

Quelle est la démarche à suivre pour gérer une thrombopénie dans le cadre obstétrical ? (Mise au point)

A .Zrigui, F. EL Hilali, H. Moustaid, S. Benkirane

Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Tanger, Faculté de Médecine et Pharmacie de Tanger, Université Abdel Malek Essaadi, Maroc.

Abstract : La thrombopénie se caractérise par un nombre de plaquettes inférieur à 150 G/L, que ce soit en dehors de la grossesse ou dans ce contexte. Il est recommandé de prendre des précautions pour vérifier qu'il n'y a pas de faux positif. Les causes des thrombopénies chez la parturiente sont principalement la thrombopénie gestationnelle, qui représente 75 % des cas. Les autres causes comprennent les thrombopénies survenant dans un contexte obstétrical, telles que la prééclampsie et le syndrome HELLP, ainsi que la coagulation intravasculaire disséminée (18 %), et le purpura thrombopénique immunologique primaire ou secondaire (5 %). D'autres causes moins fréquentes de la thrombopénie comprennent les microangiopathies thrombotiques (MAT) telles que le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique (1 %), les stéatoses hépatiques gravidiques, les affections hématologiques, ainsi que les thrombopénies médicamenteuses (causées par l'héparine, les AINS, l'aspirine) ou toxiques (1 %). Le traitement de la pré-éclampsie et du syndrome HELLP repose sur des mesures de réanimation et sur l'extraction du fœtus, laquelle sera discutée en fonction du terme de grossesse et de la présence ou non des signes d'extraction. Pendant le purpura thrombopénique immunologique (PTI), aucun traitement spécifique n'est généralement requis pendant la grossesse, sauf en cas de saignement ou de numération plaquettaire inférieure à $30 \times 10^9/L$. Il est crucial de bien préparer l'accouchement qui, sauf contre-indication obstétrique, est généralement programmé par voie basse. Un taux plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/L$ est requis pour l'accouchement et de $75 \times 10^9/L$ pour une rachianesthésie. Le traitement consiste en une courte cure de corticoïdes associée à des immunoglobulines dans les cas les plus graves résistant à la corticothérapie. Le rituximab, un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 des lymphocytes B, est l'un des agents pour lesquels les données sur la grossesse sont en augmentation. Une autre option prometteuse est le Romiplostim, un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine, dont l'utilisation a été documentée dans des rapports de cas, sans signalisation jusqu'à présent de complications fœtales. Il existe un risque de thrombopénie néonatale, nécessitant un suivi de l'hémogramme chez le nouveau-né à la naissance et dans les cinq jours suivants.

INTRODUCTION :

La thrombopénie se caractérise par un nombre de plaquettes inférieur à 150 G/L, que ce soit en dehors de la grossesse ou dans ce contexte. Il est recommandé de prendre des précautions pour vérifier qu'il n'y a pas de faux positif. Une nouvelle numération plaquettaire doit être effectuée sur un échantillon prélevé avec du citrate, qui est utilisé comme anticoagulant dans le tube de prélèvement sanguin [1]. Cela permet au médecin de surveiller l'évolution de la thrombopénie et de la prendre en charge de manière appropriée. Les étiologies sont diverses entre la thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne, la thrombopénie associée à un syndrome vasculo-rénal et les autres étiologiques d'origine immunologique. Selon les études menées, la thrombopénie gestationnelle dite idiopathique est, dans la plupart des cas, sans danger pour la parturiente et son nouveau-né.[2][3] La prise en charge est multidisciplinaire fonction du diagnostic étiologique, entre l'obstétricien, le réanimateur, hématologue et interniste.

