ratios compris entre 1,8 et 3 (76)..

Dans notre étude, toutes nos patientes suivies pour PTI ont accouché à terme et aucune patiente n'a présenté une complication à type de diabète gestationnel ou d'HTA.

- **Complications néonatales**

La thrombopénie néonatale présente un nadir vers J3-J5, avant de régresser en quelques jours à semaines en post-partum.

L'incidence de la thrombopénie néonatale considérée comme potentiellement sévère (définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 50 G/L) est voisine de 10 % des cas, sans complication hémorragique significative (69,71,74).

Les deux facteurs associés à la survenue de thrombopénie néonatale les plus souvent rapportés dans la littérature sont :

- l'antécédent de thrombopénie néonatale dans la fratrie
- l'antécédent de splénectomie maternelle (69,71,74,78).

Dans une étude prospective française, la très grande majorité des thrombopénies néonatales survenaient lorsque la mère avait un antécédent de splénectomie et des plaquettes inférieures à 50 G/L ; à l'inverse aucune thrombopénie néonatale n'était observée chez les nouveau-nés de patientes non

splénectomisées ayant un chiffre de plaquettes supérieur à 50 G/L (78).

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

#### **d. Complications de la pré-éclampsie et du HELLP Syndrome**

##### **❖ Complications maternelles**

- *Risque d'insuffisance rénale aiguë* par nécrose tubulaire aiguë et d'œdème pulmonaire surtout en post-partum.
- *Hématome rétro placentaire.*
- *Eclampsie.*
- *Hématome sous capsulaire du foie :*

Est une complication relativement spécifique du HELLP syndrome. Il se traduit cliniquement par des douleurs de l'hypochondre droit et peut entraîner un choc hypovolémique par rupture hépatique nécessitant une laparotomie en urgence (79). C'est une complication la plus spécifique du HELLP syndrome, elle survient dans 60% des cas au troisième trimestre.

Dans notre étude, nous avons colligé un seul cas d'hématome sous capsulaire du foie.

- *CIVD :*

La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis caractérisé par l'activation systémique des mécanismes de coagulation avec des dépôts multiples de fibrine provoquant un état d'hypercoagulabilité, des phénomènes hémorragiques et des défaillances d'organes. La CIVD est présente au cours du HELLP dans 15 à 21% des cas.

La CIVD n'a pas été retrouvée parmi les complications de notre étude.

Pour certains auteurs la CIVD serait le mécanisme initiateur du HELLP syndrome

et son absence ne serait due qu'à une insuffisance de sensibilité des tests de l'hémostase alors que pour d'autres elle serait secondaire au HELLP syndrome. Ils suggèrent l'existence de formes infra cliniques ou incomplètes de CIVD chez toutes les patientes présentant un HELLP syndrome.

Le HELLP syndrome est fréquemment associé à la CIVD, cette dernière constituant un facteur de mauvais pronostic impliquant l'arrêt de la grossesse (80).

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

- *Le risque de décès maternel*

Est compris entre 1 et 1,5%. Le taux de décès augmente lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50000/mm<sup>3</sup> et l'on retrouve des facteurs associés avec accident vasculaire cérébral hémorragique (45%), une défaillance hémodynamique (40%), une CIVD (39%), une détresse respiratoire aiguë (28%), un sepsis (23%), une hémorragie hépatique (20%) et une encéphalopathie hypoxique (16%) (81).

Dans notre série, aucune femme n'est décédée (0%), mais 2 patientes ont présenté une éclampsie du post partum nécessitant une PEC en milieu de réanimations et 2 patientes ont présenté une inertie utérine non jugulée par le traitement médical d'où la réalisation d'une ligature des artères hypogastrique chez une patiente et une ligature des hypogastriques, bi-lunch puis hystérectomie hémostase vu la persistance du saignement chez la 2<sup>ème</sup> patiente. Ces 2 patientes ont présenté une évolution favorable après une prise en charge initialement en milieu de réanimation.

Parmi 183 cas de HELLP Sd, Haddad et al(81) on ne retrouvait pas la thrombopénie inférieure à 50000/mm<sup>3</sup> comme critère indépendant de morbidité maternelle (éclampsie et HRP) mais celle-ci était associée à la survenue d'une CIVD.

Dans la série de SIBAI (82), une étude a été faite sur 437 femmes atteintes du HELLP syndrome, elle étudiait l'incidence des complications maternelles au cours de la grossesse, 60% des cas ont accouché par césarienne, 10% ont eu une éclampsie, 5% avaient une insuffisance rénale et 5% avaient un hématome retro-placentaire.

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

Les 28 patientes parmi les 42 qui avaient PE ont accouché par voie haute (césarienne) soit 66,66% des patientes PE.

**Tableau 17 : prévalence des complications :**

| Complications              | Série SIBAI (1993) (82) | Notre série ( % des patientes PE) |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Eclampsie                  | 6%                      | 12%                               |
| Insuffisance rénale        | 30%                     | 21,42%                            |
| Césarienne                 | 63%                     | 66,66%                            |
| Hématome retro-placentaire | 10%                     | 14,28%                            |

❖ **Complications périnatales**

- *Le retard de croissance intra-utérin* est compris entre 20 et 30%. Aucun cas de RCIU n'a été retenu dans notre série.
- *La mortalité périnatale* est comprise entre 7 et 20% (81) soit en moyenne 13.5%.

Dans notre série, 10 nouveaux nés avaient une détresse respiratoire d'où leur hospitalisation en service de néonatalogie pour prématurité et détresse respiratoire, 4 nouveaux nés sont décédés à moins de 24h de vie et 4 cas de mort fœtale in utero.

Dans la série de HADDAD(81) la mortalité périnatale était d'environ 13.5% des cas de HELLP Sd.

e. **Complications de la stéatose hépatique aigue gravidique**

- Risque d'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire.
- Encéphalopathie hépatique.
- Insuffisance rénale aigue.
- Hypoglycémie.
- Hémorragies génitales en post-partum (83)

Dans notre série aucune patiente n'avait cette étiologie.

### 5.3. Complications fœtales lors des thrombopénies maternelles

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

- Le PTI : thrombopénie fœtale < 50000/mm<sup>3</sup> dans 9 à 15% et <20000/mm<sup>3</sup> dans 5% des cas (84).
- Le HELLP syndrome: thrombopénie fœtale possible dans 15 à 38% des cas (84).

#### a. Concernant le PTI

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

Le PTI maternel s'accompagne d'un risque spécifique de thrombopénie lié au passage transplacentaire des anticorps antiplaquettes maternels d'isotype IgG.

Malgré la possibilité de thrombopénie in utero, le risque d'hémorragie anténatale est exceptionnel (4) . La ponction de sang fœtal, qui avait été proposée il y a une

vingtaine d'années est désormais abandonnée, car elle comporte un risque de complications démesuré par rapport à l'intérêt théorique du diagnostic prénatal de thrombopénie. En revanche, un suivi échographique est conseillé par principe.

**En conséquence:**

Pas d'indication de césarienne en cas de PTI maternel dans le but d'éviter une hémorragie fœtale ou néonatale (84).

**b. Concernant le HELLP syndrome**

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

**c. Concernant la thrombopénie gestationnelle**

- Il n'y a pas de risque de thrombopénie foetale en cas de thrombopénie gestationnelle.

Des risques de thrombopénie ou de lupus néonatal existent en cas de syndrome d'Evans (thrombopénies lupiques), ainsi que des risques thrombotiques néonataux en cas de SAPL.

## **6. Traitement :**

### **6.1. Conduite à tenir en cas de thrombopénie et grossesse**

#### **a. L'intérêt de la RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire :**

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

Elle permet de discuter de la prise en charge de grossesses complexes chez des patientes porteuses de maladies rares, auto-immunes ou inflammatoires, les vasculopathies, d'hémoglobinopathies, ou encore de problèmes de pertes fœtales inexplicables(85)

Une thèse a été faite pour évaluer l'impact de RCP sur la prise en charge de la thrombopénie au CHU de Toulouse. Sur le plan maternel, les grossesses du groupe RCP étaient davantage suivies que celles du groupe non RCP. On observait moins de complications hémorragiques en rapport avec la thrombopénie et une meilleure prise en charge du groupe RCP (85)

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

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

#### **b. Avant l'accouchement : seuil plaquettaire souhaité**

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

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

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

On proposera en première intention un traitement **par la prednisone à la dose de 1 mg/kg par jour dix à 15 jours** avant la date prévisible de l'accouchement.

En l'absence de réponse ou d'emblée si la patiente est connue comme étant résistante à la corticothérapie, une cure d'Ig IV à la dose de 1 g/kg sera administrée **dans 72 heures avant l'accouchement**. Il est parfois nécessaire de refaire une seconde perfusion de 1 g/kg d'Ig IV à la 48e heure si la première perfusion s'est avérée inefficace.

### **c. Au moment de l'accouchement :**

#### **Mode d'accouchement :**

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

Le mode d'accouchement optimal doit être déterminé par une indication obstétricale.

L'accouchement vaginal assisté est idéalement évité pour minimiser le risque potentiel de saignement fœtal

L'accouchement par forceps est préféré à l'accouchement assisté par ventouse pour réduire le risque d'hémorragie intracrânienne en néonatalogie (86).

Le mode d'accouchement le plus fréquent pour les études KOUHEN (9), et de

WEBERT (10) est la voie basse avec des taux respectifs de 81% et de 82%.

