

# Trouble de l'hémostase aux urgences

N. Nathan, A. Julia

*Cette revue doit permettre au clinicien urgentiste de comprendre la signification des tests d'hémostase et le rôle fondamental des plaquettes et de la voie extrinsèque de la coagulation dans les processus in vivo de l'hémostase physiologique et pathologique. L'hémostase est par ailleurs un phénomène labile dans le temps et d'autant plus difficilement apprécié par les tests d'hémostase que ces derniers sont longs à obtenir. Sont abordés les éléments pratiques permettant d'évoquer le diagnostic, d'établir un diagnostic étiologique et d'entreprendre les premières thérapeutiques pour les différents troubles de l'hémostase qui peuvent être rencontrés aux urgences. L'ensemble des anomalies de l'hémostase, qu'elles soient congénitales comme les hémophilies ou acquises comme les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), nécessitent une coopération entre les différentes équipes cliniques ou biologiques et l'Établissement français du sang.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Hémostase ; Fibrinolyse ; Hémophilie ; Bilan coagulation ; Temps de saignement ; Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

## Plan

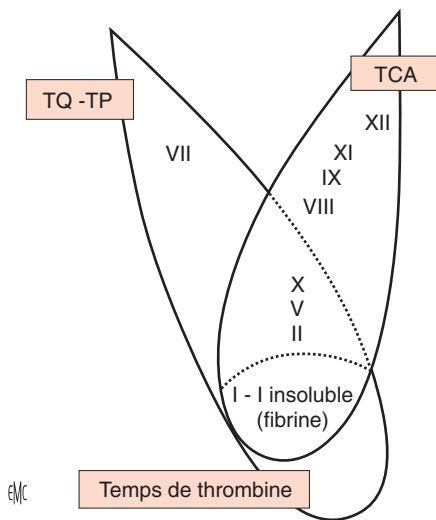
■ Introduction	1
■ Hémostase normale	1
Description de la cascade de coagulation	2
Coagulation	3
Inactivation de la coagulation et fibrinolyse	3
■ Exploration de l'hémostase : tests accessibles à la pratique clinique, réalisation et interprétation	5
Exploration de la fonction plaquettaire	5
Évaluation de la coagulation	6
Évaluation de la fibrinolyse	6
Tests délocalisés au lit du malade	6
■ Attitude pratique devant un trouble de l'hémostase	7
Saignement pathologique associé à un trouble de l'hémostase	7
Trouble de l'hémostase et circonstances cliniques particulières - diagnostic et traitement	13
■ Conclusion	21

## ■ Introduction

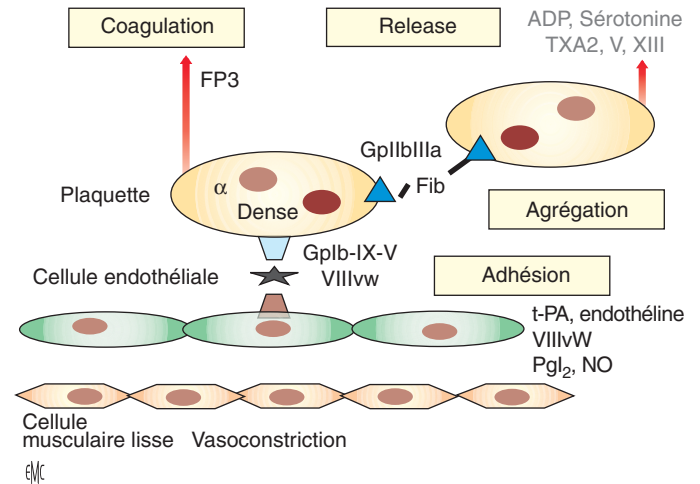
L'hémostase, phénomène physiologique complexe destiné à limiter les pertes sanguines en cas d'agression, est aussi un phénomène très labile observé dans de nombreuses situations d'urgence. Les troubles de coagulation (acquis ou congénitaux) observés dans un service d'urgence sont souvent d'installation aiguë, intense, engageant alors le pronostic vital. Le but de cette revue est de préciser les différentes étiologies pouvant induire un trouble de l'hémostase, les différents examens complémentaires permettant d'en faire le diagnostic étiologique ainsi que les éléments thérapeutiques précis permettant de contrôler le risque vital.

## ■ Hémostase normale

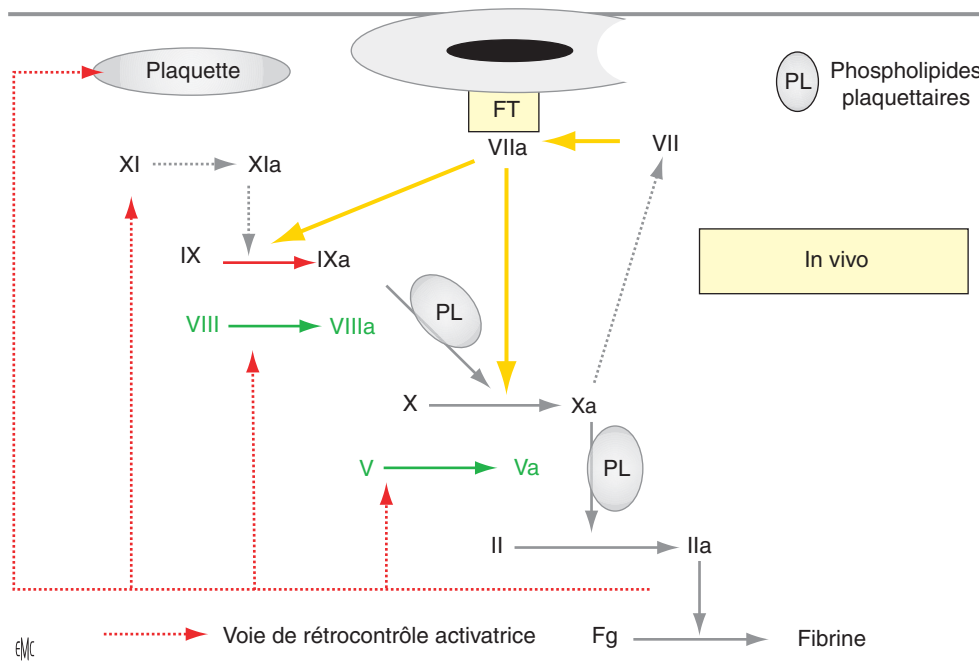
L'hémostase physiologique est l'ensemble des mécanismes assurant la conservation de l'intégrité vasculaire. Grâce à ses propriétés contractiles et/ou sécrétoires, la paroi vasculaire participe au processus d'hémostase au même titre que les constituants du plasma, les plaquettes, les globules rouges et blancs. Classiquement, l'hémostase physiologique est assurée par une cascade d'événements schématisés en hémostase primaire (formation du clou plaquettaire par les plaquettes) suivie d'une coagulation plasmatique (anciennement hémostase secondaire), et de la fibrinolyse. La coagulation peut s'effectuer classiquement suivant deux voies enzymatiques dénommées intrinsèque et extrinsèque (Fig. 1). Cette schématisation permet de comprendre la signification des tests usuels de coagulation au laboratoire : temps de Quick, temps de céphaline activée (TCA) ou temps de thrombine (TT), mais elle n'a aucune réalité physiologique. En effet, les processus d'activation et de lyse surviennent de façon simultanée et coordonnée à la surface de la plaquette ou de toute surface chargée négativement, entraînant l'activation des complexes procoagulants (complexes activateurs du X et du II) (Fig. 2,3). De plus, il existe des boucles d'amplification entre les complexes activateurs qui permettent d'accélérer physiologiquement les processus de coagulation en cas de plaie vasculaire, mais surtout de pallier un déficit plus ou moins marqué d'un des facteurs de coagulation (Fig. 3). La formation du caillot est un phénomène qui nécessite une stabilisation pour former le caillot définitif, mais aussi une inhibition/contre-régulation pour éviter une thrombose extensive. Ces faits expliquent pourquoi les tests biologiques ne sont prédictifs ni de saignement ni de thrombose dans nombre de cas car ils n'explorent ni les boucles d'amplification entre les complexes activateurs, ni les mécanismes de stabilisation du caillot, ni la balance coagulation-lyse du caillot, ni l'interaction sang-paroi vasculaire.



**Figure 1.** Voies enzymatiques intrinsèques et extrinsèques de la coagulation. Vision classique.



**Figure 2.** Hémostase primaire. ADP : acide adénosine diphosphorique ; TXA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub> ; Fib : fibrinogène ; t-PA : *tissue plasminogen activator* ; Pgl<sub>2</sub> : prostaglandine I<sub>2</sub> ; NO : monoxyde d'azote.



**Figure 3.** Activation de la coagulation in vivo et boucles d'autoamplification.

L'analyse globale du mécanisme de coagulation et de ses interactions permet d'expliquer aussi le rôle fondamental des plaquettes et de certains facteurs de coagulation (facteurs I, VIIIc et IX) dans le maintien de l'intégrité vasculaire ainsi que le rôle associé de l'hypothermie, des globules rouges et des leucocytes.

## Description de la cascade de coagulation

### Hémostase primaire

L'hémostase primaire est longtemps restée limitée aux seules fonctions plaquettaires d'adhésion au sous-endothélium, d'agrégation (voies de l'adénosine diphosphorique [ADP], du thromboxane) et relargage plaquettaire de substances vasoactives et procoagulantes contenues dans les granules denses et les granules alpha.

Classiquement la plaquette adhère au collagène du sous-endothélium grâce à son récepteur de membrane (glycoprotéine GpIa-II). D'autres glycoprotéines de surface interviennent : la glycoprotéine GpIb-IX qui permet l'adhésion des microfibrilles par l'intermédiaire du facteur de von Willebrand, et la glycoprotéine GpIIb/IIIa qui forme un pont entre les plaquettes par l'intermédiaire du fibrinogène. Les plaquettes activées expriment à leur surface des phospholipides chargés négativement et de

nouvelles glycoprotéines, et s'agrègent entre elles suivant des voies d'agrégation mettant en jeu l'ADP, le thromboxane A<sub>2</sub>, le collagène, la thrombine, mais aussi la sérotonine, le *platelet activating factor*, l'adrénaline, etc. Un grand nombre d'autres récepteurs sont décrits et participent au phénomène d'agrégation plaquettaire [1].

L'hémostase primaire n'est pas un phénomène indépendant de la coagulation plasmatique et des vaisseaux. Les structures vasculaires participent de façon essentielle aux processus d'hémostase comme en témoigne la gravité des hémorragies observées chez des sujets porteurs d'anomalies congénitales du tissu conjonctif (maladie de Marfan ou d'Ehlers-Danlos) [2]. En effet, elle résulte de l'interaction des plaquettes, des cellules endothéliales et musculaires lisses, de certaines protéines de la coagulation (facteur I, V et II notamment), des cellules sanguines circulantes (globules rouges générateurs d'ADP par exemple, polynucléaires neutrophiles, monocytes, etc.) [3, 4] et des substances pro ou antiagrégantes libérées à proximité des plaquettes (Fig. 2). Les plus anciennement reconnues sont la prostacycline et le thromboxane A<sub>2</sub> auxquels il faudrait rajouter une liste non exhaustive de substances comme l'adrénaline, la sérotonine voire l'oxyde nitrique (NO) dont la place et l'importance physiologique réelles sont mal connues.

Le rôle de la plaquette ne se limite pas à l'hémostase primaire. D'une part, l'expression des phospholipides membranaires à la surface sert de support aux phénomènes de coagulation plasmatique (cf. infra). D'autre part, les granules  $\alpha$  plaquettaire contiennent du facteur V libéré au cours de la phase sécrétoire plaquettaire (son action serait prépondérante à celle du facteur V d'origine plasmatique). Au cours de l'activation plaquettaire, le réarrangement des phospholipides de surface conduit à l'expression de phosphatidylsérine à la surface de la plaquette (anciennement dénommé  $FP_3$ ) qui, par sa charge négative, participe à la fixation des facteurs vitamine K dépendants en présence de calcium (Fig. 1). L'hémostase primaire et la coagulation sont donc reliées entre elles par des phénomènes de feedback (Fig. 3). La plaquette apparaît donc comme un élément clé de l'hémostase in vivo.

## Coagulation

Elle correspond à la consolidation du thrombus plaquettaire par la formation du réseau de fibrine qui est l'aboutissement d'une chaîne de réactions enzymatiques se déroulant à la surface des membranes cellulaires (en particulier des plaquettes).

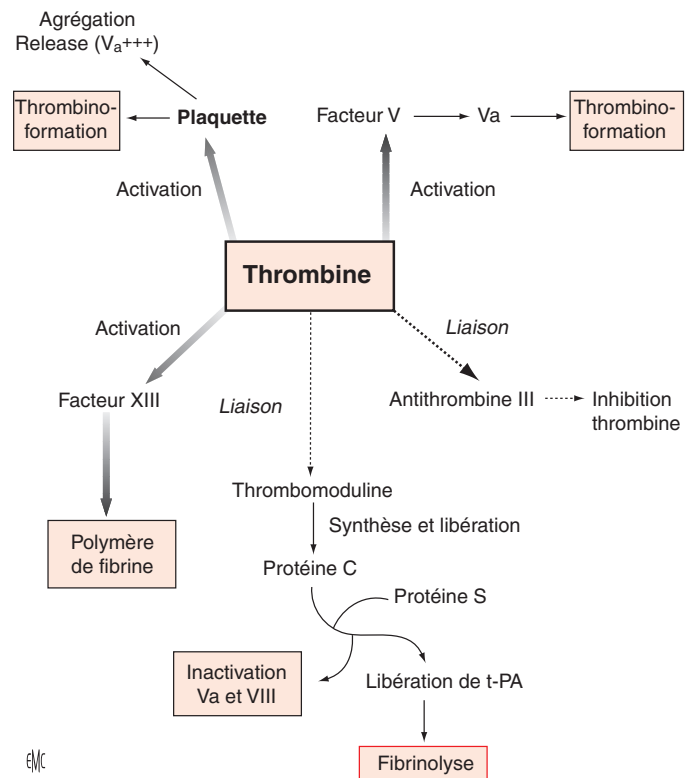
Cette cascade enzymatique subit une autoamplification très importante limitée par la présence des inhibiteurs de la coagulation.

Les réactions enzymatiques se font suite sur des surfaces chargées négativement et font intervenir des enzymes (facteur VII, IX, X), des substrats (facteur II et fibrinogène), des cofacteurs (facteur tissulaire, facteur VIII, facteur V) et kinogène de haut poids moléculaire (HMWK). Le calcium sert de pont entre les molécules chargées négativement et est donc essentiel à chacune des étapes. Les surfaces sont le collagène sous-endothélial (activant la voie intrinsèque), la membrane d'une cellule exprimant le facteur tissulaire (activant la voie extrinsèque), les microvésicules de phosphatidylsérine plaquettaire ou endothéliale.