EPIDEMIOLOGIE :

La deuxième anomalie hématologique la plus courante chez les femmes enceintes, après l'anémie est la thrombopénie. En effet, entre 6 et 10 % des grossesses sont associées à une thrombopénie, dont les causes peuvent être attribuées à la grossesse elle-même en raison de modifications métaboliques et immunologiques, mais peuvent également être indépendantes de celle-ci. Les causes des thrombopénies chez la parturiente sont principalement la thrombopénie gestationnelle, qui représente 75 % des cas. Les autres causes comprennent les thrombopénies survenant dans un contexte obstétrical, telles que la prééclampsie et le syndrome HELLP, ainsi que la coagulation intravasculaire disséminée (18 %), et le purpura thrombopénique immunologique primaire ou secondaire (5 %).[4] D'autres causes moins fréquentes de la thrombopénie comprennent les microangiopathies thrombotiques (MAT) telles que le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique (1 %), les stéatoses hépatiques gravidiques, les affections hématologiques, ainsi que les thrombopénies médicamenteuses (causées par l'héparine, les AINS, l'aspirine) ou toxiques (1 %).

Diagnostic positif :

Le diagnostic positif se manifeste cliniquement par des symptômes hémorragiques tels que le purpura pétéchial ou ecchymotique, les gingivorragies ou épistaxis, indiquant un trouble de l'hémostase primaire de type cutanéomuqueux. Dans certains cas, une hémorragie viscérale peut mettre en jeu le pronostic vital, tandis que les hématuries et hématomes sont plus rares. Dans certaines thrombopénies, le syndrome hémorragique est presque absent, et ce sont les manifestations thrombotiques qui sont prédominantes (comme dans la thrombopénie induite par l'héparine, la CIVD, le lupus ou le syndrome des anti phospholipides).

Sur le plan biologique, une thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L. Cette condition peut varier en intensité et être présente de manière isolée ou associée à des anomalies des autres lignées sanguines, telles que l'anémie, la leucopénie et l'hyperleucocytose. En cas de thrombopénie détectée lors de la numération, il est nécessaire d'éliminer la possibilité d'une fausse thrombopénie en effectuant une numération plaquettaire sur un tube citraté (bleu), en plus du tube EDTA. Il est à noter que des amas de plaquettes peuvent persister dans moins de 10% des cas sur le tube citraté. [5]

Diagnostic différentiel :

Les thrombopénies dites fausses peuvent être causées par divers facteurs, tels que les thrombopénies de dilution liées à l'hypersplénisme et à la séquestration splénique, ou à des transfusions massives de culots globulaires et de plasma. La pseudo-thrombopénie survient généralement lors du prélèvement sanguin dans un tube contenant de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) ou un autre anticoagulant tel que le citrate, l'oxalate ou l'héparine. De plus, il existe la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), qui se manifeste chez les patients recevant un traitement à l'héparine.[6]

Prise en charge :

1. Évaluation de la gravité :

Pour évaluer la gravité de la thrombopénie et guider une prise en charge adéquate, on peut la classer en trois types en fonction de son niveau : une thrombopénie est considérée mineure lorsque le nombre de plaquettes est compris entre 100 000 et 149 000/mm³, modérée lorsqu'il est entre 50 000 et 99 000/mm³, et sévère lorsqu'il est inférieur à 50 000/mm³. [7]

Dans le cadre du syndrome HELLP, le taux de plaquettes peut chuter de 150 000/mm³ à moins de 80 000/mm³ en seulement une douzaine d'heures. Il est donc crucial de surveiller étroitement ce paramètre pour prévenir les complications hémorragiques chez la mère pendant l'accouchement et également après, telles qu'un hématome de la paroi abdominale après une césarienne.[8,9]

En fin de la grossesse, il faut impérativement surveiller l'évolution de la numération plaquettaire dès le lendemain de l'accouchement, de manière à identifier le nadir de la thrombopénie en cas de syndrome HELLP, qui peut s'aggraver dans le post-partum [8,9,10].