Dans notre série, 40,32% des patientes ont accouché par voie basse.

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

**Tableau 18: Mode d'accouchement.**

| Série                       | Voie basse | Voie haute |
|-----------------------------|------------|------------|
| KOUHEN (9)                  | 81,3%      | 18,6%      |
| WEBERT (10)                 | 82%        | 18%        |
| Etude CHU Bejaia (2016) (6) | 52%        | 37%        |
| Série BENABADJI (2017) (7)  | 50.94%     | 49.06%     |
| Notre série                 | 40,32%     | 59,67%     |

#### **Anesthésie péridurale**

Il n'existe aucune donnée clinique randomisée définissant la numération plaquettaire cible idéale pour une anesthésie épidurale sans danger.

Une analyse de Cochrane récente n'a pas permis d'identifier une étude comparant différents seuils de numération plaquettaire avant les procédures épidurales (87).

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

Les données de ces études étaient insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions quant à un seuil plaquettaire approprié ou à savoir si une transfusion de plaquettes pouvait être bénéfique pour les patientes thrombocytopéniques subissant une procédure épidurale.

En l'absence de données, les directives locales définissent fréquemment la gestion de l'anesthésie peri-partum et doivent reposer sur une consultation multidisciplinaire.

Une cible arbitraire d'un nombre de plaquettes de 80 000 /  $\mu$ L est souvent appliquée, plusieurs études rétrospectives ne montrant aucune complication associée à une anesthésie régionale chez les parturientes avec un nombre de plaquettes <100 000 /  $\mu$ L (89,89,90)

Le risque global d'hématome épidural après une anesthésie épidurale est très faible: estimé à environ 1 personne sur 150 000 dans la population générale, il serait de 0,2 à 3,7 sur 100 000 dans les cas d'obstétrique (91).

Dans la série du CHU de Bejaia (6), L'anesthésie locorégionale(ALR) a été réalisée chez 90 patientes, soit un taux de 43%.

Par contre dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'ALR.

**Tableau19 : Prévalence de l'anesthésie loco régional**

|                                          | Série du CHU Bejaia 2016<br>(6) | Notre série |
|------------------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Prévalence d'anesthésie<br>loco régional | 0.86%                           | 0%          |

### **Transfusion**

Dans la série de BENANADJI (7), parmi les 233 patientes thrombopéniques 108 patientes ont été transfusées (46.35%) contre 125 non transfusées (53.65%) .

Concernant les patientes transfusées : 43% d'entre elles ont été transfusé pour des taux compris entre 70 G/L et 100 G/L et 23% pour des taux inférieurs à 70 G/L on note aussi que 11% des patientes ont été transfusé malgré des taux proches de la normale.

En effet à moins que la mère ne soit très thrombopénique au moment de l'accouchement avec un chiffre **plaquettaire inférieur à 50 G/L**, la transfusion n'est pas recommandée.

Dans notre série, 15 parturientes avaient besoin d'apports de dérivés sanguins; soit 24,19% des cas.

**Tableau20 : Prévalence de l'administration des dérivés sanguins**

|                                   | Série BENABADJI (2017)<br>(7) | Notre série |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------|
| <b>Apport de dérivés sanguins</b> | 46.35%                        | 24,19%      |

**d. Après l'accouchement**

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

## 6.2. Traitement de la thrombopénie pour chaque étiologie :

### a. Thrombopénie gestationnelle

- La thrombopénie gestationnelle ne nécessite **aucun traitement** ou soins prénatals particulier (13) .
- Une surveillance(13) par une Numération plaquettaire doit être effectuée **toutes les 4 semaines**; une surveillance plus rapprochée est recommandée quand la grossesse avance et en fonction de la profondeur de la thrombopénie.

Une Numération **hebdomadaire** des plaquettes à partir **de 36 semaines** est raisonnable si le nombre de plaquettes est en dessous de  $70 \times 10^9 / L$ .

- Le **mode d'accouchement** est déterminé par les indications obstétricales et maternelles(13).
- L'**anesthésie péridurale** est considérée comme sécurisée chez les femmes atteintes de thrombopénie gestationnelle dont le nombre de plaquettes est plus élevé de  $50$  à  $80 \times 10^9 / L$ .
- Dans la période post-partum, une numération plaquettaire néonatale **normale** et une restauration de des valeurs **normales** de plaquettes maternelles après l'accouchement confirment le diagnostic de GT.
- Devant une thrombopénie persistante, le patient doit être évalué par un hématologue. (13).
- La **réurrence** de la thrombopénie gestationnelle dans les grossesses ultérieures est courante, et la patient doit être informé de cela après son diagnostic initial.
- Dans l'étude KOUHEN (2009) (9) Maroc, les 30 femmes qui avaient une

thrombopénie gestationnelle, l'abstention thérapeutique était suffisante.

- Dans l'étude de CHU de Bejaia (2016) (6) Algérie, l'abstention thérapeutique était suffisante aussi chez les 486 patientes qui avaient la thrombopénie gestationnelle.
- Dans notre série, 14 patientes avaient une thrombopénie gestationnelle, 4 parmi eux avaient reçu un bolus de corticoïdes (Bétaméthasone 20mg/24h IV) parce qu'elles avaient une thrombopénie sévère, (le Taux de plaquettes était <50G/L dans 2 cas ; et entre 50 et 80G/L dans les 2 autres cas) et les 10 cas restantes l'abstention thérapeutique était suffisante (71,43%).

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

**Tableau 21 : comparaison des traitements dans la thrombopénie gestationnel**

| Série                                     | Abstention<br>thérapeutique | Corticoides |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-------------|
| KOUHEN (2009)<br>(9)Maroc                 | 100%                        | 0%          |
| Etude de CHU Bejaia<br>(2016) (6) Algérie | 100%                        | 0%          |
| Notre série                               | 71,43%                      | 28,57%      |

### b. La prééclampsie et le HELLP syndrome

- Le traitement médical doit répondre à un double objectif :
  - Corriger progressivement les désordres tensionnels.
  - Prévenir les complications maternelles.
- Le traitement de la prééclampsie et du HELLP syndrome est avant tout obstétrical par **l'extraction fœtale**, associé aux mesures de réanimation visant à stabiliser l'état maternel (35, 92,93).

L'extraction fœtale d'urgence est indiquée quel que soit le terme en présence des signes de gravité suivants cliniques ou biologiques : (18).

- ✓ HTA instable, élevée ( $> 16/11$ ) et non contrôlable par le traitement médical avec au moins deux traitements associés ;
- ✓ HRP, hématome sous-capsulaire hépatique ;
- ✓ crise d'éclampsie ;
- ✓ OAP (conséquence de l'insuffisance rénale et de l'hypertension non contrôlée) ;
- ✓ perturbations biologiques sévères et/ou évolutives : CIVD, cytolysé hépatique, insuffisance rénale sévère avec créatininémie  $> 2,0$  mg/dL ; thrombopénie  $< 50\,000$ ,
- ✓ altérations du rythme cardiaque fœtal alors que le fœtus est vivant et présumé viable ;
- ✓ altérations sévères prolongées ou évolutives des Doppler fœtaux.

En leur absence, et en cas de grande prématurité, il est parfois possible de temporiser et de prévenir les complications d'une prématurité induite notamment en administrant des corticoïdes pour prévenir la maladie des membranes hyalines avant 34 SA.

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

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

Le traitement médical du HELLP syndrome Comportant quatre volets principaux:

❖ **Un traitement antihypertenseur (94,95,96,97,98,99).**

- Le traitement antihypertenseur est nécessaire en cas d'hypertension artérielle sévère (pression systolique supérieure ou égale à 160mmhg et /ou une pression diastolique supérieure ou égale à 110mmhg) de manière à prévenir les risques potentiels des à-coups hypertensifs (insuffisance cardiaque congestive, encéphalopathie hypertensive, AVC, HRP).
- Les vasodilatateurs périphériques sont utilisés préférentiellement : inhibiteurs calciques type Nicardipine ; ou alpha bloquant type Labétalol ; et en cas d'échec, il est préférable d'utiliser la Clonidine ou le Nepressol.
- Il faut toujours commencer par la monothérapie et la voie veineuse est privilégiée en présence de chiffres tensionnels instable.

❖ **Antihypertenseurs d'action centrale :**

- a. La Methyldopa
- b. La Clonidine

### ❖ Les inhibiteurs calciques :

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

- Nifedipine

### ❖ Les bêtabloqueurs :

- Le Labétalol

### ❖ Les vasodilatateurs :

- Dihydralazine
- Urapidil

Dans l'étude du CHU de FES en 2008(100), la bithérapie (à base d'inhibiteur calcique (Nicardipine) associé aux antihypertenseurs centraux (Alpha-méthyl dopa)) est donnée chez 55,8% des patientes, et les autres femmes ont reçu une monothérapie à base d'inhibiteur calcique (Nicardipine) soit 16,3% des cas et à base d'alpha méthyl dopa dans 23,25% des cas soit 39.55% en total des patientes qui ont reçu une monothérapie.

Dans notre série, L'alpha-méthyl-dopa (ALDOMET) était administré dans 33 cas (soit 78% des patientes PE), soit en monothérapie 38% des cas, soit en association avec l'inhibiteur calcique dans 42,85% des cas. Une patiente soit 2,3% a reçu une monothérapie à base d'inhibiteur calcique.