In vivo, l'hémostase est initiée par le contact du facteur tissulaire avec le facteur VII en présence de calcium. Le facteur tissulaire (FT), protéine intrinsèque, est exprimé à la surface des cellules endothéliales soumises à une agression mais aussi des polynucléaires lors du sepsis. Cette phase est analysée in vitro par le TP (taux de prothrombine) ou TQ (temps de Quick). Le complexe [facteur VII activé - facteur tissulaire - calcium] permet l'activation du facteur IX à faible concentration et du facteur X à plus forte concentration. Le facteur X peut être activé par le complexe activateur du X (IXa - VIIIa -  $Ca^{++}$  - phospholipide), via l'activation du IX qui se lie à son cofacteur, le facteur VIII, à la surface des phospholipides membranaires de la plaquette grâce à la présence de calcium. Le facteur Xa a une double fonction : l'activation ultérieure de la coagulation et la limitation du processus. Le facteur Xa, sous forme de traces, se lie au TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire) pour former un complexe quaternaire (FT - VIIa - Xa - TFPI) bloquant la voie d'activation du VII, et donc limitant l'extension du phénomène initial. Le facteur X activé va former le complexe activateur du II (prothrombinase) en se liant au facteur Va, toujours sur les phospholipides membranaires et en présence de calcium. Ce complexe permet la formation de thrombine pouvant être libérée dans le torrent circulatoire et exercer ses actions pléiotropiques (Fig. 4) (transformation du fibrinogène en fibrine, activation de la plaquette, fibrinolyse), pro-inflammatoires, vasoréactives et paradoxalement anticoagulantes par son action sur la protéine C qu'elle active.

La thrombine, enzyme-clé de la coagulation, est au centre des principales boucles d'amplification : elle active les cofacteurs V et VIII, le F-XI, le F-XIII, les plaquettes.

D'autre part, le complexe FT - VIIa active le F-VIII par phénomène d'autoactivation. Les quantités de thrombine nécessaires à la coagulation sont très faibles. Ainsi, en l'absence de système de régulation, la thrombine générée dans 1 ml de sang total pourrait activer tout le fibrinogène contenu dans environ 3 litres de sang et induire sa coagulation.



**Figure 4.** Rôle central de la thrombine dans la coagulation et la fibrinolyse.

La classique voie endogène de la coagulation initiée par le F-XII n'occupe qu'une place accessoire in vivo, et ce n'est que tardivement que la thrombine active le F-XI. D'autre part, le F-XII ne participe pas de façon importante à la formation du caillot. Son rôle principal est d'activer la fibrinolyse : le F-XII est activé au contact de la plaie et il existe une activation réciproque du F-XII et de la kallikréine. Ceci permet l'activation de la fibrinolyse et d'autres systèmes comme le complément, les kinines, et l'inflammation. Ainsi, les patients présentant des déficits majeurs en F-XII n'ont pas de manifestation hémorragique.

## Inactivation de la coagulation et fibrinolyse

### Inactivation de la coagulation

L'intervention des inhibiteurs permet de limiter, in situ, la formation de thrombine :

- l'antithrombine (AT) se lie aux facteurs activés, en particulier à la thrombine et au Xa, rendant ainsi ces deux facteurs inactifs. L'action de l'AT est fortement augmentée de façon physiologique en se fixant aux héparan-sulfates de la paroi vasculaire, et de façon thérapeutique par l'héparine ;
- la fixation de la thrombine sur la thrombomoduline présente à la surface de la cellule endothéliale permet l'inactivation de la thrombine en tant qu'enzyme procoagulante, et l'activation du principal système inhibiteur : le système [Protéine C - Protéine S] qui casse la principale boucle d'amplification en inhibant les F-Va et VIIIa. La protéine C serait une des voies d'activation de la fibrinolyse.

Le TFPI inhibe le complexe [FT - VIIa].

Le facteur XII activé active la kallikréine et la fibrinolyse.

L'équilibre des systèmes activateurs-inhibiteurs permet à la coagulation de rester parfaitement limitée à la plaie vasculaire sans dissémination d'un excès de thrombine dans l'ensemble de l'arbre vasculaire.

### Fibrinolyse

Elle permet l'élimination de la fibrine par une formation de plasmine qui entraîne la protéolyse du caillot de fibrine.

**Tableau 1.**  
Facteurs de coagulation.

Facteur	Nom usuel	Type	Lieu de synthèse	1/2 vie	Valeurs normales	Taux minimum nécessaire pour la chirurgie	Risque hémorragique si déficit	Transmission du déficit
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	2 à 6 j	1,5 à 4 g/l	0,5 à 1 g/l anomalie qualitative possible	Modéré	Autosomique récessif <sup>b</sup>
II	Prothrombine	Protéase	Foie	2 à 5 j	70 à 130 % (100 µg/ml)	20 à 40 %	Modéré	Autosomique récessif <sup>b</sup>
III	Facteur tissulaire	Cofacteur	Vaisseaux	?	?	?	?	?
IV	Calcium							
V	Proaccélélerine (facteur labile)	Cofacteur	Foie	6 à 12 h	5 à 12 µg/ml 70 à 130 %	5 à 20 %	Modéré	Autosomique récessif <sup>b</sup>
VII <sup>a</sup>	Proconvertine (facteur labile)	Protéase	Foie	3 à 6 h	0,5 µg/ml 70 à 150 %	5 à 35 % [30 à 50 %]	Modéré + risque thrombotique	Autosomique récessif <sup>b</sup>
VIII <sub>c</sub>	Antihémophilique A	Cofacteur		10 à 18 h	0,2 µg/ml 50 à 200 %	30 à 50 % > 50 % si chirurgie hémorragique	Sévère	Récessif lié à X
vWF	von Willebrand	Adhésion	Endothélium plaquettes	10 h	10 µl/ml	30 à 50 % ≥ 50 à 60 % si chirurgie hémorragique	Sévère	Autosomique dominant ou récessif
IX	Antihémophilique B (Christmas)	Protéase	Foie	24 à 48 h	5 µg/ml 70 à 130 %	20 à 30 % > 40 à 50 % si chirurgie hémorragique	Sévère	Récessif lié à l'X
X	Stuart	Protéase	Foie	24 à 60 h	10 µg/ml 70 à 130 %	10 à 20 % > 30 % si chirurgie hémorragique	Faible	Autosomique récessif
XI	PTA Rosenthal	Protéase	Foie	40 à 80 h	5 µg/ml 70 à 130 %	20 à 30 %	Faible	Autosomique récessif
XII	Hageman	Protéase	Foie	60 h	30 µg/ml 40 à 150 %	0	Nul - thrombotique	Autosomique récessif
XIII	Stabilisant fibrine	Transamidase	Foie plaquettes	6 à 12 j	15 µg/ml 50 à 200 %	1 à 3 % > 5 % si chirurgie	Tardif et rare	Autosomique récessif ou lié à X <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Seule protéine circulante sous la forme active.<sup>b</sup> Anomalie exceptionnelle.

La plasmine est issue de son zymogène, le plasminogène.

L'activation du plasminogène en plasmine est due à l'action d'activateurs dont le principal est le t-PA (*tissu plasminogen activator*), synthétisé par la cellule endothéliale. Parmi les autres activateurs on retrouve l'urokinase et le F-XIIa.

L'activité du système fibrinolytique est limitée par des inhibiteurs : le PAI, inhibiteur du t-PA et de l'urokinase, synthétisé par la cellule endothéliale, et l' $\alpha_2$  antiplasmine inhibiteur de la plasmine. Il existe un inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine, le TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*), qui permet au caillot de se stabiliser et de s'organiser.

À l'état normal, l'équilibre du système fibrinolytique permet une lyse in situ du caillot confinée à la surface de la fibrine, et évite la dissémination de la plasmine. En effet, la plasmine a une activité enzymatique étendue : elle peut protéolyser non seulement la fibrine mais aussi le fibrinogène, le F-V, le F-VIII, etc.

L'hémostase primaire et les voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation sont donc interdépendantes grâce aux boucles d'amplification et sont activées simultanément au cours des phénomènes physiologiques de la coagulation. Ceci aide à mieux comprendre pourquoi, en pratique clinique, les tests de coagulation in vitro ne permettent pas d'explorer complètement les altérations de l'hémostase initiatrices du saignement et ne permettent donc pas de prédire le risque hémorragique [5].

L'hémostase secondaire met en jeu de nombreux autres facteurs plasmatiques dont le déficit quantitatif peut être associé à un risque hémorragique très inégal (Tableau 1).

## “ Points forts

L'hémostase physiologique se produit à la surface de la plaquette et fait intervenir prioritairement la voie extrinsèque de la coagulation.

Les fonctionnements enzymatiques au cours de l'hémostase physiologique sont optimaux à 37 °C et diminuent avec l'hypothermie. La déperdition thermique est un facteur favorisant l'expression clinique d'un trouble de l'hémostase. De même, la présence d'érythrocytes et de calcium est indispensable à la constitution d'un caillot stable.

La coagulation est un phénomène autoamplifié au centre duquel se trouve la thrombine.

L'extension du caillot est limitée par la fibrinolyse et le système protéine C - protéine S - antithrombine.

## ■ Exploration de l'hémostase : tests accessibles à la pratique clinique, réalisation et interprétation

### Exploration de la fonction plaquettaire

Seuls le temps de saignement (in vivo), le temps d'occlusion (in vitro), les tests d'agrégation et « release » plaquettaires in vitro permettent, en routine clinique, d'évaluer la fonction plaquettaire.

#### Temps de saignement

Le temps de saignement est le seul test utilisable en pratique clinique pour évaluer la fonction plaquettaire globale in vivo et l'interaction plaquette – paroi vasculaire – sang.

Du fait de son absence de sensibilité et répétabilité, le test de Duke (incision au vaccinostyle du lobe de l'oreille) est abandonné. La méthode d'Ivy reste la méthode la plus couramment pratiquée. Elle consiste à réaliser une incision de la peau (désinfectée mais sèche) au niveau de la face antérieure de l'avant-bras avec une lame rétractable automatiquement et à usage unique. Pendant toute la mesure, une pression de 40 mmHg doit être appliquée. Le sang s'écoulant de la plaie est absorbé toutes les 30 secondes par un papier buvard placé à distance de l'incision sans faire pression sur les berges. Un temps de saignement normal est inférieur à 10 minutes. La standardisation de la technique et l'utilisation de lames automatiquement rétractables confèrent à cette technique une sensibilité et reproductibilité meilleure que la méthode de Duke. Cependant, une grande variabilité de résultats entre les opérateurs a été observée, probablement à cause d'une pression excessive exercée par la lame sur la peau du patient. Ainsi, O'Kelly et al. [6] pratiquent des temps de saignement répétés par des opérateurs différents chez des sujets normaux et observent des allongements du temps de saignement avec certains opérateurs, qui auraient pu conduire à un report d'intervention chirurgicale. Par ailleurs, le temps de saignement peut être allongé en cas d'anémie, d'utilisation d'héparine, et en cas de fragilité capillaire notamment chez le sujet âgé. Au contraire, en cas de prise d'aspirine et de réelle altération de la fonction plaquettaire, le temps de saignement peut rester normal. Dans une méta-analyse restée célèbre, Rodgers et Levin [7] observent l'absence de fiabilité et de rôle prédictif de saignement donné par cette mesure. En l'absence de disponibilité du PFA-100® (*platelet function analyser*), le temps de saignement, pratiqué par des mains entraînées, reste un moyen rapide et peu onéreux de dépister une thrombopathie congénitale ou acquise et/ou une maladie de von Willebrand. Devant un saignement pathologique (ou antécédents) sans anomalie associée du taux de prothrombine, du temps de céphaline activé (TCA) et de la numération plaquettaire, son utilisation pourrait être justifiée en urgence. Le contexte d'urgence limite néanmoins la qualité de réalisation du test.

#### PFA-100®

Le PFA-100® est un test relativement récent permettant d'apprécier la fonction plaquettaire in vitro sur du sang total. Apparu à la fin des années 1990, il consiste à placer un échantillon de sang citraté dans une cupule maintenue à 37 °C. Le sang est ensuite aspiré au travers d'une membrane recouverte d'ADP et de collagène (PFA-ADP) ou d'adrénaline et de collagène (PFA-EPI) et constituée de pores s'obstruant au fur et à mesure de la formation du clou plaquettaire. Les résultats du PFA correspondent au temps d'obstruction totale des pores chez l'adulte. Les valeurs normales du PFA-ADP sont inférieures à 120 secondes et celles du PFA-EPI inférieures à 160 secondes. Souvent assimilé à *temps de saignement in vitro*, le PFA est très sensible aux maladies de von Willebrand et à certaines thrombopathies comme la maladie de Glanzmann (déficit en glycoprotéine GpIIb/IIIa) [8]. Il est peu sensible à certaines thrombopathies comme la maladie du pool vide, et de sensibilité

variable à l'effet de l'aspirine. Il permet donc d'évaluer les effets des substances inhibant la GpIIb/IIIa mais il ne permet pas de prédire le risque hémorragique sous aspirine. Son utilisation pour prédire le risque hémorragique ou thrombotique (notamment résistance à l'aspirine chez les patients sous antiagrégants) s'est révélée décevante dans de nombreuses situations. Il n'est pas considéré comme un test de référence hormis pour le dépistage des maladies de von Willebrand congénitales ou acquises. Enfin la principale limite du test est liée à de nombreuses valeurs anormales chez des sujets indemnes de pathologies de l'hémostase. Ainsi le PFA-100® (surtout le PFA-EPI) peut être allongé jusqu'à 10 % chez des patients ne souffrant d'aucune anomalie de fonction plaquettaire. La cause pourrait en être le rôle prépondérant du facteur de von Willebrand dans les résultats comme des artefacts liés à la technique de prélèvement et à la mesure in vitro. D'autres tests d'évaluation de la fonction plaquettaire, plus faciles de réalisation que les tests d'agrégation plaquettaire et basés sur un principe proche du PFA-100®, sont en cours d'évaluation (*Cone and plate(let) analyzer, Platelet work, VerifyNow™ Aspirin, etc.*).