2. Les étiologies :

Pendant la grossesse, la thrombopénie est rarement d'origine centrale, c'est-à-dire associée aux anomalies des autres lignées sanguines (une leucopénie ou une anémie) alors que la majorité des étiologies est d'origine périphérique pendant la grossesse.

a- Thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne (TGIB) :

La thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne constitue 75 % des cas de thrombopénie et ne présente aucun risque pour la mère et le fœtus/nouveau-né.(11) Son diagnostic n'est confirmé que si les cinq critères suivants sont réunis : (12)

- Une thrombopénie modérée et sans symptômes ;
- Apparition de la thrombopénie en fin de grossesse, généralement au troisième trimestre, parfois à la fin du deuxième trimestre ;
- Absence d'antécédents de thrombopénie, sauf pendant une grossesse précédente ;
- Absence de thrombopénie chez le nouveau-né ;
- Amélioration spontanée de la thrombopénie après l'accouchement.

b- thrombopénie associée à un syndrome vasculo-rénal

Le diagnostic est évident devant un tableau de pré éclampsie, défini par l'association au-delà de 20 semaines d'aménorrhée d'une HTA gravidique (PA systolique >140 mm Hg et/ou une PA diastolique > 90 mm Hg) et d'une protéinurie > 300 mg /24h ou albuminurie > ++ à la bandelette urinaire, compliqué ou non d'un Hellp syndrome défini par une cytolyse hépatique, hémolyse et une thrombopénie) (4)

c- les autres thrombopénies :

Il est crucial de vérifier l'intégrité des autres lignées sanguines pour écarter des anomalies relativement fréquentes mais sans gravité, telles qu'une pseudo-thrombopénie à l'EDTA, ainsi que pour exclure des pathologies rares mais graves, comme une microangiopathie thrombotique (MAT), une leucémie aiguë ou un lymphome. Certaines sérologies, telles que le VIH, les hépatites B et C, ainsi que le CMV, doivent être effectuées dans certains contextes. Si ces tests sont négatifs, d'autres causes de thrombopénie doivent être évoquées :

○ Thrombopénie auto-immune ou PTI

la principale cause de thrombopénie pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse. **(13)** Il est crucial de considérer ce diagnostic car la thrombopénie peut s'aggraver pendant la grossesse et les anticorps peuvent traverser la barrière placentaire, entraînant une thrombopénie chez le fœtus/nouveau-né. **(14)**

son diagnostic est souvent difficile à établir pendant la grossesse et repose généralement sur l'exclusion d'autres causes. Un suivi régulier du compte plaquettaire chez la mère pendant la grossesse, ainsi que le contrôle des plaquettes chez le nouveau-né à la naissance et entre trois et cinq jours de vie, sont des éléments importants dans la gestion de cette condition. **(15)**

○ Thrombopénie associée à une autre maladie autoimmune

Une thrombopénie peut être associée à une autre maladie auto-immune telle que le *lupus érythémateux systémique* (LES) : ce diagnostic est peu probable en présence d'une thrombopénie isolée, de découverte fortuite, sans autre anomalie de la formule sanguine et sans aucun symptôme évoquant une maladie auto-immune.

○ Syndrome des anticorps anti phospholipides (SAPL)

Ce diagnostic est établi sur la base de critères cliniques recherchés à l'interrogatoire tels que des antécédents de complications thrombotiques artérielles ou veineuses et/ou de complications obstétricales et biologiques par la présence d'anticorps anti-phospholipides. Dans environ 30 % des cas, une thrombopénie peut être observée, mais il n'a jamais été évalué si un traitement est indiqué en cas de découverte fortuite d'anticorps anti-phospholipides lors de l'investigation d'une thrombopénie détectée au cours de la grossesse, en l'absence de symptômes. **(16)**

○ Thrombopénie constitutionnelle

Elle est souvent d'origine héréditaire ; si un diagnostic précis n'a pas été établi avant la grossesse, il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de plaquettes chez la parturiente, de contrôler les plaquettes du nouveau-né et bien entendu, d'effectuer des investigations familiales.