L'inhibiteur calcique (NICARDIPINE) a été administré à la SAP en milieu de réanimation chez 15 patientes soit 35,71% des patientes PE.

**Tableau 22 : Comparaison du traitement antihypertenseur entre les 2 séries :**

| Type de traitement                  | Monothérapie | Bithérapie |
|-------------------------------------|--------------|------------|
| Etude du CHU de FES<br>(2008) (100) | 55,8%        | 39.55%     |
| Notre série                         | 40,3%        | 42,85%     |

❖ **Le traitement anticonvulsivant par sulfate de magnésium.**

Le sulfate de magnésium (SM) est le meilleur traitement préventif et curatif de l'éclampsie. La dose de charge doit être de 4 à 6 g sur 20min suivie d'une dose d'entretien de 2 g/h (101,102).

Cette dose doit être revue à la baisse si un traitement hypotenseur à base d'inhibiteurs calciques est de mise.

Dans l'étude du CHU de FES de 2008(100). , aucune patiente n'a reçu du sulfate de magnésium, par contre dans notre série, il a été administré chez 12patientes, soit 28,57% des patientes PE.

❖ **la transfusion de produits sanguins (103)**

Elle n'est indiquée quand cas :

- de syndrome hémorragique significatif
- de thrombopénie sévère inférieure à 50000 /mm<sup>3</sup> en cas de césarienne
- de thrombopénie sévère inférieure inférieure à 30000/mm<sup>3</sup> en cas d'accouchement par voie basse.

Toute transfusion à répétition est illusoire en raison du processus de consommation plaquettaire, voire dangereuse vu le risque thrombotique.

Les concentrés plaquettaires sont administrés au moment de l'accouchement, en général une césarienne sous anesthésie générale, de manière à réduire le risque

hémorragique opératoire.

La transfusion plaquettaire se fait à la posologie de 1 culot plaquettaire pour 10 Kg de poids.

La transfusion de culots globulaires est indiquée en cas d'anémie grave liée à l'hémolyse ou

L'hémorragie. L'objectif thérapeutique est un taux d'hémoglobine égal à 10 g/dl.

Dans l'étude du CHU de FES de 2008(100). , la transfusion de produits sanguins labiles était nécessaire chez 33,3% des patientes : à base de culots globulaires chez 29,3%, de culots plaquettaires 19,5% et les PFC 12,2% des cas.

Dans notre série, 6 patientes parmi les 42 patientes ayant une PE, ont bénéficié de transfusion de produits sanguins soit 14,28% des cas de PE.

**Tableau 23 : Comparaison des patientes transfusées entre les 2séries :**

| Traitement                      | Transfusion de produits sanguins labiles |
|---------------------------------|------------------------------------------|
| Etude du CHU de FES(2008) (100) | 33.3%                                    |
| Notre série                     | 14,28%                                   |

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

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

L'utilisation des corticoïdes permettrait de réduire la réponse inflammatoire présente au cours du HELLP syndrome et de diminuer le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë dans la pré-éclampsie sévère (104,105). .

Ils pourraient également améliorer la thrombopénie maternelle par

l'augmentation de la production des plaquettes et la diminution de leurs consommations.

Il n'existe pas de consensus concernant la prescription des corticoïdes, cependant l'utilisation de hautes doses de Dexaméthasone (20 mg IV sur 12 h en 2 injections puis 12 mg en 2 injections sur 24 h) auraient une efficacité plus importante en termes de bénéfices maternel et foetal que les doses utilisées habituellement pour la maturation pulmonaire fœtale (12 mg IM en 2 fois à intervalle de 24 h) (106). .

Dans l'étude du CHU de FES(100), la corticothérapie anténatale est administrée dans 17% des cas (Bétaméthasone 12 mg / 12h pendant 24 H).

Dans notre série, 8patientes PE ont reçu la corticothérapie soit 19% des cas ce qui concorde avec l'étude du CHU de FES.

**Tableau 24 : comparaison de la corticothérapie anténatale**

|                                  | Corticothérapie anténatale |
|----------------------------------|----------------------------|
| Etude du CHU de FES (2008) [132] | 17%                        |
| Notre série                      | 19%                        |

### c. Stéatose hépatique aigue gravidique

- Le traitement principal de la stéatose hépatique aigue gravidique est **la délivrance**. L'évacuation utérine précoce a permis d'améliorer le pronostic de la SHAG.

En effet, selon des études plus ou moins récentes (107), le taux de mortalité fœtale et maternelle serait passé de 75% avant les années 1970 à 10% actuellement.

- La délivrance est réalisée après la **stabilisation maternelle**, qui nécessite une perfusion de glucose, une correction des troubles de l'hémostase par la transfusion de plaquettes et de plasma frais congelé.
- La corticothérapie est inefficace dans la SHAG .
- Dans notre série aucun cas de SHAG n'a été décelé.

#### **Stéatose hépatique aigue gravidique :**

**Délivrance précoce après stabilisation de la patiente et correction des troubles hémostases.**

### d. Le purpura thrombopénique immunologique :

- ❖ **Contrôle plaquettes tous les mois avant 28 semaines, toutes les 2 semaines jusqu'à 36 semaines puis une fois par semaine**
- La prise en charge du PTI pendant la grossesse doit adopter **une approche multidisciplinaire** et inclure un obstétricien, spécialiste en médecine fœtale maternelle, hématologue, anesthésiste en obstétrique, et néonatalogiste.
- **Au premier et au deuxième trimestre :** le traitement doit être instauré si elle est symptomatique ou si le nombre de plaquettes chute plus bas que **20 109 / L**, en raison du risque de saignement spontané.
- **Au troisième trimestre**, on doit considérer le risque de saignement à l'accouchement et à la possibilité de réaliser une anesthésie régionale.

Le nombre de plaquettes peut chuter au cours du troisième trimestre; surveillance fréquente au cours du troisième trimestre pour une bonne préparation à la délivrance.

Une numération plaquettaire supérieure à **50 109 / L** est généralement considérée comme sûre pour les procédures invasive et pour accouchement(13).

- **Anesthésie régionale** : Le nombre minimum de plaquettes pour permettre l'administration d'une anesthésie régionale est controversé.

Cependant, en raison du risque théorique de formation d'hématome épidural et lésion neurologique subséquente. La Croix-Rouge nationale américaine, la Société française d'anesthésie et le British Comité for Standards in Hematology dans les directives pour la gestion de l'ITP suggérer un nombre minimum de plaquettes de **80 109 / L** à administrer rachianesthésie péridurale. (13,108).

Cependant, de nombreux anesthésiologistes obstétricaux administrent anesthésie régionale à des niveaux inférieurs en fonction des risques et des avantages individuels.

Donc, les patientes atteintes de PTI doivent consulter un anesthésiste pour un choix optimal des modalités d'anesthésie au moment de l'accouchement

### **Les indications pour débuter un traitement sont en général :**

- ✚ **Existence d'un syndrome hémorragique**
- ✚ **2ème trimestre : taux de plaquettes < 30 109/L en l'absence de saignement**
- ✚ **3ème trimestre : taux de plaquettes < 50 109/L et la nécessité d'effectuer un geste invasif**

## Thérapie de première ligne

### ❖ La corticothérapie

- Les deux principales options de traitement primaire du PTI pendant la grossesse sont les corticostéroïdes et immunoglobulines intraveineuses (IgIV).
- Le traitement de première intention est la prednisone à faible dose (10-20 mg / jour),<sup>17</sup> qui pourraient être augmentés à 1 à 1,5 mg / kg / j si nécessaire.
- Une réponse survient habituellement dans les 3 à 7 jours, et le nombre de plaquettes atteint son maximum en 2 à 3 semaines (13).
- La dose est ensuite ajustée pour maintenir une numération plaquettaire à laquelle la patiente ne présente aucun symptôme, ou supérieur à 50 10<sup>9</sup> / L.
- La prédnisone à faible dose est généralement acceptée comme traitement sûr pendant la grossesse;

Cependant, les corticostéroïdes sont mieux évités au cours du premier trimestre, car leur utilisation pendant l'embryogenèse a été associée à un risque accru pour la fente palatine orofaciale (109).

Ils peuvent aggraver l'hypertension, hyperglycémie et ostéoporose, et peut entraîner une prise de poids excessive et psychose. L'arrêt doit être fait pour éviter la précipitation d'une crise surrénalienne (13).

La posologie des corticoïdes est rapidement abaissée à la dose minimale efficace pour éviter leurs effets indésirables au cours de la grossesse (10). .

### Corticoïdes :

- ✚ Traitement de 1<sup>ère</sup> intention des PTI
- ✚ 1 à 1,5 mg/kg/jr
- ✚ Réponse en 3 à 7 jours, maximal en 2 à 3 semaines

### ❖ Les immunoglobulines (Ig) :

- Si les corticostéroïdes sont inefficaces, ou si une augmentation plus rapide de la numération plaquettaire est nécessaire, les immunoglobulines doivent être utilisés.
- La réponse au traitement par IgIV devrait survenir dans les 6 à 72 heures.
- L'IgIV est un traitement temporaire ; Des perfusions répétées peuvent être répétées au besoin pour maintenir une numération plaquettaire correcte pour l'accouchement(110).
- Le schéma de traitement par IgIV qui a été montré la plus forte augmentation des plaquettes est de 1 g / kg administré en une ou deux perfusions2 jours(110).
- Effets secondaire :

Les IG sont sans danger pour le fœtus.