#### Tests d'agrégation et release plaquettaire

Les tests d'agrégation plaquettaire mesurent les modifications de densité optique d'un plasma riche en plaquettes et maintenu à 37 °C sous agitation constante au cours de l'agrégation induite par différents stimuli à concentration spécifique. Les agonistes utilisés peuvent être forts (thrombine et collagène) et induisent alors une vague d'agrégation rapide et intense par libération secondaire de thromboxane A<sub>2</sub> et sérotonine. Pour les agonistes plus faibles (ADP, épinéphrine, sérotonine), l'agrégation de moindre intensité peut être monophasique ou biphasique. Ces tests, longs à réaliser, sensibles et peu spécifiques permettent de confirmer une thrombopathie mais n'évaluent pas le risque hémorragique (ou le rôle de la thrombopathie) dans la survenue de l'hémorragie. Ils ne peuvent être réalisés en urgence qu'exceptionnellement. Ces tests se pratiquent sur du plasma et n'évaluent que l'interaction plasma-plaquettes. Une partie des plaquettes peut être activée. La concentration minimale de plaquettes est de 100 000 éléments/mm<sup>3</sup> et le taux d'hémoglobine doit être supérieur ou égal à 8 g/dl. Une technique d'agrégation plaquettaire dont l'évaluation se ferait par une technique d'impédancemétrie et non de densité optique permettrait de s'affranchir d'une partie de ces problèmes.

#### Évaluation d'une maladie de von Willebrand

Le diagnostic d'une maladie de von Willebrand est suspecté par un allongement du temps de céphaline et/ou du temps de saignement. Son diagnostic est permis par la mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine (vWFRCo) : mesure de l'activité biologique (agglutination plaquettaire) d'un échantillon de plasma par comparaison à une courbe étalon. Un test quantitatif utilise les plaquettes d'un sujet normal fixées par de la formaline ou du formaldéhyde, et des dilutions en série du plasma à tester et de plasma témoin. Le dosage du vWFRCo réalisé par technique d'agglutination macroscopique est adapté à l'urgence. Le taux de vWFRCo, diminué dans tous les types de maladie de von Willebrand, représente donc le critère de choix pour le diagnostic. Le dosage de son activité antigénique (vWFag) par test Elisa (valeurs normales 50 à 150 %) est plus long à réaliser. Le vWFag peut être dosé avec des microparticules de latex en immunoturbidimétrie sur la plupart des automates. Grâce à cette technique, le vWFag peut être dosé en urgence. Des tests Elisa unitaires permettent aussi d'obtenir des résultats en urgence. Le taux de facteur VIII<sub>C</sub> peut être abaissé du fait du rôle de transporteur du facteur de von Willebrand, et doit aussi être mesuré. L'analyse multimérique par électrophorèse et technique radiomarquée permet enfin une analyse qualitative des différents sous-types de monomères du facteur de von Willebrand. La détermination du type de maladie de von Willebrand est nécessaire avant toute thérapeutique car la desmopressine est contre-indiquée dans les formes 2B et dans les pseudomaladies de von Willebrand. Une thrombopénie est alors généralement associée.

## Évaluation de la coagulation

Le TP et le TCA permettent d'évaluer la voie intrinsèque et extrinsèque de la coagulation. Le TCA (ou TCK [temps de céphaline-kaolin]) est le temps de coagulation d'un plasma décalcifié et recalifié à 37 °C en présence d'un activateur du facteur XII (acide ellagique, silice, kaolin, célite) et de céphaline. La concentration en phospholipides apportés par la céphaline étant optimale, ce test explore la voie intrinsèque de la coagulation. Il est par ailleurs très sensible aux conditions de prélèvement et au type de céphaline utilisé. Les résultats, variables d'un laboratoire à l'autre, sont habituellement exprimés par le rapport TCA du malade/TCA du témoin, que l'on admet comme normal pour des valeurs inférieures ou égales à 1,20 chez l'adulte. Le TCA est habituellement plus sensible que le TCK à la présence d'antiphospholipides. En revanche le TCK est plus sensible aux déficits en facteurs de la voie intrinsèque. L'activation de la coagulation, liée à une ponction traumatique et/ou au maintien prolongé du garrot, conduit à une consommation des facteurs et à un allongement isolé du TCA, notamment chez l'enfant, voire au contraire à un raccourcissement dû à la libération de facteur de von Willebrand. Dans une étude portant sur 10 229 patients, Watel et al. [9] observent 58 % de TCA faussement allongé du fait de prélèvements effectués dans de mauvaises conditions notamment chez l'enfant. Ce test a une valeur diagnostique et ne permet pas le dépistage systématique de pathologies frustes de l'hémostase (faux négatif notamment en cas de maladie de von Willebrand ou d'hémophilie avec des taux de facteurs compris entre 25 et 50 %, ainsi qu'en cas de déficit en fibrinogène), ni de prédire le risque hémorragique, même en cas d'hémophilie. De plus, un allongement de TCA est associé avec une incidence de 85 % à une pathologie de l'hémostase de type thrombotique (déficit en facteur XII et anticoagulant circulant de type antiphospholipide) [9].

Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma décalcifié et recalifié en présence d'un excès de phospholipide d'origine tissulaire : la thromboplastine. Cet excès de thromboplastine permet une activation rapide du F-VII et donc du F-X : le temps de Quick explore la voie extrinsèque en 12 à 13 secondes. Chez un sujet normal, pour qui la plupart des thromboplastines contiennent des inhibiteurs de l'héparine, le TQ est moins sensible que le TCA à l'héparine aux doses thérapeutiques. Cependant, un prélèvement souillé par de l'héparine peut allonger considérablement le TQ.

Le TQ est habituellement converti en taux de prothrombine. Les sensibilités très variables des thromboplastines ont nécessité l'établissement d'un rapport international normalisé (INR) qui prend en compte le niveau de sensibilité du réactif. Cet INR ne doit être utilisé que pour la surveillance des traitements par antivitamine K (AVK).

D'autres tests analytiques de coagulation peuvent être réalisés : le temps de thrombine et le temps de reptilase explorent la fibrinoformation. En présence d'héparine, le temps de thrombine est allongé et le temps de reptilase normal. L'allongement des deux tests signe une anomalie de la fibrinoformation : afibrinogénémie, hypofibrinogénémie, présence de PDF (produits de dégradation de la fibrine) ou dysfibrinogénémie. Le temps de thrombine permet de surveiller l'efficacité de l'héparine en présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase.

L'existence d'une anomalie de l'un de ces tests de coagulation permet d'orienter le diagnostic grâce à un dosage biologique plus précis des facteurs impliqués dans les troubles de l'hémostase (facteur II + VII + IX et X = facteur vitamine K dépendant, facteurs V et VIII, fibrinogène).

Trois types de tests permettent de mesurer les taux de fibrinogène.

La *méthode de Von Clauss*, la plus utilisée, est une méthode fonctionnelle basée sur un temps de coagulation. Elle peut sous-évaluer les taux de fibrinogène en présence de produits de dégradation de la fibrine qui inhibent la polymérisation de fibrine. Cette technique permet cependant l'évaluation du fibrinogène disponible pour la thrombine. C'est la technique de choix pour mesurer l'activité du fibrinogène.

La *technique d'Ellis* est une méthode turbidimétrique plus sensible qui sous-estime le taux de fibrinogène en cas de contamination par l'héparine.

Les *techniques Elisa* à dosage quantitatif direct sont les plus sensibles et spécifiques, mais ne mettent pas en évidence les troubles qualitatifs du fibrinogène.

Il faut signaler que seul un test de solubilisation du caillot permet d'explorer les déficits en facteur XIII, non dépistés par les tests usuels.

En pratique clinique, tous ces tests sont réalisés à une température donnée qui n'est pas celle du patient. De plus les phénomènes de coagulation étant très labiles, ces tests ne représentent qu'une situation à un instant donné pour une situation clinique.

## Évaluation de la fibrinolyse

Quatre types de tests permettent d'évaluer l'existence d'une fibrinolyse.

Les tests mesurant les produits de dégradation de la fibrine réagissent de façon croisée avec le fibrinogène et ses produits de dégradation. Ils ont été remplacés par la mesure des D-dimères (issus de la dégradation de la fibrine stabilisée par le facteur XIII), par la technique au latex (évaluation semi-quantitative et peu sensible mais adaptée à l'urgence), et par les tests Elisa (quantitatifs, sensibles et spécifiques). Leur élévation traduit une activation de la fibrinolyse réactionnelle notamment au cours des CIVD, en postopératoire et en cas de phénomènes thromboemboliques. Leur élimination hépatique permet d'expliquer un taux élevé de D-dimères ou de PDF en cas d'insuffisance hépatique. Des taux sanguins élevés de produits de dégradation de la fibrine inhibent l'agrégation plaquettaire et la polymérisation de la fibrine et sont responsables d'une thrombopathie associée, notamment en cas de CIVD (excès de production) ou d'insuffisance hépatique (défaut d'élimination).

Le temps de lyse des euglobulines, ou test de von Kaulla, est un test global d'évaluation de l'existence ou non d'une fibrinolyse. Il mesure le temps nécessaire au caillot pour se lyser spontanément. Sa valeur normale est supérieure à 3 heures. Il est dépendant du taux de fibrinogène circulant et ne permet pas de quantifier l'importance de la fibrinolyse, cependant plus le temps de lyse est court, plus la fibrinolyse est aiguë.

Le test à l'éthanol (recherche des complexes solubles) est considéré comme positif si l'addition d'éthanol à du plasma citraté contenant des monomères solubles de fibrine entraîne leur dissociation des produits de dégradation de la fibrine leur permettant alors de se polymériser. C'est un test qualitatif inconstamment positif en cas de CIVD avec fibrinolyse réactionnelle. Il peut être remplacé par la recherche des monomères de fibrine par la technique immunologique-latex.

Le thromboélastogramme et le Rotem<sup>®</sup>, tests dynamiques de formation du caillot sur sang total, permettent de dépister in vitro l'existence d'une fibrinolyse et l'efficacité thérapeutique des antifibrinolytiques (cf. infra). Ces tests doivent cependant être mieux validés en pratique clinique.

Aucun test ne permet d'évaluer la fibrinolyse localisée.

## Tests délocalisés au lit du malade

### Tests globaux

Deux tests globaux de coagulation réalisables au lit du malade sont disponibles.

Le plus ancien, le *thromboélastogramme*, a montré un réel avantage dans le contexte des hémorragies postopératoires de chirurgie cardiaque et hépatique, ainsi qu'au cours des syndromes HELLP [10-13]. Ce test global, effectué sur sang total à 37 °C, peut être effectué au lit du malade et permet de déterminer rapidement la part de la thrombopathie, du déficit en facteur de coagulation, et de la fibrinolyse dans la genèse du trouble hémorragique. La rapidité d'obtention des résultats permet d'adapter plus rapidement la thérapeutique transfusionnelle et donc de limiter la consommation en produits sanguins. L'utilisation de matériel à usage unique et l'informatisation de l'analyse des données ont permis d'améliorer la fiabilité des

résultats. Ce test reste encore confidentiel malgré son ancienneté et sa large utilisation outre-Atlantique. Son principal inconvénient est la nécessité de traiter l'échantillon dans les 3 minutes qui suivent son prélèvement. Il n'existe pas de validation biologique de ce test.

Un test au lit du malade a été développé plus récemment, le Rotem<sup>®</sup>, basé sur le même principe que le thromboélastogramme. Ce test consiste à évaluer la cinétique et la qualité de formation du caillot à partir d'un échantillon de sang total prélevé sur un tube citraté. Le sang est prélevé à la pipette de façon semi-automatisée et placé dans une des quatre cuvettes d'analyse où l'on a ajouté préalablement un réactif permettant d'évaluer soit la voie extrinsèque (Ex-TEM), soit la voie intrinsèque (In-TEM). Dans les deux autres cupules, il est possible d'évaluer le rôle du fibrinogène (Fib-TEM), l'efficacité de l'aprotinine (permettant alors de juger du rôle de la fibrinolyse et de l'efficacité potentielle de l'antifibrinolytique) ou le rôle de l'héparine (ajout d'héparinase, Hep-TEM) dans les anomalies détectées par les 2 premiers tests [14]. L'appareil permet d'évaluer dans un délai rapide la coagulation globale incluant la fonction plaquettaire (5 à 10 minutes pour les premiers résultats et 20 à 30 minutes pour un résultat complet). Il est donc tout à fait adapté à l'urgence hémorragique [15]. Le Rotem<sup>®</sup> est cependant encore en phase d'évaluation clinique mais lors de polytraumatismes, ses résultats sont bien corrélés avec les altérations de la coagulation, de la fonction plaquettaire et l'existence d'une hypercoagulabilité [16]. Il est le seul test, avec le thromboélastogramme, à permettre un diagnostic de fibrinolyse [15, 17]. Son intérêt en pratique clinique ne peut cependant se concevoir qu'après validation de l'efficacité des protocoles thérapeutiques basés sur son utilisation. Son coût et la nécessité d'une formation pratique de l'ensemble du personnel constituent pour le moment la seconde limite à son utilisation.

### Tests analytiques

D'autres tests (TP et TCA) peuvent aussi être réalisés au lit du malade et permettent, d'après Despotis et al. [18], une réduction des besoins transfusionnels par une prise en charge thérapeutique plus rapide. Leurs coûts élevés en limitent l'utilisation.

Seule l'évaluation du TP au lit du malade (CoaguChek<sup>®</sup>) donne des résultats proches de ceux réalisés au laboratoire. Les discordances de résultats pourraient provenir de la réalisation du test sur sang total non préalablement citraté.

## ■ Attitude pratique devant un trouble de l'hémostase

En pratique, deux situations peuvent être individualisées. Le patient présente un saignement pathologique associé à une anomalie de l'hémostase dont il faudra apprécier la gravité pour mettre en route les thérapeutiques d'urgence et rechercher l'étiologie afin d'adapter la thérapeutique spécifique.

Le second problème clinique est posé par un patient présentant une anomalie biologique dans un contexte clinique où les troubles de l'hémostase sont fréquents. Dans ces circonstances particulières le trouble biologique est le plus souvent asymptomatique mais il devra être recherché et traité préventivement avant la réalisation d'un acte invasif urgent.

### Saignement pathologique associé à un trouble de l'hémostase

La survenue d'un saignement pathologique doit faire rechercher un trouble de l'hémostase curable. Les circonstances de survenue peuvent faire suspecter une anomalie spécifique de l'hémostase. Un saignement est considéré comme pathologique selon plusieurs critères que l'examen clinique doit rechercher.

Le saignement peut être spontané en l'absence de traumatisme ou dans des traumatismes mineurs. Il peut être d'aspect clinique modéré. Il prend alors la forme d'une épistaxis bilatérale, spontanée, récidivante, et persistant plus de 10 minutes. Des ecchymoses et des hématomes parfois extensifs peuvent être

## “ Points forts

Le TCA (voie intrinsèque), le TP (voie extrinsèque), le dosage du fibrinogène et la numération plaquettaire constituent les tests analytiques de débrouillage aux urgences. En cas de prise d'héparine, la mesure du temps de thrombine permet de différencier un trouble de coagulation induit par une CIVD.