○ Thrombopénie médicamenteuse

Ce diagnostic doit être pris en considération même si le nombre de médicaments prescrits pendant la grossesse est généralement restreint. Il est confirmé si le nombre de plaquettes revient à la normale après l'arrêt du médicament suspecté, mais dans la plupart des cas, aucune analyse spécifique n'est nécessaire, sauf en cas de suspicion de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine.

○ Anomalies de la coagulation associées à une thrombopénie

Ces anomalies sont peu fréquentes et sont généralement dépistées par l'anamnèse (symptômes de diathèse pour la maladie de Willebrand de type 2B ; problème infectieux ou autre pathologie associés à une thrombopénie, voire à une CIVD). Certaines malformations vasculaires peuvent être à l'origine d'une CIVD mais elles sont très rares. »

3. Les options thérapeutiques :

Parmi les options thérapeutiques pour la thrombopénie, la corticothérapie peut être utilisée en cas de PTI et de maladies auto-immunes telles que le lupus et le syndrome des anti phospholipides (SAPL). Les immunoglobulines intraveineuses sont également prescrites dans les cas de thrombopénies sévères présentant un risque hémorragique important, ainsi que dans les cas où il existe un risque de diabète gestationnel lors de la corticothérapie (par exemple en cas d'obésité ou d'antécédents familiaux de diabète). **(3-17)**

Étant donné que l'efficacité des corticostéroïdes et des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est imparfaite et compte tenu des préoccupations concernant leurs éventuelles toxicités, l'exploration de nouvelles thérapies pour la PTI est intéressante. Le rituximab, un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 des lymphocytes B, est l'un de ces agents pour lesquels les données sur la grossesse

sont en augmentation. Une autre option prometteuse est le Romiplostim, un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine, dont l'utilisation a été documentée dans des rapports de cas, sans signalisation jusqu'à présent de complications fœtales. (27)

En peripartum, l'administration d'une rachianesthésie est contre-indiquée lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 G/L en raison du risque de formation d'un hématome ou de complications neurologiques. Un accouchement par voie basse est considéré comme sûr lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 G/L. Cependant, une transfusion de concentrés plaquettaires est recommandée en préparation à l'accouchement si le taux de plaquettes est inférieur à 30 G/L. Si une césarienne est nécessaire et que le taux de plaquettes est inférieur à 50 G/L, une transfusion de plaquettes est nécessaire. [3,18,19]

L'American College of Obstetricians and Gynecologists ne recommande pas l'accouchement vaginal assisté (comme l'utilisation de forceps ou l'assistance par aspiration) pour un fœtus présentant un trouble de la coagulation connu ou suspecté. Cette recommandation découle des taux de complications rapportés associés à l'utilisation d'instruments pendant l'accouchement. (28)

En présence d'une thrombopénie sévère associée à une pré éclampsie ou un syndrome HELLP, une extraction fœtale est nécessaire après avoir réalisé une maturation pulmonaire fœtale par l'administration de corticoïdes, comme suggéré par Magann et ses collègues.[20]

En postpartum, dans la plupart des cas, le taux de plaquettes remonte, mais il persiste toujours un risque de développer un syndrome HELLP dans les premiers jours, en particulier chez les femmes atteintes de pré éclampsie, même si les signes cliniques ont disparu et que la tension artérielle est revenue à la normale.[21]

Le taux de plaquettes revient à son niveau préconceptionnel entre trois et six semaines, voire plus, après l'accouchement. Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire au 1^{er} et au 3^{ème} jour du post-partum, puis à nouveau au 21^{ème} jour .[22,21,23] Après trois mois de post-partum, une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L devrait nous amener à envisager le diagnostic de PTI.