Les maux de tête sont un effet secondaire maternel courant. Rarement, une insuffisance rénale et une thrombose résultent d'un traitement par IgIV.

Le coût des immunoglobulines est élevé.

- Les Ig par voie intraveineuse peuvent être indiquées en association avec les

corticoïdes en présence d'un syndrome hémorragique grave ou d'une thrombopénie sévère  $< 20 \text{ G/L}$  (111). .

### Immunoglobuline :

#### Indication :

- ✚ Traitement par corticoïde inefficace
- ✚ Augmentation plus rapide des plaquettes nécessaire
- ✚ En association avec corticoïde : syndrome hémorragique ou thrombopénie sévère  $< 20 \text{ G/L}$

Schéma : 1 g / kg administré en une ou deux perfusions 2 jours

## Thérapies supplémentaires

### ❖ Un traitement anti-D intraveineux

- Le traitement par anti-D intraveineux s'est révélé sûr et efficace au cours des deuxième et troisième trimestres pour les femmes enceintes Rh (D) positives qui n'ont jamais subi de splénectomie (112).
- La dose est de 50 à 75 mg / kg.
- La réponse est généralement observée en 4 à 5 jours.
- Les effets secondaires courants sont l'anémie hémolytique, la fièvre et les frissons.

Les effets secondaires rares incluent hémolyse intra-vasculaire, coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), insuffisance rénale, et la mort.

Les nouveau-nés des femmes traitées doivent être surveillés pour un ictère néonatal, anémie et positivité directe au test aux antiglobulines(113).

- Des règles de prudence doivent s'adapter au traitement par les anti-D. c'est une thérapeutique d'exception dont l'indication doit être discutée au cas par cas avec une équipe de référence et en avertissant clairement la patiente des bénéfices attendus mais également des risques encourus.

### ❖ Les immunosuppresseurs

- D'autres traitements médicaux pour les PTI qui sont sûrs pendant la grossesse comprennent l'azathioprine, la cyclosporine A et le rituximab.
- L'azathioprine s'est avérée utile chez les patientes splénectomisées à une dose de 150 mg / jour (13).
- Letraitement par cyclosporine A a été efficace pour des patients qui n'ont pas répondu aux traitements de première intention.

Dans une étude, 80% des patients qui ont échoué au traitement avec des

stéroïdes et des IgIV ont répondu au traitement avec la cyclosporine A(13).

- L'utilisation des immunosuppresseurs : est limitée, du fait de leurs toxicités et de leurs effets tératogène.

### ❖ La splénectomie :

- La prise en charge chirurgicale du PTI est une splénectomie.
- 80% des patientes répondent à splénectomie et 66% des patients qui répondent ne nécessitent aucun traitement supplémentaire au moins 5 ans(114).
- La splénectomie peut être réalisée en toute sécurité pendant la grossesse et souvent une approche laparoscopique est utilisée.
- Elle est réalisée au cours du deuxième trimestre de la grossesse en raison du risque d'avortement au premier trimestre et des difficultés opératoire au troisième trimestre liées à l'utérus gravide.
- Après une splénectomie, les femmes enceintes doivent être vaccinées contre les infections à Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza et Neisseria meningitides.
- Elle est souvent délaissée à cause de ses effets secondaires : travail prématuré, infection, saignement ou thrombose (115).

### ❖ Transfusions de plaquettes :

- Cette option est réservée aux patients hémorragiques dont le nombre de plaquettes  $<10 \times 10^9/L$  ou de 30 à  $50 \times 10^9 / L$  au moment de l'accouchement, en raison de la courte durée de leur réponse et de leur destruction rapide (116)..
- Transfusion plaquettaire en association avec un traitement par IgIV a été associée à une diminution des saignements et à une augmentation rapide

du nombre de plaquettes chez certains patients(117).

### ❖ Les agonistes de la TPO :

- Les agonistes de la thrombopoïétine (TPO) sont des médicaments remarquablement efficaces au cours du PTI.
- Ils sont indiqués chez les patients atteints de PTI chronique avec une réponse insuffisante aux corticostéroïdes, à l'immunoglobuline ou à la splénectomie (118).
- Ils donnent une réponse rapidement.

Néanmoins, ils passent la barrièreplacentaire et il est dangereux de stimuler l'hématopoïèse fœtale

Ces produits ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché chezl'enfant en raison du très faible nombre de données concernant leur efficacité et leurtolérance dans cette situation.

- Ces produits ne doivent donc pas être administrés pendant la grossesse sauf en cas d'impasse thérapeutique chez une patiente dont le pronostic vital serait en jeu.

### Traiter PTI en fonction du taux plaquettaire et gestes envisagés : (11)

- ✚ 1e ligne : Prednisone 1 mg/kg/j puis diminuer en fonction de réponse (suivre TA, glycémie, régime bas en sel et sucre, prévenir qu'il y aura perturbation de sommeil)
- ✚ 2e ligne : Immune-globulines (IVIg) 400mg/kg/j pendant 5 jours ou 1g/kg/j pendant 1-2 jours. Réponse rapide et efficace pendant 14-28 jours. (Très coûteux)
- ✚ 3e ligne : Splénectomie par coelioscopie pendant le 2e trimestre (en post-op prévoir prophylaxie avec pénicilline) Rémission en 75% des cas
- ✚ 4e ligne : azathioprine oral 1-2mg/kg/j ou rituximab (100mg/sem IV pendant 4 semaines) (! immunosuppression chez le nouveau-né)
- ✚ Transfusion de plaquettes en urgence.

Dans la série de WEBERT (10), 37 patientes parmi les 82 qui avaient un PTI ont reçu des traitements(45%) , 8 ont reçu des corticoïdes(9.7 %), 20 ont reçu des IgG IV(24.4%), 7 ont reçu des corticoïdes associés à des IgG IV (8.5%), une a reçu des corticoïdes associés à des IgG IV et des anti-D(1.2%) et une a reçu des corticoïdes associés à des anti-D(1.2%)

Dans notre série, 5 patientes avaient le PTI. Il ont tous reçu un bolus de corticoïdes (100%), 2 patientes ont reçu les immunosuppresseurs (40%), les immunoglobulines ont été administrée chez une patiente (20%), une patiente a reçu les analogues de TPO: Eltrombopag (REVOLADE) (20%) car elle avait une thrombopénie réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs(Imurel à dose de 150mg/j) et une thrombopénie <20G/L.

REVOLADE a été administré à dose progressive 25mg/jour jusqu'à la dose maximale 75mg/jour (elle avait un antécédent de splénectomie). On n'a pas d'informations sur le suivi de cette patiente.

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

**Tableau25 : Traitement du PTI :**

| Traitement         | Série de WEBERT (10) | Notre série |
|--------------------|----------------------|-------------|
| Pas de traitement  | 55%                  | 0%          |
| Corticoïdes        | 43,24%               | 100%        |
| Immunosuppresseurs | 0%                   | 40%         |
| Immunoglobulines   | 75%                  | 20%         |
| Analogues TPO      | 0%                   | 20%         |

### e. Les micro-angiopathies thrombotiques

#### Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

- **Echange quotidien de plasma** est le traitement de choix pour le TTP aigu suspecté ou confirmé.

Il a été démontré que cette thérapie réduit les taux de mortalité 90% à 10% à 20%, 40 et c'est pourquoi l'initiation rapide du traitement est si importante.

Si le diagnostic est posé au **troisième trimestre**, l'accouchement est souvent bénéfique car c'est le traitement définitif des maladies liées à la grossesse.

Si, cependant, TTP est diagnostiquée **au début de la grossesse**, un traitement régulier par échange de plasma entraîne une progression des grossesses avec accouchement d'enfants vivants(119).

L'échange de plasma est le traitement de choix pour les patientes enceintes et non enceintes.

Bien qu'aucun **schéma optimal** n'ait été identifié, les recommandations les plus récentes recommandent de commencer l'échange **quotidien** avec **1,5 échange de volume de plasma** avec un solvant ou plasma frais congelé (FFP) traité au détergent, diminuant à 1 volume de plasma échange lorsque les valeurs de laboratoire se stabilisent et poursuite du traitement pendant au moins 2 jours après la numération plaquettaire dépasse  $150 \times 10^9 / L$ .

- Pour les maladies réfractaires **des corticostéroïdes** ou du **rituximab** peuvent être ajoutés aux échanges plasmatiques pour améliorer les résultats.
- **La transfusion de plaquette** est contre-indiquée car elle aggrave les phénomènes thrombotiques, la transfusion plaquettaire est limitée aux hémorragies massives qui engagent le pronostic vital.

- Lorsque les plaquettes sont supérieures à  $50 \times 10^9 / L$ , commencez la **thromboprophylaxie**.
- Après le traitement les patients doivent être mis **sous corticoïdes pour entretien**.
- **Suivi des patientes** : Les patientes enceintes atteintes de TTP doivent être suivies par un spécialiste en médecine fœtal avec une surveillance rapproché de la croissance fœtale et les doppler maternelles et fœtales doivent être réalisées.

La patient doit également être suivie de près, pour le risque de développement de la prééclampsie car il y a une augmentation du risque de maladie placentaire ischémique.

- **Grossesses futures** : des récurrences de TTP lors de grossesses ultérieures ont été rapportées jusqu'à 50% (46).