La normalité des tests n'exclut pas un trouble de l'hémostase ; leur anomalie n'a pas toujours valeur de trouble clinique de l'hémostase.

Toute valeur anormale doit être vérifiée et son étiologie précisée. Le clinicien urgentiste doit prendre contact avec le laboratoire d'hématologie ou des spécialistes cliniques de l'hémostase pour une prise en charge concertée et le suivi ultérieur du patient.

L'évaluation de la fonction plaquettaire peut être effectuée au moyen du PFA-100<sup>®</sup> pour dépister une maladie de von Willebrand ou une thrombasthénie de Glanzmann, mais ce test peut être normal en cas de prise d'aspirine et de maladie du pool vide. Des tests d'agrégation plaquettaire doivent alors être effectués mais ne peuvent pas être réalisés en urgence. Le temps de saignement devrait être abandonné mais c'est parfois le seul test permettant d'établir un diagnostic de thrombopathie en urgence.

Parmi les tests analytiques délocalisés au lit du malade, seul le TP a une sensibilité et une spécificité suffisantes pour être utilisé. Mais son utilité réelle dans un service d'urgence n'a pas été démontrée.

Des tests globaux réalisés au lit du malade, comme de Rotem<sup>®</sup>, pourraient s'avérer intéressants dans le futur.

retrouvés de même que des hématuries ou des saignements digestifs occultes répétés révélés par une anémie microcytaire ferriprive. Un purpura doit être recherché sur tout le corps. Le saignement peut menacer le pronostic vital. C'est particulièrement le cas des hémorragies digestives hautes ou basses. Le passage d'un saignement de gravité modérée à sévère ne peut être prédit par la clinique.

Le saignement peut être considéré anormal du fait de son abondance inhabituelle et de son caractère aigu au cours d'interventions chirurgicales. La grande variabilité des pertes sanguines pour une même intervention chirurgicale selon les équipes suggère l'importance de l'hémostase chirurgicale dans ce contexte. Les perturbations des tests biologiques d'hémostase liées à l'hémodilution ne s'associent pas systématiquement à un saignement excessif. Le type d'intervention chirurgicale et les troubles pathologiques de l'hémostase induits par certains terrains et certains types de chirurgie permettent d'expliquer le saignement et de proposer une thérapeutique rationnelle.

Enfin, une reprise du saignement au niveau des zones préalablement coagulées (cicatrices, points de ponction) ou un saignement diffus en nappe représentent le troisième type de saignement anormal pour lequel une pathologie de l'hémostase (CIVD avec fibrinolyse prépondérante) peut être tenue responsable.

L'aspect clinique du saignement peut orienter vers une étiologie. Ainsi un saignement muqueux et un purpura orientent vers une étiologie plaquettaire ; une reprise hémorragique aux points de ponction ou un saignement en nappe orientent vers une fibrinolyse. L'interrogatoire permet parfois de retrouver une cause familiale d'anomalie de l'hémostase du fait du caractère dominant de sa transmission. Certaines anomalies sont cependant frustes et ne se révèlent qu'à l'occasion de gestes chirurgicaux ou de traumatismes sévères. C'est le cas de la maladie de von Willebrand pour laquelle l'incidence des formes symptomatiques toucherait 1/10 000 personnes alors que les formes frustes atteindraient 1 % [19].

Les hémophilies A et B sont les pathologies congénitales les plus fréquentes de la coagulation plasmatique et rendent compte de la majorité des anomalies de la coagulation de cause congénitale. Le risque hémorragique dépend de la profondeur du déficit. Certaines formes frustes peuvent rester totalement asymptomatiques en dehors d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme lorsque le déficit est modéré (taux de facteur supérieur à 10 à 25 %). Mais il faut noter que 30 % des hémophilies apparaissent de façon sporadique dans une famille, rendant le dépistage de l'anomalie par l'histoire familiale impossible dans environ un cas sur trois [20].

### Gravité du saignement et mesures d'urgence

La contrainte de temps et la gravité d'un saignement pathologique conditionnent la conduite pratique (algorithme 1).

La gravité du saignement est évaluée par la rapidité de survenue, l'abondance et/ou le caractère diffus et le retentissement hémodynamique général (collapsus cardiovasculaire). La localisation du saignement est un facteur de gravité au niveau des cavités closes de l'organisme (cavité orbitaire, boîte crânienne et canal rachidien). Devant un saignement aigu grave, plusieurs voies d'abord veineux de gros calibre doivent être posées afin de permettre les premiers prélèvements biologiques (groupage sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières, numération globulaire et plaquettaire, taux de prothrombine, temps de céphaline activé, dosage du fibrinogène et des D-dimères ou des produits de dégradation de la fibrine). Ce premier prélèvement permet de réaliser une évaluation de l'hématocrite au lit du malade. L'hématocrite devra être répété régulièrement au cours de la prise en charge. Un remplissage vasculaire par macromolécules (en excluant les dextrans) et par concentrés érythrocytaires selon les résultats de l'hématocrite doit être immédiatement institué. La pérennisation de l'hémorragie associée à des troubles de l'hémostase peut être liée à une hypothermie [21, 22] et/ou à la persistance de l'état de choc. Le maintien de l'état hémodynamique par l'administration de produits vasoactifs fait partie intégrante de la prise en charge du trouble de coagulation dont la gravité est majorée par l'état de choc. De même, le maintien ou la restitution de la normothermie constitue une thérapeutique du trouble de coagulation. La persistance du saignement grave doit faire envisager la mise en place rapide d'une voie artérielle sanglante, par voie radiale ou fémorale, permettant d'une part la surveillance continue de la pression artérielle, et d'autre part les prélèvements sanguins justifiés par l'évolution du saignement et de l'état de choc. Cette voie d'abord peut être nécessaire dans les formes les plus graves dès le début de la prise en charge. Lorsqu'une embolisation artérielle est décidée, le Désilet utilisé par le radiologue interventionnel est maintenu après l'acte radiologique.

Dans ce contexte d'urgence, les tests de compatibilité des concentrés érythrocytaires homologues effectués au lit du malade doivent continuer à être effectués de façon rigoureuse. Les accidents transfusionnels par absence ou mauvaise réalisation de ces tests ultimes au lit du malade restent encore responsables d'accidents transfusionnels en France en 2006. La législation française impose, avant l'acte transfusionnel, l'obtention d'une double détermination du groupe sanguin du malade et des résultats de recherche d'agglutinines irrégulières datant de moins de trois jours. En l'absence de ces éléments, ce n'est qu'en cas de risque vital immédiat et après essai de restauration de la volémie par des substituts du sang (cristalloïdes puis colloïdes) qu'une transfusion homologue avec des concentrés érythrocytaires O négatif doit être rapidement mise en place. Il faut par ailleurs souligner que le maintien de la volémie permet de tolérer des taux d'hémoglobine très bas en l'absence de pathologie cardiorespiratoire comme cela a été démontré au cours de certaines chirurgies hémorragiques chez le témoin de Jéhovah [23]. Les seuils d'hémoglobine recommandés pour décider d'une transfusion ont été fixés à 7 à 8 g/dl en fonction de la tolérance clinique (Société française d'anesthésie et de réanimation, Conférence de consensus de 1993). Ce seuil peut être une fausse sécurité en cas de saignement brutal non compensé par un remplissage vasculaire car le taux d'hématocrite sous-estime la gravité de l'anémie (les échanges entre le

**Tableau 2.**  
Étiologie des thrombopénies et efficacité transfusionnelle.

Étiologies <sup>a</sup>	Efficacité transfusionnelle	Modalité transfusionnelle recommandée <sup>a</sup>
<b>Centrales</b>		
Traitement myélosuppresseur	+	CPA déleucocyté ± CMV négatif
Envahissement médullaire	+	CPA déleucocyté ± CMV négatif
Thrombopénie constitutionnelle	+	CPA déleucocyté
<b>Périphériques</b>		
CIVD	± selon persistance de la cause	CPS
Hypersplénisme	-	CPS seulement si hémorragie (déleucocyté + CMV négatif si en attente de greffe hépatique)
Anticorps antiplaquettes	-	CPA compatibilisé déleucocyté
Purpura thrombotique et thrombopénique	-	CP contre-indiqué
Allergie à l'héparine	-	
HELLP syndrome	±	CPS (CMV) seulement si hémorragie

CPA : concentré plaquettaire d'aphérese ; CPS : concentré plaquettaire standard ; syndrome HELLP : *hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet syndrome* ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

<sup>a</sup> Les étiologies centrales et périphériques peuvent être combinées.

secteur vasculaire et interstitiel n'ont pas eu le temps de se faire). Ce seuil n'a de valeur qu'une fois la volémie du patient restituée. Avant cette phase, bien souvent seule la gravité de l'hémorragie servira de guide à la décision transfusionnelle. Le protocole de service doit prévoir les modalités d'information ultérieure du patient sur la réalisation de la transfusion et de ses risques. Le bilan prétransfusionnel obligatoire a été supprimé au début de l'année 2006.

Cette situation d'urgence survient le plus souvent dans un contexte étiologique évocateur (polytraumatisme, saignement de varices œsophagiennes notamment). Dans certaines situations, l'étiologie peut ne pas être connue. Pendant la réalisation de ces premières mesures d'urgence, l'interrogatoire rapide du patient permettra de rechercher la notion de pathologie congénitale de l'hémostase (antécédents personnels ou familiaux d'hémorragie) ou de pathologie acquise associée à certains terrains (notamment une insuffisance hépatocellulaire sur cirrhose, une insuffisance rénale, une pathologie obstétricale comme une éclampsie ou un syndrome HELLP) ou encore la prise de thérapeutiques modifiant l'hémostase (antiagrégants plaquettaires, antivitamine K, héparine, thrombolytiques, myélosuppresseurs).

L'obtention rapide des résultats des tests d'hémostase nécessite une coopération entre le service d'urgence et le laboratoire d'hématologie. Les résultats peuvent être obtenus plus rapidement grâce à l'utilisation d'ordonnances préremplies spécifiques intégrant la notion d'urgence vitale et/ou l'appel du laboratoire de garde prévenant de l'arrivée de tubes à traiter au plus vite. Dans la même optique, prévenir la banque du sang est une partie intégrante de la gestion de l'urgence hémorragique.

### Orientation étiologique devant une anomalie biologique

La rapidité d'obtention de la numération plaquettaire permet de poser un diagnostic rapide de thrombopénie sévère à l'origine du trouble de l'hémostase. Les causes des thrombopénies sont multiples. L'indication et l'efficacité transfusionnelle des concentrés plaquettaires sont très différentes selon la cause de la thrombopénie (Tableau 2). Les résultats des bilans de



**Tableau 3.**  
Thrombopathies associées à un risque hémorragique.

	Type	Nature de l'anomalie	Fonction plaquettaire altérée
<b>Congénitale</b> <sup>a</sup>	Maladie du pool vide	Granules vides	Sécrétion
	Maladie de Glanzmann	Anomalie du récepteur GpIIb/IIIa	Agrégation
	Maladie de Bernard-Soulier	Anomalie du récepteur GpIb	Adhésion
	Maladie de von Willebrand	Défaut de facteur vWF	Adhésion
<b>Médicamenteuse</b> <sup>a</sup>	Aspirine, AINS	Synthèse thromboxane A <sub>2</sub> inhibée	Release
	Ticlopidine (Ticlid <sup>®</sup> )	Effet sur récepteur ADP	Agrégation
	Clopidogrel (Plavix <sup>®</sup> )		
	Abciximab (Reopro <sup>®</sup> )	Antagoniste récepteur GpIIb/IIIa	Agrégation
	Tirofiban (Agrastat <sup>®</sup> )		
	Eptifibatide (Intégrilin <sup>®</sup> )		
<b>Associée à une pathologie</b>	β-lactamines		
	Insuffisance rénale	Rôle de l'anémie (efficacité de l'érythropoïétine et de la desmopressine)	
	Syndrome myéloprolifératif		
	Maladie de Waldenström		
	Purpura thrombotique et thrombocytopénique		

<sup>a</sup> Ne sont indiquées que les thrombopathies les plus fréquentes associées à un risque hémorragique.

coagulation permettent de s'orienter vers d'autres étiologies qui peuvent être éventuellement associées (Tableau 3) :

- TP et TCA normaux, plaquettes normales :
  - pathologie plaquettaire acquise ou congénitale maladie de von Willebrand :
    - faire un temps de saignement ;
    - demander des tests d'agrégation plaquettaire et un avis hématologique spécialisé ;
  - pathologie vasculaire (maladie d'Ehlers-Danlos), maladie de Marfan ;
- TP et TCA normaux, plaquettes diminuées :
  - thrombopénie centrale ou périphérique, demander un avis hématologique spécialisé ;
  - possible CIVD chronique ;
- TP et plaquettes normaux, TCA allongé :
  - vérifier le TCA (mauvais prélèvement) ;
  - anomalie de la voie intrinsèque de la coagulation (les déficits en facteurs XII, kininogène et prékallikréine ne sont pas hémorragiques mais allongent le TCA) :
    - médicamenteuse due à l'héparine, administrer de la protamine ;
    - acquise autrement, due à un anticoagulant circulant de type anti-VIII ou anti-IX (risque hémorragique), anti-phospholipide (risque thrombotique) et demander un avis spécialisé ;
    - congénitale (hémophilie A et B, maladie de von Willebrand), demander un avis spécialisé ;
- TCA et plaquettes normaux, TP anormal, anomalie de la voie extrinsèque de la coagulation :
  - d'origine médicamenteuse (AVK) ;
  - congénitale : déficit en facteur VII ;

- acquise autrement : déficit en vitamine K, insuffisance hépatique, céphalosporines, CIVD ;
- plaquettes normales, TP et TCA anormaux :
  - anomalie possible du prélèvement, refaire TP, TCA + dosage fibrinogène et cofacteurs (II, V, VII + IX, TT, D-dimères ou PDF, ± test à l'éthanol, ± tests de von Kaulla) ;
  - d'origine médicamenteuse (AVK et héparine fortes doses, thrombolytiques) ;
  - pathologie acquise :
    - déficit sévère en vitamine K ;
    - insuffisance hépatocellulaire ;
    - CIVD ;
    - fibrinolyse ;
  - pathologie congénitale exceptionnelle (déficit en facteurs I et II) ;
- TP, TCA et plaquettes anormaux :
  - contrôler les résultats biologiques et compléter le bilan biologique (temps de thrombine, fibrinogène et cofacteurs, D-dimères, PDF, test à l'éthanol, ± test de von Kaulla) ;
  - CIVD (± fibrinolyse associée) ;
  - insuffisance hépatocellulaire sévère (± associée à CIVD, fibrinolyse).