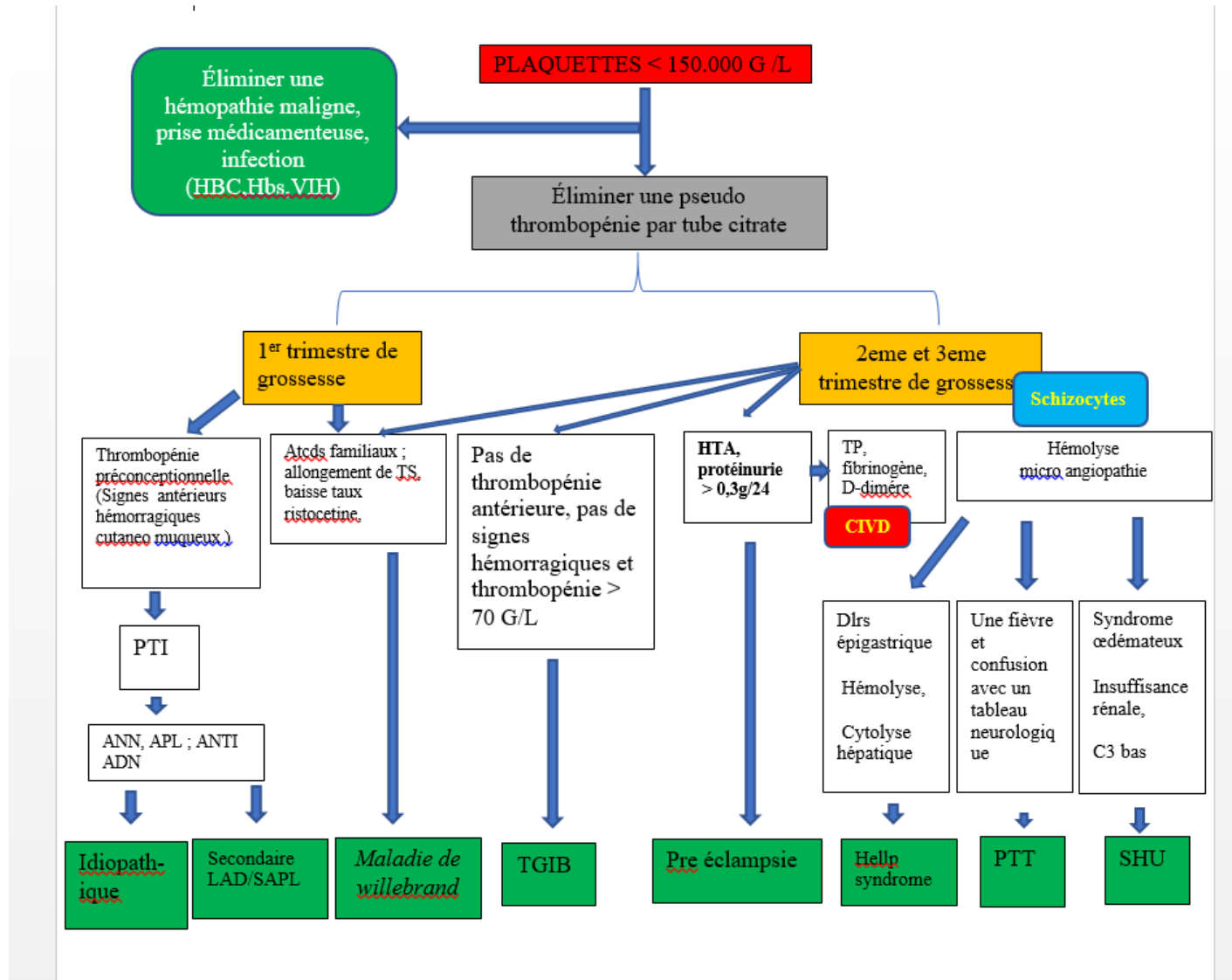
4. Le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure :

Il est recommandé de réaliser une numération plaquettaire au début du premier trimestre de la grossesse suivante afin de déterminer la fréquence de surveillance du taux de plaquettes en cas de thrombopénie. Cette fréquence dépend également du déroulement de la grossesse précédente et de la présence ou non de complications obstétricales telles qu'une pré éclampsie ou un syndrome HELLP. Ces complications peuvent se reproduire, [24] tout comme la thrombopénie gestationnelle idiopathique bénigne (TGIB), tandis qu'une thrombopénie auto immune (PTI) peut s'aggraver pendant la période conceptionnelle. [25,26]