Les niveaux de base d'ADAMTS13 peuvent être utiles pour prédire quelles femmes rechuteront, et si l'activité est réduite à moins de 10%, l'initiation d'une thérapie élective peut réduire thrombose microvasculaire et améliorer l'issue de la grossesse (119).

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

### **Le syndrome hémolytique et urémique (SHU).**

- Le traitement doit être initié par échange de plasma avant les résultats de la Test ADAMTS13 pour suspicion de TTP.

Le SHU lié à la grossesse ne répondent généralement pas bien à la thérapie d'échange de plasma, et 76% des patients atteints de cette maladie développent une insuffisance rénale terminale (120).

- L'éculizumab a été utilisé pour le traitement de SHU lié à la grossesse et semble être sûr et efficace pour restaurer la fonction rénale(121). Il est actuellement approuvé pour cette utilisation aux États-Unis.

Les microangiopathies thrombotiques : (11)

- ✚ Anémie hémolytique, thrombopénie, symptômes neurologiques, fièvre, atteint
- ✚ rénal
- ✚ PTT 2e trimestre SHU
- ✚ SHU en postpartum (90%)
- ✚ Plasmaphérèse

f. Maladie de WILLEBRAND type 2B

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

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

**La transfusion plaquettaire** peut être associée notamment pour encadrer les procédures de délivrance (122).

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

### g. Traitement des thrombopénies associées aux infections virales :

- Le traitement de la thrombocytopénie liée au VIH et au VHC doit être orienté vers une thérapie antivirale avec des schémas thérapeutiques antirétroviraux très actifs;
- Pour les femmes infectées avec le VHC, la suppression du virus du VHC doit être effectuée avant la conception.
- Autrement, les IgIV peuvent être utilisées pendant la grossesse pour augmenter le nombre de plaquettes avant la délivrance.
- Le traitement par corticoïdes doit être évité le plus longtemps possible, car il peut augmenter la charge virale et provoquer une immunosuppression supplémentaire et des infections.

## 7. Surveillance :

Les femmes thrombopéniques doivent être surveillées principalement par NFS.

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

**La PTI** : nécessite un contrôle plaquettes :

- Tous **les mois** avant 28 semaines
- Toutes **les 2 semaines** jusqu'à 36 semaines
- Puis une fois par **semaine(13)**.

**Pour le HELLP syndrome** :

- Une surveillance :
  - De la tension artérielle
  - Du bilan de pré-éclampsie (NFS, GOT, GPT, etc.)
- Jusqu'à la normalisation est nécessaire
- La prescription de l'Aspirine lors de grossesses ultérieures peut être utile.

## 8. Prise en charge néonatale

- La thrombopénie néonatale reste une entité relativement rare pour laquelle la prise en charge ne repose que sur des avis d'experts. En matière de pathologie néonatale, il est en effet difficile de réaliser des études contrôlées, en particulier pour une complication dont l'incidence est voisine de 10 %.
- La thrombopénie, qui peut survenir dès la 20<sup>ème</sup> SA est pratiquement toujours dépourvue de conséquence clinique chez le fœtus. Cela explique pourquoi les indications thérapeutiques chez la mère sont exclusivement guidées par l'évolution maternelle pendant toute la durée de la grossesse en dehors de la période de l'accouchement.
- La thrombopénie maternelle est donc traitée selon les mêmes critères que ceux employés en dehors de la grossesse.
- La thrombopénie néonatale **se révèle classiquement à la naissance** mais elle est parfois **retardée avec un nadir vers J3-J5**, avant de **régresser en quelques jours ou semaines** en post-partum, avec ou sans traitement, avec parfois une persistance jusqu'à 3 mois.
- Il est admis que le dépistage de la thrombopénie néonatale doit être systématique au sang du cordon et entre J3 et J5 de vie.
- La recherche d'une hémorragie intracrânienne par échographie transfontanellaire est conseillée si les plaquettes sont inférieures à 50 G/L.
- D'après les recommandations internationales, les indications du traitement du nouveau-né sont en théorie :(123)

- Un chiffre de plaquettes inférieur à 20 G/L
- La présence d'une complication hémorragique.
  - Il repose sur les IgIV, éventuellement associées à des transfusions de concentrés plaquettaires en cas d'hémorragie vitale.

## 9. PRONOSTIC

### 9.1. Hellp Syndrome

#### a. Pronostic maternel :

##### ❖ Mortalité maternelle

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

##### ❖ Morbidité maternelle

- Le HELLP syndrome est associé à un taux élevé de complications maternelles sévères notamment **l'HRP** et la **CIVD**.
- Les formes incomplètes ou partielles de HELLP syndrome (cytolyse hépatique isolée, taux de plaquettes supérieur à 100 G/L) ont un pronostic maternel plus favorable que les formes complètes avec des risques de complications identiques à ceux existant en cas de pré-éclampsie sévère sans anomalie biologique
- Il existerait une corrélation entre les risques de complications maternelles et la classification de l'université du Mississippi établie en fonction du taux de plaquettes.

Parmi 777 HELLP syndromes, une thrombopénie  $< 50$  G/L était associée dans la moitié des cas à au moins une complication maternelle sévère, contre respectivement 22 et 11 % lorsque les plaquettes étaient au-dessus de ce taux et en cas de prééclampsie sévère isolée ( $p < 0,001$ ) (124)..

De même, une thrombopénie  $< 50$  G/L était associée à 32 % de complications hémorragiques (besoin de transfusion et/ou CIVD), contre respectivement 13 et 1 % en cas de HELLP syndrome de classe 3 et de prééclampsie

sévère ( $p < 0,001$ ).

- **Risque de récurrence du HELLP(103)**

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

- La population étudiée (ethnie, âge maternel).
- L'âge gestationnel de survenue du hellp syndrome.
- La présence de facteurs de risque vasculaire (HTA chronique, thrombophilie).

Des séries observationnelles ont évalué le risque de récurrence du Hellp Syndrome (3à 19%) (103)..

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

- ✓ Dans la première étude, 81 grossesses de patientes ayant présenté antérieurement un HELLP syndrome sont survenues sur une période de 12ans. 19% de ces femmes ont présenté une récurrence de ce syndrome et 23 %des patientes présentaient une pré éclampsie. Lorsque le premier épisode de HELLP était apparu avant 32 SA, le taux de récurrence atteignait 61 %(125).
- ✓ La deuxième étude portait sur 192 grossesses en 15 ans chez des femmes ayant déjà eu un épisode de HELLP syndrome. Le taux de récurrence était de 4 %, atteignant 5 % si la patiente était hypertendue chronique. Le taux de récurrence de prééclampsie était de 19 % dans cette série. Pour ces auteurs, les risques de récurrence ne sont pas liés au HELLP syndrome mais ils sont augmentés en cas de pathologie vasculo-rénale chronique(126).

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

## 9.2. TG

- La thrombopénie gestationnelle **n'est pas transmise** à l'enfant qui naît avec un compte de plaquettes normal(3).
- Elle **disparaît en post-partum en quelques semaines** mais aura tendance à récidiver lors des grossesses suivantes .
- Il est ainsi très important de ne pas oublier de contrôler **le chiffre de plaquettes à distance de l'accouchement** car la normalisation spontanée du chiffre de plaquettes permet :
  - De confirmer rétrospectivement le diagnostic de TG
  - De simplifier ainsi la prise en charge en cas de récurrence de la thrombopénie lors d'éventuelles grossesses ultérieures.

## 9.3. PTI

- La présence de PTI pourrait être responsable d'un sur-risque : (127)
  - de **prématurité**,
  - de **mort périnatale**,
  - de **diabète gestationnel**
  - d'**hypertension artérielle** (HTA) gravidique voire de pré-éclampsie
- Outre les complications obstétricales précédemment citées qui peuvent avoir des conséquences fœtales et néonatales, le PTI néonatal

s'accompagne d'un risque spécifique de **thrombopénie néonatale**.

- La recherche d'une thrombopénie néonatale doit être systématique, à la naissance et entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour chez les enfants nés de mère présentant un PTI.

Un traitement sera discuté en cas de plaquettes inférieures 20 G/L ou de complications hémorragiques (128).

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

#### **a. Pronostic maternel**

- Actuellement le pronostic est meilleur que les années précédentes et la mortalité maternelle est inférieure à 10%.

Cette amélioration est liée principalement à l'accouchement précoce et aux progrès de la réanimation, en particulier pour les formes sévères, mais également au diagnostic des formes mineures. Après la délivrance, la plupart des malades guérissent complètement sans séquelles.

#### **b. Pronostic foetal**

- Jusqu'en 1985, la mortalité fœtale était d'environ 50%.
- Actuellement le pronostic fœtal est meilleur principalement du fait de l'accouchement précoce. Le pronostic ultérieur des enfants nés vivants est habituellement considéré comme bon.
- Cependant, en raison de la possibilité d'un déficit congénital enzymatique au niveau de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras, ces enfants doivent faire l'objet d'une surveillance clinique dès leur naissance.

Le déficit enzymatique de la bêta-oxydation des acides gras suspecté cliniquement, peut être confirmé par la culture des fibroblastes cutanés.