En cas d'anomalie isolée du TCA, et en dehors de contextes thérapeutiques évidents, les premières causes à éliminer dans un contexte hémorragique sont les hémophilies A (1/5 000 dans la population générale de sexe masculin), les hémophilies B (prévalence de 1/30 000 dans la population générale de sexe masculin), et de façon plus exceptionnelle la maladie de von Willebrand dans sa forme grave de type 3 (prévalence de 0,5 à 5,3/1 000 000). L'hémophilie peut être acquise dans un contexte de pathologie dysimmunitaire. Dans un contexte thrombotique, l'allongement du TCA doit faire rechercher un anticoagulant circulant de type antiphospholipide, anomalie acquise au cours d'une infection dysimmunitaire de type lupus érythémateux disséminé ou plus fréquemment au cours d'une infection virale. D'autres anomalies congénitales peuvent être associées comme le déficit en facteur XI et en facteur II.

## Produits sanguins labiles et dérivés stables du sang disponibles dans le contexte de l'urgence

### Plasma frais congelé

Différents types de plasmas frais congelés (PFC) sont actuellement disponibles : le plasma frais viro-inactivé et le plasma frais dit sécurisé. Seul le contenu minimal en facteur VIII (0,7 UI/ml) est régi par un arrêté du 5 avril 1994 du Journal officiel. Son utilisation est régie par « arrêté » aux seules situations de « coagulopathies graves de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation, hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation, déficits complexes en facteurs de coagulation lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles » (arrêté du 3 décembre 1991). Le PFC n'a aucune indication en cas de surdosage en AVK (cf. infra). Le PFC est le seul produit, en dehors des plaquettes, à pouvoir apporter du facteur V. Pour être efficaces, les doses à administrer sont de 10 à 15 ml/kg. L'efficacité du PFC doit être vérifiée biologiquement. Le PFC peut contenir une quantité non négligeable de résidus leucocytaires potentiellement immunisants ou d'anticorps dirigés contre les leucocytes à l'origine d'un TRALI (*transfusion-related lung injury*). L'inactivation virale par les solvants détergents peut ne pas être complète pour les virus non enveloppés et est inefficace pour les agents non conventionnels. La nécessité d'une décongélation lente des plasmas frais pour éviter la dégradation des facteurs de coagulation retarde la délivrance de ces produits qui ne peuvent donc être disponibles immédiatement en extrême urgence.

### Fractions coagulantes spécifiques

Ces produits sont décrits dans les Tableaux 4 et 5. Les posologies sont données à titre indicatif. Chez les patients porteurs d'un déficit congénital, le Centre régional de traitement des hémophilies prenant régulièrement en charge le

**Tableau 4.**

Fractions coagulantes spécifiques utilisables par voie intraveineuse.

Fraction coagulante	Nom commercial	Origine/ Inactivation	Présentation	Indications	Contre-indications	Effets secondaires
Fibrinogène FI	Clottagen®	Humaine/SD	100 ml, 1,5 g	Traitement curatif ou préventif des dysfibrinogémies congénitales Traitement curatif des hypo- et afibrinogémies		Allergie
Facteur VIII	Factane®	Humaine/SD	250, 500, 1 000 UI	Traitement curatif et préventif du déficit en facteur VIII en l'absence d'inhibiteur ou taux < 5 unités Bethesda (si efficacité clinique persistante)	Allergie Taux d'inhibiteur > 5 unités Bethesda (relative)	Immunisation (10 à 20%) Allergie
	Kogenate® Refacto®	Recombinante	250, 500, 1 000 UI 250, 500, 1 000, 2 000 UI	Traitement préventif et curatif des déficits congénitaux en facteur VIII en l'absence d'inhibiteurs ou si inhibiteurs < 10 unités Bethesda et si réponse clinique persistante	Hypersensibilité aux protéines de souris ou de hamster Taux d'inhibiteur > 10 unités Bethesda (relative)	Immunisation
	Advate®		250, 500, 1 000, 1 500 UI			
	Hélixate®		250, 500, 1 000 UI			
Facteur IX	Betafact®	Humaine/SD	250, 500, 1 000 UI	Traitement préventif et curatif de l'hémophilie B en l'absence d'inhibiteur ou si 10 unités Bethesda (avec réponse clinique persistante)	CIVD / thrombose Hypersensibilité protéines murines (Mononine®)	CIVD, thrombose (veineuse + IDM) Allergie Hyperthermie Immunisation (1 à 5 % des cas)
	Mononine®	Thiocyanate de Na	500, 1 000 UI			Sd néphrotique immunisation
	BeneFIX®	Recombinante	250, 500, 1 000 UI	Traitement préventif et curatif de l'hémophilie B	Hypersensibilité aux protéines de souris ou de hamster	
Facteur vWF et facteur VIII	Wilstart®	Humaine/SD	2 flacons : F VIII = 500 UI vWFRco = 1 000 UI	Traitement préventif et curatif de la maladie de Willebrand sévère avec taux de FVIII < 20 % si desmopressine inefficace ou contre-indiquée (type 2B et pseudo Willebrand)	Hypersensibilité à l'un des constituants	Allergie Immunisation (anti-vWF de type III) Thrombose ?
vWF	Wilfactin®	Humaine/SD	vWFRCo = 1 000 UI	Traitement préventif ou curatif de la maladie de Willebrand lorsque desmopressine inefficace ou contre-indiquée et taux de facteur VIII > 20 %	Hémophilie A Facteur VIII <sub>c</sub> < 20 % (si hémorragie) Hypersensibilité à l'un des constituants	Allergies rares Thrombose / CIVD Immunisation exceptionnelle (anti vWF de type III avec VIII résiduel < 10 %)
Facteur VII	Facteur VII LFB®	Humaine/SD	500 UI	Traitement préventif et curatif du déficit en facteur VII (< 25 %)	Hémophilie A et B Thrombose/CIVD	Non décrits
Facteur XI	Hemoleven®	Humaine/SD	10 ml 1 000 UI	Traitement curatif ou préventif des déficits en facteur XI	Allergie	Anticorps anti-XI exceptionnel CIVD Allergie Thrombose
PPSB Facteurs II, VII, IX et X non activés	Kaskadil®	Humaine/SD	10 et 20 ml FII, VII, X = 30 à 50 UI/ml FIX = 25 UI/ml	Traitement curatif et préventif du déficit constitutionnel en FII et X (FIX et VII en l'absence de concentrés spécifiques) Traitement curatif du déficit en vitamine K ou traitement AVK avec hémorragie	CIVD (relative) Thrombose Syndrome hémorragique du nouveau-né	CIVD Allergie
Facteur XIII	Fibrogammin®	Humaine/SD	4 ml 250 UI	Traitement curatif et préventif des déficits en FXIII	Information non recensée	Non recensés
Facteur VII activé	Novoseven®	Recombinante	1,2, 2,4 et 4,8 mg 60, 120, 240 KUI	Traitement curatif et préventif des hémophilies A et B en présence d'un taux élevé d'inhibiteurs Hémophilie acquise Déficit congénital en FVII Thrombasthénie de Glanzmann avec inefficacité des transfusions de plaquettes	Allergie aux protéines de souris, hamster et bœuf	CIVD ? Thrombose ?

SD : inactivation virale par solvant détergent.

**Tableau 4** (suite).

Fractions coagulantes spécifiques utilisables par voie intraveineuse.

Fraction coagulante	Nom commercial	Origine/Inactivation	Présentation	Indications	Contre-indications	Effets secondaires
Facteurs II, IX, X non activés	Feiba®	Humaine/Par vapeur sous pression	500, 1 000 U Feiba®	Hémophilie avec inhibiteur à un taux > 5 unités Bethesda si patient répondeur Hémophilie acquise	CIVD Insuffisance hépatique	CIVD Thrombose artérielle
Facteur VII activé						
Protéine C (inhibiteur coagulation)	Ceprotrin®	Humaine/Anticorps monoclonal de souris	500, 1 000 U	Déficits congénitaux en protéine C chez l'adulte	Allergie	Frisson Hyperthermie
	Protexel®	Humaine/D	50 UI	Chez le nouveau-né si thrombose veineuse massive		Allergie
Antithrombine	Aclofine® (ATU)	Humaine/D	5 et 10 ml 100 UI/ml	Traitement curatif et préventif (si risque associé de thrombose) des déficits congénitaux en AT Traitement curatif si déficit acquis en AT avec thrombose profonde récidivante sous héparine	Allergie	Hémorragie si associée à l'héparine Allergie

SD : inactivation virale par solvant détergent.

**Tableau 5.**

Posologies des fractions coagulantes : actions concertées avec spécialiste.

Facteur	Efficacité <sup>a</sup>	Quantité à perfuser <sup>b</sup>	Intervalle de réinjection
I		Quantité (g) = (taux recherché - basal) (g) × poids (kg) × 0,04	Déficit congénital toutes les 24 h, dans tous les cas selon réponse clinique et besoins
PPSB (II, VII, IX, X)	FII 1 UI/kg = 2 % activité plasmatique FX = 1,7 %	Dose (UI) = poids (kg) × augmentation souhaitée (%) × k k = 0,5 (FII), k = 0,6 (FX) Accident hémorragique des AVK = 20 à 30 UI/kg de FIX (soit 8 à 12 ml par 10 kg). Associer vitamine K	
VIII	1 UI/kg = 2 % d'activité plasmatique	Dose (UI) = poids (kg) × augmentation souhaitée (%) × 0,5	Toutes les 8 à 12 heures à 24 h et selon efficacité clinique
IX	1 UI/kg = 0,8 à 1,1 % d'activité plasmatique	Dose (UI) = poids (kg) × augmentation souhaitée (%) × 1,4 (IX recombinant) Dose (UI) = poids (kg) × augmentation souhaitée (%) × 0,93 (ou 1) (IX d'origine humaine)	Toutes les 12 à 24 heures et selon efficacité clinique
VIII + vWF	1 UI/kg vWF = 2 % activité plasmatique	40 à 60 UI/kg de vWF et 20 à 40 UI/kg de F VIII	12 heures et selon efficacité clinique
vWF	1 UI/kg vWFRco = 2 % activité plasmatique	30 à 40 UI/kg (nécessité de taux de FVIII ≥ 40 % pour efficacité)	12 heures et selon efficacité clinique
VII	1 UI/kg = 1,9 % activité plasmatique	Hémorragie mineure : 15 à 20 UI/kg Hémorragie sévère : 30 à 40 UI/kg Prévention : 30 à 40 UI/kg puis 20 à 30 UI/kg	6 à 8 heures
VII activé		90 µg/kg en bolus si hémophilie avec inhibiteur ou maladie de Glanzmann 20 à 30 U/kg pour déficit en FVII	Initialement 2 à 3 heures puis espacement selon clinique Toutes les 4 à 6 heures
XI	2 à 2,5 % = 1 UI/kg	Dose UI = poids (kg) × augmentation souhaitée (%) × 0,5 Contrôler efficacité Dose < 30 UI/kg	Selon la 1/2 vie (35 h) et selon efficacité clinique et biologique
II, VII, IX, X (Feiba®)		80 U/kg 2 à 3 fois par jour (max 100 U par injection et 240 U/j)	8 heures
Protéine C	0,9 à 2,3 % = 1 UI/kg	40 à 50 UI/kg Nouveau-né = 100 UI/kg	8 à 12 heures (objectif taux de protéine C ≥ 100 %) Toutes les 12 à 24 heures
Antithrombine	1,3 % = 1 UI/kg	Dose UI = (poids (kg) × (100 - taux basal) (%))/1,5 % Traitement préventif : 30 à 50 UI/kg Traitement curatif : 60 à 100 UI/kg	48 heures, maintien du taux > 80 %

<sup>a</sup> En l'absence de consommation des produits.

<sup>b</sup> En l'absence d'inhibiteur.

**Tableau 6.**

Hémophilies et maladie de von Willebrand.

	Type/gravité du déficit	Diagnostic biologique
Hémophilie A	Sévère : hémorragies spontanées graves	TP NI -TCA ↑↑↑ - taux facteurs < 2 %
Hémophilie B	Modérée : hémorragies graves post-trauma/chirurgie	TP-NI - TCA ↑↑ (1,5-2) - taux [2 %- 5 %]
	Mineure : hémorragies post-trauma/chirurgie variable	TP NL -TCA ↑ inconstant - taux [5 %- 40 %]
Maladie de von Willebrand	Type 1 : déficit quantitatif partiel (taux > 5 %)	TP NI - TCA ↑↑ fonction du déficit
	2A : affinité du vWF diminuée pour la GpIb + pas de multimère de haut poids moléculaire	PFA-100® ↑↑ fonction du déficit Thrombopénie forme 2B vWFAg vWFRco VIII ↓↓ type I (> 5 %) et type III (< 5 %)
	2M : affinité du vWF diminuée + multimères de haut poids moléculaire	Pour type II = diagnostic spécialisé
	2B : augmentation d'affinité du vWF	
	2N : affinité diminuée du vWF pour le VIII	
	Type 3 : déficit quantitatif complet (< 2 %)	

patient (ou ce type de pathologie) doit être contacté. La gestion centralisée des hémophiles permet d'assurer le suivi des patients et d'obtenir rapidement des renseignements sur l'existence d'un éventuel inhibiteur des facteurs VIII et IX. Le taux minimal à maintenir dépend du contexte et du type de déficit (Tableau 6). Ainsi, en cas d'hémorragie mineure (hémarthrose), le taux de facteur VIII ou IX doit être maintenu entre 20 et 40 % pendant au minimum 24 heures. Ces taux minimaux passent à 30-60 % en cas d'hématomes musculaires ou d'hémarthrose importants. En cas d'intervention chirurgicale à faible risque hémorragique (extraction dentaire, intervention non majeure), de traumatisme crânien modéré et d'hémorragie sévère ne menaçant pas le pronostic vital, les taux minimaux de facteurs doivent être compris entre 30 et 60 % et ceci pendant 2 à 4 jours au moins, ou tant que persiste le risque hémorragique. Les taux de facteurs VIII et IX supérieurs à 80 % doivent être maintenus pendant 7 jours au minimum en cas d'hémorragie majeure menaçant le pronostic vital. Pour une intervention chirurgicale majeure à fort risque hémorragique (incluant l'amygdalectomie), le seuil minimal à maintenir en périopératoire est de 80 %.