Conclusion :

La thrombopénie gestationnelle demeure idiopathique dans la plupart des cas, sans conséquences materno-fœtales significatives. Son diagnostic doit être exclu. Une investigation étiologique, basée sur l'anamnèse, l'examen clinique et des examens complémentaires de routine, peut conduire à envisager une pathologie auto-immune ou obstétricale grave. La confirmation d'un diagnostic étiologique nécessitera une prise en charge thérapeutique pluridisciplinaire adaptée dans le but de réduire les risques materno-fœtaux associés, notamment le risque hémorragique. Une collaboration étroite entre obstétriciens, anesthésistes, hématologues et internistes est souvent indispensable pour déterminer les meilleures options thérapeutiques dans de telles situations.

la démarche à suivre pour gérer une thrombopénie dans le cadre obstétrical



REFERENCES :

- [1] Mc Crae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and treatment. Blood Rev 2003;17:7–14.
- [2] Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, et al. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;128:163–8.
- [3] 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. Br J Haematol 2003;120:574–96.
- [4] McCrae KR, « Thrombocytopenia in pregnancy », Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010; 2010:397–402.
- [5] Association de biologie pratique. Confrontations ABP en cytologie hématologique. <http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=95>. [Image en ligne]. (Consulté le 22/02/2018).
- [6] Chia J, Hsia CC. Pseudothrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4168. [PubMed]

- Bizzaro N. Laboratorio di Patologia Clinica Ospedale Civile Tolmezzo. Italy: 2007. Pseudothrombocytopenia; pp. 999-1004.
- [7] Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count (HELLP) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1373-84.
- [8] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
- [9] Martin JN, Blake PG, Perry Jr KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1501-13.
- [10] Martin Jr JN, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. -Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;62, 126-37s.
- 11 Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000;37:275-89.
- 12 George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura : A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
- 13 McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy : Differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003;17:7-14.
- 14 Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
- 15 Weibert 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.
- 16. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376:1498-509.
- [17] Godeau B. Actualités du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte : de la physiopathologie au traitement. *Rev Med Interne* 2007;28, Suppl4 : S315-6. Disponible en ligne 5 octobre (<http://www.sciencedirect.com/science/journal/02488663>).
- [18] AFSSAPS. « Transfusion de plaquettes : produit, indications » recommandations de juin 2003 (<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf5/rbp/plaqarg.pdf>).
- [19] SFAR. « Les blocs périmédullaires chez l'adulte ». Recommandations pour la pratique clinique 2006 (<http://www.sfar.org/s/article.php?id=312>).
- [20] Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin Jr JN. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-53.
- 21. Pourrat O, Jabouille E, Brizard A, Ragot S, Marechaud M, Pierre F. Speed of returning of the platelet count back to normal during postpartum period after occurrence of thrombocytopenia during pregnancy: a consecutive series of 92 cases. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:139, abstract.
- [22] Pourrat O, Pierre F. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:132.
- [23] Pourrat O, Brizard A, Pierre F. Causes of thrombocytopenia in triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1797.
- [24] Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at less or equal to 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 1504-7.
- [25] Tchernia G, Morel-Kopp MC, Yvart J, Kaplan C. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal auto-immunity. *Br J Haematol* 1993;84: 457-63.
- [26] Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, Yvart J, Weill B, Tchernia G. Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow-up of 50 cases. *Blood* 1998;92:4573-80.

- (27) Dongmei soleil¹, Nadine Shehata^{2,3}, and al, Corticostéroïdes comparés aux immunoglobulines intraveineuses pour le traitement de la thrombocytopénie immunitaire pendant la grossesse Volume 128, numéro 10, 8 septembre 2016, pages 1329-1335
- (28) Comité des bulletins de pratique – Obstétrique ACOG Practice Bulletin n° 154 : accouchement vaginal opératoire. Obstet Gynecol, 126 (5) (2015), pp