### 9.5. Maladie de Willebrand

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

## 10. Grossesse ultérieure

- Dans tous les cas, lors d'une grossesse ultérieure, il est indispensable de vérifier la numération plaquettaire lors de la déclaration de la grossesse(129,130).
- Si les plaquettes sont basses dès le début de cette nouvelle grossesse, elles doivent être contrôlées une fois par mois, puis les hémogrammes doivent être rapprochés dès qu'elles baissent au-dessous de 120G/L.
- Dans tous les cas, le rythme de surveillance doit être fixé en fonction de l'évolution constatée au cours de cette nouvelle grossesse.
- Le syndrome de HELLP est susceptible de récidiver, de même que la TG et que le PTI peuvent s'aggraver en cours de la grossesse.

Les femmes qui ont eu une SHAG doivent être informées du risque de récurrence et soigneusement surveillées lors des grossesses ultérieures.

La surveillance est clinique et biologique (test hépatiques, uricémie et numération plaquettaire), par exemple 2 fois par mois au cours du 3ème trimestre de la grossesse. Les symptômes initiaux sont habituellement les mêmes lors de l'épisode initial et lors de la récurrence.

### ➤ Prevention du HELLP Sd :

- Le traitement préventif dont l'efficacité réelle reste cependant modérée est représenté par l'aspirine (100 à 160 mg) en début de grossesse pour avoir un effet anti thrombotique voire anti-inflammatoire et rétablir la balance entre les prostacyclines et la thromboxane.
- Ce traitement diminuerait le risque de récurrence de prééclampsie 15 %, la prématurité de 8 % et la mortalité périnatale de 14% (131).

- Certains auteurs reviennent sur l'efficacité de l'aspirine en prévention de la prééclampsie ou celle du HELLP syndrome (132). (pas d'action préventive notable sur la mortalité périnatale ni sur les retards de croissance intra utérin)

## **11. Résumé de la conduite à tenir devant une thrombopénie et grossesse**

### **➤ Confirmer la thrombopénie :**

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

### **➤ Rechercher le retentissement de la thrombopénie :**

Rechercher un syndrome hémorragique.

### **➤ Rechercher l'étiologie de la thrombopénie**

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

Recherche clinique de signes d'orientation :

**L'anamnèse :**

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

**Terme de survenu :**

- ❖ 1er trimestre de la grossesse : PTI
- ❖ 2ème et 3ème trimestre de la grossesse : HELLP syndrome et PE, Thrombopénie gestationnelle, PTT .

### L'examen clinique :

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

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

### Frottis sanguin :

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

### Un bilan d'hémostase :

- ❖ une baisse du taux de prothrombine et du fibrinogène •une CIVD

### Autre examens :

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

➤ Traitement de la thrombopénie pour chaque étiologie

Thrombopénie gestationnelle

- **aucun traitement**
- **surveillance** : NFS toutes les 4 semaines puis hebdomadaire à partir de 36 semaines
- **post-partum**, NFS néonatal normale et correction du taux plaquettes confirment le diagnostic
- **récurrence** de la thrombopénie gestationnel dans les grossesses ultérieures

La pré-éclampsie et le HELLP syndrome

Traitement médical :

- Corrige les désordres tensionnels.
- Prévient les complications maternelles.

Extraction fœtal devant des signes de gravité

Stéatose hépatique aigue gravidique

**Délivrance précoce** après stabilisation de la patiente et correction des troubles hémostases

Le purpura thrombopénique immunologique :

- ❖ Traiter PTI en fonction du taux plaquettaire et gestes envisagés : (11).
  - ✚ 1e ligne : Prednisone 1 mg/kg/j puis diminuer en fonction de réponse
  - ✚ 2e ligne : Immune-globulines (IVIg) 400mg/kg/j pendant 5 jours ou 1g/kg/j pendant 1-2 jours.
  - ✚ 3e ligne : Splénectomie par coelioscopie pendant le 2e trimestre
  - ✚ 4e ligne : azathioprine oral 1-2mg/kg/j ou rituximab (100mg/sem IV pendant 4 semaines)
  - ✚ Transfusion de plaquettes en urgence
- ❖ Contrôle plaquettes tous les mois avant 28 semaines, toutes les 2 semaines jusqu'à 36 semaines puis une fois par semaine

Les micro-angiopathies thrombotiques

Echange quotidien de plasma

Si le diagnostic est posé au troisième trimestre : délivrance

Maladie de WILLEBRAND type 2B

l'apport de concentrés plasmatique de facteur VIII

La transfusion plaquettaires

EN PRATIQUE



Dans quels cas explorer  
2 situations à distinguer



**1<sup>er</sup> cas=Thrombopénie à observer**

- 3<sup>ème</sup> trimestre
- Modéré sup 70 G/L
- Grossesse sans complication
- Examens simples :
  - Clinique
  - Frottis sanguin
- Surveillance mensuelle de NFS

**2<sup>ème</sup> cas=Thrombopénie à explorer**

Thrombopénie

- Avant la grossesse  
Et/ou
- Des le 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre  
Et/ou
- Plaquettes inf 70G/l au 3<sup>ème</sup> trimestre  
Et/ou
- Grossesse avec complications



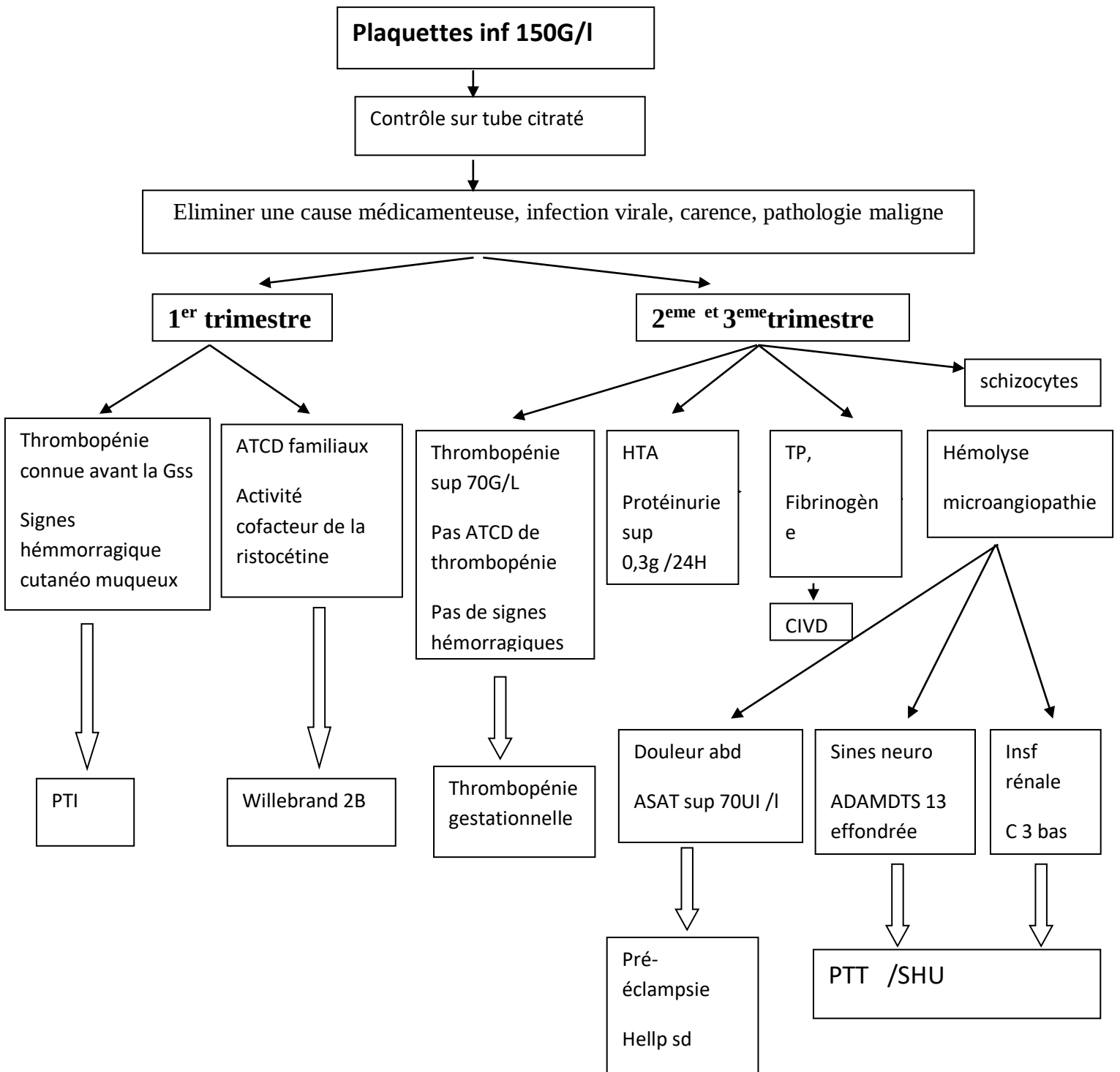
**Examens recommandés**

**Examen clinique :**

- Hépatosplenomégalie, adénopathies, signes de lupus
- Signes de pré-eclampsie ? PA,protéinurie, recherche de RCIU

**Examens complémentaires :**

- Frottis sanguin ( schizocytes ?)
- CIVD ? TP, TCA, fibrinogène
- Bilan hépatique
- Anti noyaux, anti cardiolipide
- +/- serologies virales (VIH, VHB, EBV,CMV)