En présence d'inhibiteurs de facteurs VIII ou IX supérieurs à 5 unités Bethesda, les fractions coagulantes habituelles peuvent ne plus être efficaces. Des concentrés de complexes prothrombiniques activés ou de facteur VII activé peuvent être nécessaires. Leur utilisation se fait alors de façon concertée avec les médecins ayant régulièrement en charge le patient et avec les hémostasiologistes.

Dans tous les cas, l'efficacité biologique doit être surveillée, de même que l'apparition d'anticorps anti-VIII en cas d'administration de facteur VIII, de facteur VIII von Willebrand et d'anticorps anti-IX en cas d'administration de facteur IX.

D'autres fractions coagulantes peuvent être utilisées à titre exceptionnel, comme les concentrés de facteur XI (déficits congénitaux), le complexe prothrombinique activé en cas d'anticorps anti-VIII ou IX à titre élevé, en cas d'inefficacité des fractions coagulantes spécifiques. L'utilisation de ce dernier produit comporte un risque majeur de thrombose.

### Concentrés plaquettaire (CP)

Deux types de concentrés plaquettaire sont actuellement disponibles. Le concentré plaquettaire standard de volume 50 à 60 ml contient environ  $0,5 \times 10^{11}$  plaquettes. Il est obtenu à partir d'un don de sang total. Les concentrés standards sont

mélangés avant la délivrance (au maximum 12) afin de limiter les manipulations au lit du malade. Le concentré plaquettaire d'aphérèse est obtenu par extraction sélective des plaquettes d'un seul donneur grâce à un séparateur de cellules qui permet de restituer les globules rouges au donneur. Son volume est variable (200 à 600 ml) de même que son contenu en plaquettes ( $2 \text{ à } 8 \times 10^{11}$  plaquettes). Leur durée de conservation est de 3 à 5 jours. Le produit une fois délivré doit être utilisé dans les 6 heures. Trois qualifications supplémentaires peuvent être données au CP : CMV (cytomégalovirus) négatif, phénotypé ou compatibilisé (absence de spécificité antigénique anti-HLA et/ou anti-HPA entre le receveur et le donneur). Ces produits peuvent être irradiés (prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : GVH post-transfusionnelle), déleucocytés par filtration (contenu résiduel en leucocytes <  $10^6$  éléments) voire déplasmatisés (réduction du taux de protéines < 0,5 g/l). Ces deux dernières préparations limitent le délai d'utilisation à 6 heures après préparation. Ces qualifications ou préparations supplémentaires allongent le délai de délivrance et ne sont prescrites qu'en l'absence de risque vital immédiat. De plus elles élèvent le coût de la transfusion et réduisent le contenu en plaquettes d'environ 20 %. Ces qualifications ne doivent être prescrites que sur des indications où leur intérêt est prouvé. La déleucocytation permet de prévenir ou limiter les réactions liées à l'immunisation antileucocytaire, et de prévenir les transmissions du CMV. Cette préparation est donc indiquée chez les receveurs à haut risque (thrombopénies médicales ou constitutionnelles, candidat à la transplantation notamment de greffe de moelle, antécédents de réaction frisson/hyperthermie liée à l'allo-immunisation par l'anticorps anti-HLA, patients immunodéprimés CMV négatifs notamment la femme enceinte). La qualification CMV négatif s'impose chez la femme enceinte, les prématurés, les immunodéprimés et les greffés CMV négatif. L'irradiation des CP s'impose chez le grand prématuré, les greffés de moelle osseuse, les patients porteurs de déficits immunitaires congénitaux ou de la maladie de Hodgkin, voire les greffés et les patients sous chimiothérapie pour atteinte hématologique. L'urgence d'administration des CP peut limiter la prescription des qualifications spécifiques. Ces qualifications doivent être appliquées aux transfusions érythrocytaires.

La transfusion plaquettaire doit être compatible dans le système ABO (si possible rhésus) du patient. Chaque concentré plaquettaire contient du plasma frais (50 ml par concentré plaquettaire standard, 200 à 500 ml par concentré plaquettaire d'aphérèse) et constitue aussi une source de facteur V. L'utilisation des concentrés plaquettaire d'aphérèse est réservée aux thrombopénies nécessitant des transfusions répétées de plaquettes (thrombopénies constitutionnelles ou acquises en milieu oncohématologique).

La transfusion plaquettaire curative doit être réservée aux thrombopénies avec manifestations hémorragiques. Son efficacité biologique est faible en cas de thrombopénie périphérique mais elle permet de « passer le cap hémorragique » notamment quand la thrombopénie est inférieure à 20 G/l. En dehors du contexte chirurgical, la transfusion plaquettaire prophylactique doit être réservée aux thrombopénies centrales inférieures à 10 G/l (et à 20 G/l lorsqu'il existe une fièvre > 38 °C et/ou une mucite associées). Dans ce contexte, comme pour l'hémophilie, le service référent d'oncohématologie clinique est contacté. En chirurgie, le seuil de plaquettes conduisant à une transfusion prophylactique est de 50 G/l.

La posologie classiquement recommandée est de 1 à 2 unités par 7 à 10 kg de poids. L'efficacité se juge au pourcentage de récupération ou rendement transfusionnel plaquettaire (RTP).

RTP = (plaquettes (après transfusion - avant transfusion) ( $10^9/l$ ) × poids (kg) × 0,075) / nombre de plaquettes transfusées ( $10^{11}$ ).

Il peut y avoir une inefficacité transfusionnelle quand le RTP est inférieur à 0,2 24 heures après la transfusion, ou lorsque plus de deux transfusions par semaine sont nécessaires. Cette inefficacité doit être évaluée et confirmée chez les patients présentant des thrombopénies en milieu oncohématologique. L'inefficacité peut être liée à une allo-immunisation anti-HLA

(indication à transfusion ou concentré plaquettaire compatible d'aphérèse déleucocyté). Elle peut être liée à une consommation périphérique dont il faudra chercher la cause (CIVD, hypersplénisme, thrombose, purpura thrombotique thrombocytopénique, purpura thrombopénique auto-immun).

## “ Points importants

Seul un saignement pathologique justifie un bilan d'hémostase en urgence.

En cas de saignement pathologique, le taux d'hémoglobine doit être mesuré dès l'admission et son évolution suivie régulièrement.

Les critères de gravité d'un saignement pathologique associé à un trouble de l'hémostase sont :

- l'état de choc lié à l'abondance du saignement ;
- la localisation dans une cavité close de l'organisme ;
- l'aspect de saignement diffus en nappe faisant redouter une fibrinolyse prédominante.

Dans ce contexte de gravité et pour être efficace, il faut traiter rapidement avec des posologies adaptées. Le clinicien doit prévenir le laboratoire d'hémostase et la banque de sang de l'urgence diagnostique et thérapeutique. La mobilisation des équipes de soignants participe aussi à l'amélioration du pronostic.

L'organisation doit figurer sur des procédures écrites destinées aux plus jeunes.

Le contrôle ultime des concentrés érythrocytaires doit être réalisé quelle que soit l'urgence thérapeutique. Le bilan prétransfusionnel n'est plus nécessaire mais le patient doit être informé de l'administration de produits sanguins et de la nécessité de réaliser une recherche d'agglutinines irrégulière 3 à 6 mois après l'acte transfusionnel.

La posologie de PFC est d'au minimum 10 ml/kg, à doses répétées en fonction de son efficacité, vérifiée immédiatement après administration. Le PFC n'est pas un produit de remplissage et sa prescription est limitée aux déficits complexes de coagulation ne pouvant être traités par les fractions coagulantes, l'hémorragie aiguë entraînant un déficit global des facteurs de coagulation et la CIVD doit être dûment authentifiée par un bilan biologique.

Le traitement d'un surdosage aux AVK ne doit pas être réalisé avec du PFC.

La posologie des plaquettes est de 1 U/7 kg de poids corporel et leur efficacité doit être vérifiée 24 heures après. Les indications et les seuils transfusionnels de plaquettes dépendent de l'étiologie.

## Trouble de l'hémostase et circonstances cliniques particulières - diagnostic et traitement

### Thrombopénie et thrombopathie

#### En milieu oncohématologique

Les troubles de l'hémostase en milieu oncohématologique ne relèvent pas tous d'une étiologie uniciste. La thrombopénie par défaut de production (envahissement médullaire, toxicité médullaire des agents cytotoxiques) représente le trouble de l'hémostase le plus fréquent. L'intensité de la thrombopénie est fonction du médicament (nature, dose et durée du traitement), de la pathologie sous-jacente et de l'âge (potentiel de cellules souches). Le risque hémorragique est proportionnel à l'intensité de la thrombopénie. Un saignement spontané occulte dans les

selles apparaît au-dessous de 10 000 éléments/mm<sup>3</sup> et croît de façon exponentielle en deçà de 5 000 éléments/mm<sup>3</sup> [24]. Ce seuil est très variable selon la littérature (20 000 à 50 000 éléments/mm<sup>3</sup>). Le caractère brutal et prolongé de la thrombopénie au cours des leucoses, l'association à de la fièvre, une infection, une mucite sévère et le sexe féminin sont des facteurs favorisant l'accident hémorragique [25-28].

D'autres troubles de coagulation peuvent être associés, comme une CIVD, une thrombopathie induite par les thérapeutiques (prise d'aspirine, asparaginase, certains antibiotiques comme les céphalosporines, corticoïdes) ou la pathologie sous-jacente notamment en cas d'infection associée.

Le traitement d'un accident hémorragique repose sur la correction de la thrombopénie par l'administration de concentrés plaquettaires d'aphérèse (cf. supra). Le seuil transfusionnel classiquement recommandé est de 50 000 éléments/mm<sup>3</sup> en cas d'hémorragie sévère ou avant une intervention chirurgicale ; la transfusion prophylactique s'impose en deçà de 10 000 éléments/mm<sup>3</sup> voire 20 000 éléments/mm<sup>3</sup> en cas de facteurs de risque associés (fièvre, infection, mucite, localisation cérébro-méningée d'une tumeur, coagulopathie associée) ou de geste invasif (ponction lombaire, biopsie médullaire).

La notion de transfusion prophylactique et le seuil recommandé restent cependant sujets à controverse. La transfusion prophylactique à un seuil de 10 000 ou 20 000 éléments/mm<sup>3</sup> ne s'accompagne pas d'une différence de mortalité entre les patients mais le pourcentage d'hémorragies graves est plus marqué chez les patients transfusés au seuil le plus bas [29].

### Thrombopénies et thrombopathies congénitales

La *maladie de von Willebrand* rend compte d'environ 36 % des anomalies congénitales de l'hémostase primaire. Son incidence est proche de l'hémophilie B pour les formes sévères à risque hémorragique. Les formes frustes asymptomatiques associées à des taux de facteurs supérieurs à 10 % ne s'accompagnent pas toujours d'allongement du TCA et leur prévalence est de 1 % de la population [19]. Le diagnostic est évoqué sur un allongement du TCA pour les formes les plus sévères. Cet allongement peut ne pas être patent en cas de taux de facteur supérieur à 20-30 %. Le diagnostic pourra alors être suspecté par un allongement du PFA-100®. Lorsque l'établissement ne dispose pas de cet appareil, seuls les dosages du vWFAG et vWFRCO permettent d'en faire le diagnostic. Il existe trois types de maladie de von Willebrand (Tableau 6). Le traitement d'une maladie de von Willebrand dépend de son type. Chez les patients porteurs d'une maladie de von Willebrand de type 1 et 2A, l'administration de desmopressine (Minirin®, Octim®) à dose de 0,3 µg/kg à 0,4 µg/kg par voie intraveineuse ou 150 à 300 µg par voie nasale, mais contre-indiquée chez l'enfant avant 2 ans, entraîne la libération du facteur de von Willebrand hautement polymérisé des plaquettes et des cellules endothéliales [30-32]. Un pic d'activité de vWFAG et de vWFRCO est observé entre une et deux heures après l'administration. Il s'y associe une augmentation du facteur VIII<sub>c</sub>. Cependant, les effets de la desmopressine s'épuisent au cours des injections répétées (épuisement des stocks) et des effets secondaires peuvent être observés (poussées hypertensives, antidiurèse, tachycardies, hyponatrémie) particulièrement chez l'enfant et le sujet âgé. De plus, l'administration de desmopressine s'accompagne d'un effet fibrinolytique et, en cas de maladie de von Willebrand de type 2B et de pseudomaladie de von Willebrand, d'une aggravation de la thrombopénie [33]. Ce traitement est donc contre-indiqué dans ces deux formes de la maladie de von Willebrand. En cas d'hémorragie grave, la desmopressine ne peut être qu'un traitement d'appoint du fait de son délai d'action, de l'épuisement de ses effets et des effets secondaires. Certains patients porteurs de la maladie de von Willebrand de type 1 ou 2A ne répondent pas à l'administration de desmopressine. Le contrôle de l'efficacité biologique par dosage des facteurs (ou mesure du PFA-100® lorsqu'il est disponible) est nécessaire. Chez les sujets répondeurs, les effets de la desmopressine sont observés de façon stable dans le temps.

Dans les autres thrombopathies congénitales, les anomalies de sécrétion plaquettaire représentent la forme la plus fréquente

des anomalies congénitales plaquettaires. Le temps de saignement et le PFA-100® de ces patients peut être normal. La numération plaquettaire est normale mais l'agrégation aux agonistes faibles est perturbée. Selon la gravité du saignement, la transfusion de plaquettes ou de desmopressine doit être discutée [34]. Certains auteurs utilisent la prednisone [35] (20 à 40 mg/j) de façon associée à la desmopressine.

Parmi les thrombopathies congénitales, le syndrome de Bernard-Soulier est lié à un déficit en glycoprotéines de surface GpIb-IX. L'allongement du temps de saignement est associé à une thrombopénie et un défaut d'agrégation par la ristocétine. La desmopressine pourrait réduire les besoins transfusionnels chez certains patients porteurs du syndrome de Bernard-Soulier [34].

La thrombasthénie de Glanzmann est liée à un déficit quantitatif ou qualitatif de GpIIb/IIIa à la surface de la plaquette dont l'importance (< 50 %) est proportionnelle au risque hémorragique plus marqué. Le traitement de ces anomalies repose sur l'administration de concentrés plaquettaires. L'apparition d'une immunisation antiplaquettaire rend les transfusions de plaquettes inefficaces. Dans ces conditions, du facteur VII activé doit être utilisé en cas d'épisodes hémorragiques.

### Thrombopénies congénitales

Elles sont exceptionnelles. Parmi elles, la maladie de May-Hegglin, la plus fréquente, s'associe à un risque hémorragique variable selon les sujets. La transfusion plaquettaire est nécessaire en cas d'urgence hémorragique (concentrés d'aphérèse compatibilisés, CMV négatifs déleucocytés ± irradiés si don intrafamilial). D'autres thrombopénies et thrombopathies congénitales existent mais sont exceptionnelles. Dans tous les cas, la prise en charge de ce type de pathologie doit se faire en milieu hématologique spécialisé.