**Figure 13: Algorithme de la démarche diagnostique de thrombopénie au cours de la grossesse (133)**

# REFERENCE

- [1]. Godeau. B, Bierling. P. Thrombopénies. EMC Traité de médecine Akos2012 ; 7(1) :1–9(4–0080)
- [2]. McCrae KR, « Thrombocytopenia in pregnancy », Hematology Am SocHematolEduc Program, 2010; 2010:397–402.
- [3]. Boehlen, Françoise Md; Hohlfeld, Patrick Md; Extermann, Philippe Md;Perneger, Thomas V. Md; De Moerloose, Philippe Md, « Platelet Count at Term Pregnancy: A Reappraisal of the Threshold », Obstetrics & Gynecology: January 2000 – Volume 95 – Issue 1 – p 29–33 Original Research
- [4]. Rawand Pouls Shamoon, Nawsherwan Sadiq Muhammed, Muhammed Salih Jaff, Prevalence and etiological classification of thrombocytopenia among a group of pregnant women in ErbilCity, Iraq, Turk J Hematol 2009; 26: 123–8.
- [5]. Susanna Sainio, Riitta Kekomaki, Seija Riikonen And Kari Teramo, Maternal thrombocytopenia at term : a population-based study, Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 744–749.
- [6]. YESSAD.Hidayat et KHEMSINE.Abdelouahab. Mémoire de fin d'études. <Thrombopénie et grossesse> CHU DE BEJAIA.2016. 115 pages.
- [7]. BENABADJI. Samir et al. . Mémoire pour l'obtention du doctorat en médecine. < Thrombopénie et grossesse>. UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID 2017. 65 pages.
- [8]. Parnas M, Sheiner E, Shohan–Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, et al, Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy, Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio. 2006; 128:163–8.

- [9]. N. Kouhen M. Rachad, Z. Khammar, K. Amrani, L. Lamchachti, R. Berrady, S. Rabhi, H. Bouguern, H. Chaara, A. Melhouf, W. Bono, Thrombopénie et grossesse : résultats d'une étude prospective à propos de 43 cas, La Revue de médecine interne 30S (2009) S323-S384, doi:10.1016/j.revmed.2009.10.086
- [10]. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2003;102:4306-11.
- [11]. Protocole élaboré par le groupe Périnat du GGOLFB – 2017 groupement des gynécologue obstétricien de la langue française 2017
- [12]. Boehlen, Françoise Md; Hohlfeld, Patrick Md; Extermann, Philippe Md; Perneger, Thomas V. Md; De Moerloose, Philippe Md, « Platelet Count at Term Pregnancy: A Reappraisal of the Threshold », Obstetrics & Gynecology: January 2000 – Volume 95 – Issue 1 – p 29-33 Original Research
- [13]. Tracy M. Adams, DO<sup>a,b,\*</sup>, M. Baraa Allaf, MD<sup>a,b</sup>, Anthony M. Vintzileos, MD<sup>a,b</sup> Maternal Thrombocytopenia in Pregnancy: Diagnosis and Management Clin Lab Med 33 (2013) 327-341  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2013.01.002> labmed.theclinics.com 2013 Elsevier Inc.
- [14]. KHELLAF.M, LOUSTAU.V, BIERLING.P, MICHEL.M, GODEAU.B. Thrombopénie et grossesse. La revue de la médecine interne .2012 .page 448.
- [15]. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. Br J Haematol 2012;158(1):3-15.

- [16]. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J ObstetGynaecol*. 1994;101(8):669
- [17]. Hulstein JJ, Rison CN, Kappers-Klunne MC, Hene RJ, Franx A, de Groot PG, Brand A, Fijnheer R., Activity loss of Von Willebrand factor cleaving protein (ADAMTS-13) is diagnostic for primary and pregnancy-related thrombotic thrombocytopenic purpura, *Ned TijdschrGeneesk*. 2004 Oct 2; 148(40):1972-6.
- [18]. Principales complications de la grossesse – Pré-éclampsie
- a. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)
  - b. Mise à jour : 10/08/2016 – Mentions légales – © 2015-2016 UMVF – Université Médicale Virtuelle Francophone
- [19]. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assesment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999;90:385-390
- [20]. Orlikowski CEP, Rocke A, Murray WB, Gouws E, Moodley J, Kenoyer DG, Byrne S. Thromboelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth* 1996;77:157-161
- [21]. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B. Coagulation profile in severe preeclampsia. *ObstetGynecol* 1992;79:14-18
- [22]. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008;57(7):951-6.
- [23]. Lamireau D, Feghali H, Redonnet-Vernhet I, et al. Atteinte hépatique gravidique : mode de revelation d'une anomalie de la bêta-oxydation des acides gras chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2012 ; 19 : 277-81

- [24]. Bacq Y. Hépatopathies gravidiques. *Hépatogastro* 2013 ; 20 : 583–592.  
Doi : 10.1684/hpg.2013.0922
- [25]. Mellouli MM, Amara FB, Maghrebi H, et al. Acute fatty liver of pregnancy over a 10-year period at a Tunisian tertiary care center. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117(1):88–9.
- [26]. Bacq Y. La stéatose hépatique aigue gravidique *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 109–115.
- [27]. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS, Hyams JS, et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;19:339–45.
- [28]. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):168–86.
- [29]. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2008;14(4):671–84.
- [30]. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11 year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenia purpura. *Blood* 2003;102:4306–11.
- [31]. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2014;13:577–83.  
doi:10.1016/j.autrev.2014.01.026.
- [32]. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Purpura immunologique de l'enfant et de l'adulte, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), octobre 2009, 1–45. n.d.

- [33]. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927–35.
- [34]. Payne SR, Resnik R, Moore TR, et al. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1): 149–55.
- [35]. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003;17:7–14.
- [36]. Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Reanimation* 2005;14:594–603.
- [37]. George JN. The role of ADAMTS13 in the pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005;3:627–32.
- [38]. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:2420–2427.
- [39]. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60–90.
- [40]. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323–35.
- [41]. Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura then and now. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(2):81–9.
- [42]. Hughes C, McEwan JR, Longair I, et al. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS13. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):529–36.

- [43]. Peyvandi F, Ferrari S, Lavoretano S, et al. von Willebrand cleaving protease (ADAMTS13) and ADAMTS13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;127(4):433–9.
- [44]. Sa´nchez–Luceros A, Farı´as CE, Amaral MM, et al. von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non–pregnant women, pregnant and post–delivery women. *Thromb Haemost* 2004;92(6):1320–6.
- [45]. Marrache D, Boyer–Neumann C, Mercier F. Maladie de Willebrand, grossesse et accouchement. *Le praticien en anesthésie–réanimation* 2004;8:287–91.
- [46]. Françoise Ngo Sack 1,2, Bernard Chetcha3, Eveline Ngouadjeu Dongho1, Bertrand Assang1, Dominique Noah Noah1,2 **Anomalies Hématologiques Associées aux Cirrhoses et aux Cancers du Foie à Yaoundé** *Health Sci. Dis: Vol 18 (4) October – November – December 2017* Available at [www.hsd-fmsb.org](http://www.hsd-fmsb.org)
- [47]. TOURE, E. Aspect épidémiologiques, étiologiques, cliniques et thérapeutique de la cirrhose à l'hôpital National de Niamey. Bamako : s.n., 2008. p. 284.
- [48]. TINTO, S. cirrhoses et cancers primitifs du foie au Centre Hospitalier Universitaire National Yalgado Ouagadougou : Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. Ouagadougou, BURKINA FASO : s.n., 2002. p. 148.
- [49]. Arnout J, Vermynen J. Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. *J ThrombHaemost* 2003;1:931–42.
- [50]. Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2012;17(Suppl. 1):153–5.

- [51]. A-S. Ducloy-Bouthors, A-S. Valat, B. Wibaut, A. Tournoy, M-T. Caulier, A. Gaucher., Thrombopénie Obstétricale: Diagnostic Et Conduite A Tenir, <http://www.mapar.org>
- [52]. Jean-Vivien Schaal, Catherine Fischer, Kristel Boyer, Frédéric J. Mercier, Thrombopénie et grossesse, Le praticien en anesthésie réanimation, Volume 16, n° 6, pages 323-334 (décembre 2012)
- [53]. Seri M, Pecci A, Di Bari F et al. MYH9- related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine*, 2003;82:203-215
- [54]. Fishman EB, Connors JM, Camann WR. Anesthetic management of seven deliveries in three sisters with the May-Hegglin anomaly. *AnesthAnalg* 2009;108:1603-5
- [55]. George Pentheroudakis, Nicholas Pavlidis. Cancer and pregnancy: Poenamagna, not anymore. *European Journal Of Cancer* 42 (2006) 126-140
- [56]. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J ObstetGynecol* 2003;189:1128-35.
- [57]. SCHAAL, Jean-Vivien et al. Thrombopénie et grossesse. Etiologies. Le praticien en anesthésie réanimation. Elsevier Masson SAS.2012.Page332.
- [58]. Association de biologie praticienne. Confrontations ABP en cytologiehématologique.<http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=95>. [Image en ligne]. (Consulté le 22/02/2018).
- [59]. Chia J, Hsia CC. Pseudothrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr

21;117(16):4168. [PubMed]

- [60]. Naku I, Aquaronne D, et al. Revue Française des Laboratoires. 2002. Novembre. Les pièges de la numération automatique des plaquettes. N°347.
- [61]. Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique asbl. Protocole élaboré par le groupe Périnat du GGOLFB R 2017
- [62]. Coppo.P, Veyradier.A. Microangiopathies thrombotiques: physiopathologie, diagnostic et traitement. Réanimation 14 (2005):594–603.
- [63]. Warkentin.TE, Roberts.RS. Hirsh.J, Kelton.JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. Chest 2005;127:1857–61.
- [64]. M. Khellafa,\*, V. Loustau, P. Bierling b, M. Michela, B. Godeau  
**Thrombopénie et grossesse** 0248-8663/\$ – see front matter © 2012  
Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI).
- [65]. 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.
- [66]. Minakami H, Kuwata T, Sato I. Gestational thrombocytopenia: is it new? Am J Obstet Gynecol 1996;175:1676–7.
- [67]. V. Loustau, O. Pourratb, L. Mandelbrotc, B. Godeaua,\*Purpura thrombopénique immunologique et grossesse : état des connaissances actuelles et questions encore sans réponse Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS 0248-8663© 2014

- [68]. Michel M, Doz M, Leclerc-Teffahi S, Detournay B, Lévy-Bachelot L. [Management of immune thrombocytopenia in France before the era of thrombopoietinreceptor agonists]. *Rev Med Interne* 2012;33:305-10.
- [69]. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J-I, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol* 2002;75:426-33.
- [70]. Won Y-W, Moon W, Yun Y-S, Oh H-S, Choi J-H, Lee Y-Y, et al. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intern Med* 2005;20:129-34.
- [71]. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306-11.
- [72]. Société française d'anesthésie et réanimation. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique; 2006 [http://www.sfar.org/docs/articles/rpc\\_perimedullaire.pdf](http://www.sfar.org/docs/articles/rpc_perimedullaire.pdf)
- [73]. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immunethrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
- [74]. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, Baili L, Khellaf M, Touboul C, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12976>.
- [75]. Debouverie O, Roblot P, Roy-Péaud F, Boinot C, Pierre F, Pourrat O.

- [Chronicidiopathic thrombocytopenia outcome during pregnancy (62 cases)]. Rev MedInterne 2012;33:426–32.
- [76]. Belkin A, Levy A, Sheiner E. Perinatal outcomes and complications of pregnancyin women with immune thrombocytopenic purpura. J Matern Fetal NeonatalMed 2009;22:1081–5.
- [77]. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliablepredictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women withidiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2012;87:15–21.
- [78]. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P, et al. Relationshipsbetween severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics inpregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. Br J Haematol1998;103:397–401.
- [79]. Wike C, Pereira PL, Neeser E, Fleseh I, Rodegerdts AE, Becker HD.Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome : Elevation of diagnostic and therapeutic potions : a unicenter study. Am J ObstetGynecol 2004; 190 : 106–12.
- [80]. Cadroy Y1, Grandjean H, Pichon J, Desprats R, Berrebi A, Fournié A, Boneu B., Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or preeclampsia, Br J Obstet Gynaecol. 1993 May;100(5):416–20
- [81]. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP syndrome. Am JObstetGynecol 2000; 183 : 444–8

- [82]. Sibai BM, Ramadn MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J. ObstetGynecol* 1993; 169: 1000–6.
- [83]. A. Goel et al, How Accurate Are the Swansea Criteria to Diagnose Acute Fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut* 60, no.1 (January 2011): 138–139;author reply 139–140, doi:10.1136/gut.2009.198465.
- [84]. Kaplan C. et al. Les thrombopénies maternelles au cours de la grossesse, conséquence foetales et néonatales. *Hématologie*, 1999; 5: 461–8.
- [85]. COMONT. Thibault. DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE. Thrombopénie Immunologique au cours de la Grossesse: Analyse de la Prise en Charge Réalisée au CHU de Toulouse entre 2010 et 2015 et Evaluation de l'Impact d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire « Immunopathologie et Grossesse ».Université Toulouse III Paul Sabatier .2016. 69 pages.
- [86]. Ekeus C, Hogberg U, Norman M. Vacuum assisted birth and risk for cerebral complication in term newborn infants; a population-based cohort study. *BMC Preg Childbirth*. 2014; 14: 36.
- [87]. Estcourt L, Malouf R, Hopewell S, Doree C, Van Veen J. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4:CD011980.
- [88]. C. Boyer. Facteur VII active recombinant EMC 2006.

- [89]. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. Br J Haematol 2003; 123:142-6.
- [90]. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh (o) (D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. Blood 2000; 95:2523-9.
- [91]. Loo CC, Dahlgren G, Iresdelt L. Neurologic complications in obstetric regional anaesthesia. Int J Obstet Anaesth. 2000; 9:99-124.
- [92]. Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot JP, Subtil D, Puech F. The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden. GynecolObstetFertil2006;34:94-100.
- [93]. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. Lancet 2005;365:785-99.
- [94]. G. Beucher, T. Simonet, M. Dreyfus. Management of HELLP syndrome 10.1016/j. gy ob fe.2008.08.015
- [95]. Collinet; Jourdain Prise en charge du HELLP Réanimation 16 (2007) 386-392 EMC 2007
- [96]. Pourrat a, F. Pierre b, G. Magninb le syndrome HELLP: Dix commandements O. La Revue de médecine interne xxx (2008)
- [97]. P. Collinet a,\*, M. Delemer-Lefebvre a, S. Dharancy b, J.-P. Lucot a, D. Subtil a, F. Puech a . Le HELLP syndrome: diagnostic et prise en charge thérapeutique. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 (2006) 94-100
- [98]. Marie-Jeanne Boutroy; Françoise Bayoumeu Utilisation des antihypertenseurs en obstétrique [5-036-A-20]
- [99]. A. Moignon prééclampsie éclampsie LA SFAR .conférence d'experts .2007.

- [100]. MAMOUNI.N. Le HELLP syndrome (à propos de 61cas). These pour l'obtention du doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fes. 2008. 153pages.
- [101]. P. Rozenberg. Intérêt du sulfate de magnésium dans la prise en charge de la prééclampsie 10.1016/j.gyobfe.2005.06.025
- [102]. B. Girard, G. Beucher, C. Muris, T. Simonet, M. Dreyfus Sulfate de magnésium et pré-éclampsie sévère J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; 34 (cahier 1) : 17-22
- [103]. G. Beucher, T. Simonet, M. Dreyfus. Management of HELLP syndrome 10.1016/j. gy ob fe.2008.08.015
- [104]. Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot JP, Subtil D, Puech F. The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden. GynecolObstetFertil2006;34:94-100.
- [105]. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. Lancet 2005;365:785- 99.
- [106]. Van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, Peters WH, Huisjes AJ, Franx A, et al. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. Hypertens Pregnancy2008;27:253-65.
- [107]. C L Chŕng et al. Prospective Study of Liver Dysfunction in Pregnancy in Southwest Wales, Gut 51, no. 6 (December 2002): 876-80.
- [108]. Miller Y, Bachowski G, Benjamin R, et al. Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer reviewed literature. American National Red Cross 2007. Available at:  
<http://www.redcross.org/services/biomed/profess/pgbtscreen>. Pdf

- [109]. Hviid A and Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CM AJ*. 2011; 183: 796–804.
- [110]. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):168–86.
- [111]. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol* 2005;66:387–94.
- [112]. Sieunarine K, Shapiro S, Al Obaidi M, et al. Intravenous anti-D immunoglobulin in
- a. the treatment of resistant immune thrombocytopenic purpura during pregnancy.
  - b. *BJOG* 2007;114(4):505–7.
- [113]. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):168–86.
- [114]. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenia purpura: a systematic review to assess long term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–34.
- [115]. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Pt 2 Suppl 1):481–483.
- [116]. Yan M, Malinowski AK, Shehata N. Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. *Obstet Med*. 2016; 9(1):15–20.

- [117]. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol* 2008;83(2):122-5.
- [118]. Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017; 130(9):1097-1103.
- [119]. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323-35.
- [120]. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(5):859-67.
- [121]. Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010;149(3): 446-50.
- [122]. Hepner DL, Tsen LC. Severe thrombocytopenia, type 2B von Willebranddisease and pregnancy. *Anesthesiology*2004;101: 1465-7.
- [123]. Van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2013; 105:236-43.
- [124]. Martin J.N., Rinehart B., May W.L., Magann E.F., Terrone D.A., Blake P.G. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes levels, and low platelet count) syndrome classification *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 1373-1384

- [125]. Andrea.I.Tranquili; Beatrice Landi; AllesandraCorredtti Inflammatory cytokines patterns in the placenta of pregnancies complicated by HELLP sd; Dec 2006
- [126]. Dreyfus M Prise en charge du HELLP 1997 EMC
- [127]. Belkin A, Levy A, Sheiner E. Perinatal outcomes and complications of pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22: 1081–5.
- [128]. Loustau V, Pourrat O, Mandelbrot L, Godeau B. [Immune thrombocytopenia and pregnancy: State of knowledge and unanswered questions]. Rev Med Interne. 2015;36(3):167–172.
- [129]. Mc Crae KR. Thrombocytopenia in pregnancy : differential diagnosis, pathogenesis and treatment. Blood Rev 2003; 17:7–14
- [130]. British Committee for standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Obstet Br J Haematol 2003; 120:574–96.
- [131]. A. Moignon preeclampsie éclampsie LA SFAR .conférence d'experts .2007.
- [132]. . Ingrid P.M. Gaugler–Senden \*, Annemarie G. Huijssoon, Willy Visser, Eric A.P. Steegers, Christianne J.M. de Groot Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks of gestation Audit in a tertiary referral center European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 128 (2006) 216–221
- [133]. FEDERICI Laure et al. Thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. Cytopénies. Mise au point. ELSEVIER MASSON. 2008. Page 1301.