### Thrombopénies périphériques

Ainsi nommées du fait d'une destruction plaquettaire augmentée, les thrombopénies périphériques relèvent de multiples étiologies pour lesquelles les indications transfusionnelles sont hétérogènes.

Lorsque la thrombopénie résulte d'un hypersplénisme, des troubles de l'hémostase associés (hyperfibrinolyse, CIVD, déficit de synthèse des facteurs synthétisés par le foie) doivent être recherchés. Les plaquettes en circulation restent fonctionnelles et hyperactives. La transfusion prophylactique de plaquettes en cas de thrombopénie isolée est inefficace car les plaquettes transfusées sont rapidement détruites par la rate. L'existence d'un syndrome hémorragique grave au cours de ce type de thrombopénie résulte dans la majeure partie des cas d'un trouble de l'hémostase associé requérant l'utilisation de plasma frais congelé voire d'antifibrinolytiques, et non de culots plaquettaires.

Au cours du *purpura thrombotique thrombocytopénique* et du *syndrome hémolytique et urémique*, la thrombopénie s'associe à une anémie hémolytique et à une schizocytose à rechercher en urgence. L'hyperagrégation plaquettaire au niveau endothélial, liée à des anomalies du facteur de von Willebrand (présence de complexes de haut poids moléculaires dus à un déficit en protéase ADAMTS13), est responsable de thrombi artériolocapillaires. Ces syndromes peuvent être de cause idiopathique ou secondaire (infection, cancer, connectivites). La transfusion plaquettaire peut être à l'origine d'une aggravation des symptômes notamment neurologiques. Le traitement repose actuellement sur l'utilisation de plasma frais (30 à 60 ml/kg/j) et surtout sur les échanges plasmatiques [36, 37]. Certains patients réfractaires au traitement pourraient répondre à la transfusion de plasmas frais dépourvus de cryoprécipités (donc de facteur VIII<sub>C</sub> et vWF).

Le *purpura thrombocytopénique idiopathique auto-immun* s'accompagne d'une thrombopénie liée à la production d'anticorps, le plus souvent des IgG, qui se lient à la membrane plaquettaire, provoquant sa diminution par le système réticuloendothélial. L'intensité de la thrombopénie est très variable mais sa tolérance persiste même pour des chiffres plaquettaires très bas probablement à cause de la chronicité de la thrombopénie. En situation hémorragique, la transfusion plaquettaire est

inefficace. La corticothérapie et le danazol permettent une augmentation des taux de plaquettes [38]. Leur long délai d'action (1 à 4 jours voire 4 mois pour le pic d'effet) peut justifier l'utilisation des gamma-globulines (400 mg/kg/j) [39]. La splénectomie enfin est réservée aux cas de purpuras thrombocytopéniques idiopathiques réfractaires à ces traitements médicaux mais n'est pas envisageable en urgence. Le transfert placentaire des IgG explique la survenue de thrombocytopénie chez le fœtus avec une incidence non prévisible qui justifie, pour certains, la numération plaquettaire par ponction in utero et la délivrance par césarienne en cas de passage placentaire des IgG et de thrombopénie majeure exposant le fœtus au risque d'hémorragie intraventriculaire.

Au cours des thrombopénies, et quelle que soit leur étiologie, la transfusion plaquettaire peut s'accompagner d'une auto-immunisation contre le système HLA ou contre les antigènes plaquettaires (PL<sup>A1</sup> +++), rendant les transfusions plaquettaires ultérieures inefficaces. Les alloanticorps antiplaquettaires présents chez la femme enceinte peuvent passer la barrière fœtoplacentaire et être responsables d'une thrombopénie hémorragique sévère chez le nouveau-né. Si l'anticorps est dirigé contre l'antigène PL<sup>A1</sup> de la membrane plaquettaire, il s'y associe une thrombopathie liée à une altération fonctionnelle du récepteur GpIIb/IIIa associé à l'antigène PL<sup>A1</sup> de la membrane plaquettaire et de la cellule endothéliale. Cette double atteinte explique la haute fréquence d'hémorragie intracrânienne chez le nouveau-né [40].

La ponction de sang fœtal in utero et la transfusion plaquettaire (si possible concentré plaquettaire d'aphérèse provenant de la mère) peuvent être envisagées dans les formes les plus sévères.

Les *thrombopénies d'origine médicamenteuse* sont le plus souvent de mécanisme immunitaire. C'est le cas des thrombopénies secondaires aux traitements par héparine non fractionnée (5 %) et de bas poids moléculaires [41, 42], par quinidiniques (0,1 %) et par dérivés de sels d'or. Les thrombopénies induites par les héparines (TIH) de bas poids moléculaires sont observées avec une moindre incidence qu'avec les héparines standards [42]. Deux types de thrombopénies à l'héparine ont été décrits. L'héparine de type I résulte de l'activation plaquettaire directe, précoce et transitoire. Elle ne s'accompagne pas d'effet clinique. La thrombopénie à l'héparine de type II est de survenue tardive, au bout de 4 à 6 jours de traitement voire plus tardivement. Elle est d'origine immunologique : production d'IgG dirigées contre le complexe macromoléculaire formé par l'héparine et le facteur IV plaquettaire se fixant sur les récepteurs Fc de la plaquette et des cellules endothéliales [43]. La fixation de ces anticorps sur la plaquette s'accompagne d'une hyperdestruction par le système réticuloendothélial. Elle s'accompagne d'une activation des plaquettes et de la coagulation responsable de phénomènes thrombotiques et emboliques artériels et veineux dans environ 2 % des cas [44, 45]. La mortalité peut atteindre 20 à 30 %. Le diagnostic repose sur l'existence d'une thrombopénie (taux < 150 G/l ou chute brutale de 30 % de la numération plaquettaire à deux prélèvements successifs) survenant 4 à 12 jours après la mise en route d'un traitement par héparine. Certains tests biologiques peuvent être réalisés, comme les tests d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine, la mesure de la libération de sérotonine marquée par les plaquettes du malade en présence de faibles concentrations d'héparine [41, 46], et la mesure du taux d'IgG dirigées contre l'héparine. La sensibilité et la spécificité des tests sont variables, dépendantes du nombre et du type de plaquettes utilisées [47]. Des réactions croisées avec les héparines de bas poids moléculaires sont observées de façon inconstante et ne permettent pas de conseiller leur utilisation rationnelle comme alternative thérapeutique. La présence d'anticorps explique l'inefficacité transfusionnelle des culots plaquettaires voire l'aggravation des symptômes et des thromboses en cas de thrombopénies à l'héparine [45]. Le traitement consiste en l'arrêt de la thérapeutique causale, associé à l'utilisation d'un anticoagulant direct en raison de la thrombine circulante. Les héparines de bas poids moléculaires sont contre-indiquées à cause de réactions croisées possibles avec l'héparine non fractionnée. Deux médicaments peuvent être proposés. Le danaparoïde (Orgaran®) est généralement utilisé en première

intention. En l'absence de thrombose vasculaire, les doses à utiliser atteignent 750 UI anti-Xa, 3 fois par jour par voie sous-cutanée (1 250 UI si poids > 90 kg). En cas de thromboses artérielles, le bolus par voie intraveineuse (poids < 55 kg = 1 250 UI, < 90 kg = 2 500 UI, > 90 kg = 3 750 UI) doit être suivi d'une perfusion continue initiale de 400 UI/h. Du fait de réactions croisées avec les IgG anti-héparine, le suivi de la numération plaquettaire est impératif [48, 49]. Lorsqu'elle est mesurée, l'activité anti-Xa doit être comprise entre 0,2 et 0,4 UI/ml en l'absence de thrombose vasculaire et entre 0,5 et 0,8 UI/ml en cas de thrombose vasculaire pour un prélèvement à mi-injection. Cette mesure biologique n'est nécessaire que lorsqu'une anomalie pharmacocinétique est prévisible. Les hirudines sont la 2<sup>e</sup> classe pharmacologique utilisable en cas de TIH. L'hirudine est un acide aminé qui se lie et inactive la thrombine présente au niveau du caillot, empêchant la génération extensive de fibrine et l'activation des plaquettes induite par la thrombine. La lépirudine (Refludan®), est pour le moment la seule hirudine synthétique utilisable en cas de TIH. Du fait de son mécanisme d'action, aucune allergie croisée avec les IgG anti-héparine n'est à redouter, raison pour laquelle il peut être utilisé en cas de persistance de la symptomatologie de TIH malgré un traitement entrepris par danaparoiide. Cependant le manienement clinique de ce produit est moins aisé que celui de l'Orgaran® et présente un risque hémorragique lié au surdosage ainsi qu'un risque allergique. Son efficacité doit donc être vérifiée par un TCA au minimum journalier, avec une fourchette thérapeutique variable selon le réactif utilisé. La dose de charge de 0,4 mg/kg doit être suivie par une perfusion continue de 0,15 mg/kg/h. Le relais par la AVK est envisagé dans un second temps après remontée de la numération plaquettaire aux valeurs initiales ou au-delà de 150 G/l.

### Thrombopathies médicamenteuses

Certains médicaments peuvent induire un syndrome hémorragique associé à une altération de la fonction plaquettaire sans altération du nombre de plaquettes circulantes. L'utilisation d'aspirine, de clopidogrel ou de ticlopidine est la thérapeutique la plus connue associée à un risque hémorragique. Le risque hémorragique est néanmoins extrêmement variable entre ces trois produits et d'un sujet à un autre. Il reste peu prédictible cliniquement. Le risque hémorragique induit par l'aspirine a été probablement exagéré dans les années passées. C'est pourquoi l'interruption de l'aspirine doit prendre en compte les risques thrombotiques liés à son arrêt avant une intervention chirurgicale. La desmopressine peut normaliser le temps de saignement de ces malades mais en cas d'urgence hémorragique, seule la transfusion plaquettaire peut s'avérer efficace. Le principal risque hémorragique de l'aspirine est celui d'hémorragie digestive induit par les effets de l'aspirine sur la muqueuse gastrique. Les dextrans et des hydroxyéthylamidons à fortes doses induisent un déficit analogue à la maladie de von Willebrand lorsque ces produits sont prescrits de façon prolongée. Certaines thérapeutiques comme les pénicillines et certaines céphalosporines, les quinidiniques, la plicamycine et l'absorption en quantité excessive d'ail et de champignons noirs peuvent induire une thrombopathie associée à un risque hémorragique [1]. À l'exception de la ticlopidine et du clopidogrel, ces médicaments n'induisent pas un risque d'hémorragie grave mais peuvent majorer un saignement préexistant.

### Autres anomalies congénitales de l'hémostase

L'hémophilie A est une pathologie congénitale de l'hémostase à transmission récessive liée à l'X et caractérisée par un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur VIII. Son incidence serait comprise entre 20 et 30/1 000 000 d'habitants [50]. Trente pour cent des hémophilies apparaissent par mutation chromosomique spontanée.

Le diagnostic suspecté devant un allongement du TCA, la normalité du temps de thrombine, du taux de prothrombine et du compte plaquettaire, repose sur la mesure quantitative des taux de facteur VIII analysé par son activité biologique corrélée au taux circulant (1 U/ml = 100 % d'activité, valeur normale comprise entre 50 % et 200 %). Les hémophilies sévères (taux

< 1 %) sont spontanément symptomatiques sous la forme d'hémarthroses (du genou le plus fréquemment), d'hématomes des tissus mous notamment du psoas, et d'hématuries. Les hémophilies modérées (taux > 5 %) ne deviennent symptomatiques que lors de traumatismes ou d'interventions chirurgicales. Chez ces patients, l'allongement du TCA peut n'être que modéré. L'allongement du TCA est proportionnel à l'importance du déficit en facteur VIIIc. La sensibilité du TCA pour détecter les hémophilies A n'est donc pas de 100 %. Les taux minimaux de facteurs VIIIc et les thérapeutiques substitutives sont décrits dans les Tableaux 1, 4 et 5. Dans tous les cas, le médecin ayant en charge régulièrement le patient et les hémobiologistes sont contactés pour une prise en charge thérapeutique conjointe et concertée. Devant une hémophilie modérée (taux de facteurs VIII > 5 %) l'administration de desmopressine (Minirin®) à dose de 0,3 µg/kg par voie intraveineuse ou 2 à 4 µg/kg par voie intranasale permet, via la libération par les cellules endothéliales du transporteur, le vWF, d'augmenter dans un délai de 1 heure les taux de facteurs VIIIc jusqu'à trois à cinq fois leur valeur de base. Les effets de la desmopressine diminuent avec le temps du fait d'un épuisement des stocks disponibles mais restent stéréotypés en intensité lors d'administrations ultérieures une fois que les cellules endothéliales ont reconstitué leur réserve. Ce traitement, associé à des effets secondaires notables (cf. supra), n'est pas utilisable en urgence ni chez les patients porteurs d'une hémophilie majeure. Les effets de la desmopressine chez les patients présentant un taux de facteurs VIII compris entre 1 et 5 % sont instants et doivent donc être testés. Les effets du danazol sont trop faibles pour représenter une solution thérapeutique d'urgence [51].

La substitution thérapeutique s'accompagne, dans 15 à 25 % des cas d'hémophilie majeure, de l'apparition d'anticorps antifacteurs VIII. L'utilisation de facteur VIII recombinant permet de s'affranchir du risque infectieux théorique persistant malgré l'inactivation virale par solvant-détergent mais n'empêche pas l'immunisation [52]. Chez les patients porteurs d'anticorps antifacteur VIII à un taux faible inférieur à 5 unités Bethesda, une certaine efficacité des concentrés de facteurs VIII peut être observée grâce à des doses supérieures dont les effets devront être vérifiés après chaque administration. Lorsque le titre en anticorps est élevé, la seule solution consiste en l'administration de facteur VII activé (Novoseven®) ou du complexe prothrombinique activé (Feiba®, Tableaux 4, 5). Les taux de facteurs VIII doivent être maintenus au-delà de seuils variables selon la gravité du saignement (cf. supra). En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou pour une intervention chirurgicale, les taux classiquement recommandés doivent être supérieurs à 80 %. Dans ces conditions, l'administration continue de facteur VIII de 2 à 4 U/kg/h peut être proposée pour maintenir constant le taux de facteur VIII tant qu'il n'existe pas de contrôle du phénomène hémorragique. Cette administration continue permet de diminuer de 25 à 30 % les besoins en fractions coagulantes. Il faut enfin citer l'existence rare d'hémophilie A acquise par autoanticorps antifacteur VIII développés au cours d'une pathologie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) et de néoplasies profondes responsables d'hémorragies graves pour lesquelles seule l'utilisation de facteur VII activé (Novoseven®) ou de complexe prothrombinique activé (Feiba®) sont efficaces en urgence.

L'hémophilie B, moins fréquente que l'hémophilie A (1 à 25/100 000), est un déficit constitutionnel en facteur IX, congénital, à transmission récessive liée au chromosome X. Les manifestations cliniques sont les mêmes que pour l'hémophilie A. L'allongement du TCA avec la normalité du temps de thrombine, du compte plaquettaire et du taux de prothrombine permet de suspecter l'hémophilie B dont le diagnostic sera porté sur l'abaissement du taux de facteur IX. Chez environ 15 % des patients, le TP est allongé lorsqu'une thromboplastine de bœuf est utilisée. Une thérapeutique substitutive spécifique permet d'apporter du facteur IX (Tableaux 4, 5). Les réinjections à demi-doses sont effectuées toutes les 24 heures. Comme pour l'hémophilie A, une administration continue de facteur IX permet de maintenir en plateau les taux de facteur IX et de réduire les

**Tableau 7.**  
Critères biologiques de CIVD.

Critère	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire	≤ 50 G/l	< 100 G/l
Taux de prothrombine	< 50 %	50 ≤ TP < 65
Concentration de fibrinogène		< 1 g/l

doses totales utilisées. Les taux minimaux à atteindre sont les mêmes que pour l'hémophilie A. L'immunisation survient moins fréquemment, chez 1 à 5 % des patients. Les principes thérapeutiques dans ce cas sont les mêmes que chez les patients porteurs d'une hémophilie A. Enfin, l'utilisation de PPSB (prothrombine-proconvertine-Stuart-B) n'est pas recommandée sauf en l'absence de fraction coagulante spécifique du fait de l'activation partielle des facteurs de coagulation.

Les autres déficits en facteurs de coagulation sont plus exceptionnels. On peut noter les déficits en facteur XI à haute prévalence en Israël, dans certaines villes nord-américaines et au Pays basque. Ces déficits sont généralement asymptomatiques, révélés au cours d'interventions chirurgicales et pour des taux faibles en F-XI (< 10 %). La longue demi-vie et la possibilité d'utiliser des fractions coagulantes spécifiques (taux supérieurs à 30 % pour chirurgie et intervention chirurgicale) facilitent la prise en charge thérapeutique.

### Coagulation intravasculaire disséminée

Historiquement la CIVD se définit selon Bick [53] comme un désordre thrombotique et hémorragique au cours de certaines conditions cliniques. Le diagnostic repose sur l'association de conditions cliniques favorisantes et de modifications biologiques résultant de l'activation de la coagulation (voie extrinsèque) et de la fibrinolyse, et d'une consommation des inhibiteurs de la coagulation. Une conférence de consensus récente a redéfini la CIVD comme un syndrome d'activation systémique de la coagulation entraînant une consommation excessive de plaquettes et de facteurs de coagulation. La CIVD est d'abord biologique. Elle peut être clinique en présence de manifestations hémorragiques (purpura, saignement diffus) ou thrombotiques. Elle est dite décompensée en cas de défaillance d'un organe mettant en jeu le pronostic vital.

### Contextes étiologiques des CIVD

- néoplasie : carcinome, tumeurs solides malignes (cérébrales, ovariennes, avec ascite néoplasique), leucose ;
- infections sévères localisées ou généralisées à germes : gram négatif, gram positif, levures, virus ;
- polytraumatismes : crush syndromes, traumatisme crânien, embolie graisseuse ;
- chirurgicale : résection transurétrale de prostate, chirurgie tumorale (cérébrale, ovarienne), circulation extracorporelle ;
- obstétrique : rétention placentaire, mort fœtale in utero, éclampsie et syndrome HELLP, décollement prématuré du placenta, embolie amniotique ;
- brûlures ;
- insuffisance hépatique, dérivation péritonéojugulaire (valve de Le Veen) ;
- hémolyse (incompatibilité ABO Rh, accès pernicieux palustre, etc.) ;
- hypothermie sévère, coup de chaleur ;
- syndrome de Kasabach-Merritt, télangiectasie héréditaire ;
- noyade ;
- toxique, médicamenteuse et métabolique : PPSB, intoxication solvant organique, aspirine, acidocétose diabétique.

### Diagnostic

Le diagnostic biologique est basé sur l'existence d'une augmentation des D-dimères (> 500 mg/l au cours du test au latex) à laquelle s'ajoutent un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation (Tableau 7). Ces tests ne sont ni spécifiques ni sensibles. Ainsi, les taux de PDF ou de D-dimères

peuvent être élevés notamment en postopératoire ou s'il existe une thromboembolie d'origine veineuse suggérant une frontière ténue entre les processus de coagulation et de CIVD. La positivité des PDF témoigne seulement de la présence de plasmine dégradant aussi bien le fibrinogène que la fibrine. La positivité des D-dimères est plus spécifique car elle mesure les produits de dégradation de la fibrine stabilisée par le facteur XIII mais ne serait anormale que dans 93 % des cas de CIVD lorsque la fibrinolyse réactionnelle est installée [53]. L'allongement du TP associé à la baisse du taux de fibrinogène et de plaquettes signe la CIVD à condition qu'il n'existe pas d'insuffisance hépatocellulaire avec un hypersplénisme associé [53]. En pratique, le diagnostic est généralement facile devant l'association de la chute du taux de prothrombine (90 % des cas) [54], des plaquettes (inférieures à 100 000) et du fibrinogène (< 1,5 g/dl, 70 % des cas). Ces tests ne sont pas sensibles : ils peuvent être normaux en présence d'une CIVD notamment lorsque la production des facteurs de coagulation ou de plaquettes excède leur consommation ou si leur taux de base était élevé au moment du déclenchement de la CIVD. L'évolutivité des anomalies biologiques avec consommation prédominante de facteur V signe un processus de CIVD. D'autres tests peuvent être pratiqués. Le TCA n'est anormal que dans 20 % des cas [53]. Le test à l'éthanol est spécifique mais fugace et très instamment retrouvé. La chute des taux d'antithrombine et d' $\alpha_2$  antiplasmin en dessous de 60 % est constante mais leur dosage ne peut être effectué en routine.

Le diagnostic positif de CIVD doit donc être clinique et basé sur un contexte clinique évocateur (Tableau 7) et sur l'anomalie de ces tests.

Les manifestations cliniques des CIVD sont très variables. Elles peuvent être totalement asymptomatiques cliniquement. Les manifestations thrombotiques résultent du déficit en antithrombine, protéine C et protéine S. La thrombose microvasculaire ou macrovasculaire est responsable d'une ischémie tissulaire et des lésions morphologiques et fonctionnelles d'organes aboutissant à une défaillance polyviscérale. La CIVD est un critère de gravité associé et de mauvais facteur pronostique [55]. Ces phénomènes thrombotiques ne sont pas constants. Dans une étude prospective, Mant et al. [56] ne retrouvent pas de microthrombi microvasculaires chez 25 patients décédés sur 40 présentant une CIVD biologiquement prouvée. Dans cette même étude, seuls trois patients décédés présentaient indiscutablement des thrombi microvasculaires secondaires à la CIVD. Le rôle des microthrombi induits par une CIVD au cours d'une défaillance multiviscérale est à l'origine du traitement par la protéine C activée (Xigris®, cf. infra).

Les manifestations hémorragiques des CIVD sont au premier plan des préoccupations thérapeutiques. L'étiologie du saignement est multifactorielle, associant consommation des facteurs de coagulation, activation de la fibrinolyse, effet inhibiteur des PDF sur la polymérisation de la fibrine, inhibition de la fonction plaquettaire par les fragments D et E de fibrine dégradée. Dans une publication ancienne, Ratnoff [57] souligne l'importance de la fibrinolyse comme facteur prédictif du saignement. Le risque d'aggravation de l'hypercoagulabilité par l'apport d'antifibrinolytique explique la contre-indication relative des antifibrinolytiques dans ce contexte. De plus, en règle générale, l'évaluation quantitative de la fibrinolyse ne peut être faite en pratique clinique. La réalisation du thromboélastogramme dans certaines situations chirurgicales (chirurgie hépatique, cardiaque, neurochirurgie et neurotraumatologie) et obstétricales (syndrome HELLP), a permis de prouver le rôle majeur de la fibrinolyse au cours des CIVD suraiguës et d'expliquer l'efficacité clinique des antifibrinolytiques [12, 58-60]. Cette attitude diagnostique et thérapeutique n'a pas été étudiée dans d'autres circonstances et ne peut être appliquée à tous les cas de CIVD avec hémorragie. C'est la raison pour laquelle en cas de CIVD prouvée avec manifestations hémorragiques, une attitude thérapeutique standard doit être maintenue.



## Traitement

Le traitement d'une CIVD associée à des phénomènes hémorragiques repose sur l'administration de PFC éventuellement associé à une transfusion plaquettaire. Le PFC est indiqué lorsque le TP est inférieur à 35-40 %. Les doses recommandées par l'AFSSAPS sont de 10 à 20 ml/kg. La transfusion plaquettaire est justifiée en cas de thrombopénie inférieure à 50 000 éléments/mm<sup>3</sup>. L'existence d'une thrombopathie associée liée à l'effet inhibiteur des PDF sur la fonction plaquettaire est de diagnostic clinique difficile. C'est la raison pour laquelle, le seuil de numération plaquettaire associé à l'indication de transfusion plaquettaire a été fixé à 50 G/l éventuellement augmenté à 100 G/l lorsque l'administration de PFC est inefficace pour traiter la symptomatologie hémorragique (recommandations de l'AFSSAPS et de l'American College of Pathologists) [61]. Chez le polytraumatisé, certains arguments plaident en faveur d'une correction rapide et massive du trouble de coagulation induit par la CIVD et l'hémodilution avec une transfusion plaquettaire précoce. De précédents auteurs notent une réduction de mortalité grâce à une modification des pratiques transfusionnelles aboutissant à une augmentation des transfusions plaquettaires [62]. De même, dans un contexte de pertes sanguines massives associées à une CIVD induite par la chirurgie osseuse, le fibrinogène et surtout les plaquettes chutent très précocement [63].

L'administration de fibrinogène est justifiée pour certains en présence de taux de facteur I inférieur à 1 g/l. La conférence de consensus de la SFAR/SRLF (Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de réanimation de langue française) de 2002 conclut cependant qu'il n'y a pas d'efficacité démontrée du fibrinogène lors des CIVD. L'héparinothérapie administrée à dose faible est soit inefficace soit a été tenue responsable d'accidents hémorragiques [56]. L'héparine est donc contre-indiquée. Le PPSB n'est pas recommandé car il contient des fractions partiellement activées capables d'aggraver le processus de CIVD [64].

L'utilisation d'antithrombine à très forte dose (100 U/kg) a été tentée par certains auteurs. La chute majeure des taux d'antithrombine au cours des CIVD est expliquée par sa consommation et son inactivation par l'élastase libérée en quantité massive par les neutrophiles au cours des circonstances étiologiques de la CIVD. L'administration d'antithrombine a été comparée à celle d'héparine par Blauhut en 1982 ou à un placebo par Fourrier en 1993. Dans tous les cas, les troubles de la coagulation ont été corrigés plus rapidement mais la mortalité n'a pas été modifiée [65, 66]. Le peu d'études cliniques, le coût et l'absence d'études de la relation dose/effet, ne permettent pas pour le moment de conseiller l'antithrombine au cours des processus de CIVD. Si cette thérapeutique est utilisée, l'héparine ne doit pas être associée car elle augmente le risque hémorragique du fait de son mécanisme d'action.

La réduction des taux de protéine C observée au cours des états septiques graves pourrait participer à la genèse des phénomènes thrombotiques et à la défaillance d'organes. La protéine C n'est cependant pas un traitement de la CIVD car son utilisation s'associe à un risque hémorragique accru. Cette augmentation justifie de contre-indiquer ce produit en cas de symptomatologie hémorragique et dans les 2 heures avant et les 12 heures suivant une chirurgie, ainsi qu'en cas de traumatisme ou de lésion intracrânienne. La protéine C activée est un traitement des états septiques avec défaillance multiviscérale (au moins deux organes touchés) et permet une réduction de mortalité. Ce produit est cependant contre-indiqué chez les patients ne souffrant que d'une défaillance d'organe et ayant subi une chirurgie récente [67].

En cas de CIVD fulminante avec hémorragie associée, l'activation majeure de la fibrinolyse peut expliquer la persistance du saignement malgré l'utilisation des thérapeutiques classiques. L'activation localisée de la fibrinolyse en cas de lésion de tissus

ou de liquides biologiques riches en activateurs du plasminogène comme l'utérus, la prostate, les méninges et l'urine pourrait expliquer l'existence d'hémorragies aiguës en l'absence de stigmates biologiques [68]. Lorsque le pronostic vital est engagé, l'utilisation d'antifibrinolytiques peut être discutée. Leur efficacité n'est cependant pas démontrée et leur utilisation repose sur des publications des années 1970. Plutôt que l'acide tranexamique qui se lie de façon irréversible à la plasmine, des inhibiteurs naturels des protéases comme l'aprotinine malgré son risque allergique ont été utilisés en solution de dernière extrémité [59, 60, 69].

Dans ce contexte de CIVD avec syndrome hémorragique persistant malgré des mesures thérapeutiques classiques correctement appliquées, l'utilisation de facteur VII activé pourrait se justifier. La dose efficace n'est pas clairement déterminée et l'efficacité en fonction du terrain est très inégale selon les publications. C'est lors de troubles de la coagulation induits par un polytraumatisme et au cours de la chirurgie cardiaque que les résultats ont été les plus encourageants. Dans une série de 36 patients souffrant de traumatismes pénétrants, une dose moyenne de 120 µg/kg de facteur VII activé a permis un arrêt du saignement dans 72 % des cas [70]. En cas de traumatisme fermé, une dose initiale de 200 µg/kg de rFVIIa, éventuellement suivie de 100 µg/kg à 1 et 3 heures, a permis de réduire les besoins transfusionnels et l'incidence des syndromes de détresse respiratoire aiguë [71]. Dans une autre série de patients souffrant d'un trouble hémorragique d'étiologie complexe, des doses de 40 à 150 µg/kg ont permis de stopper le saignement dans 75 % des cas [72]. Les résultats obtenus au cours d'une hémorragie chez le cirrhotique sont moins clairs. Ce produit n'a clairement aucune indication chez le sujet Child A, alors que le contrôle du saignement des varices œsophagiennes est obtenu plus fréquemment dans le sous-groupe de patients Child B et C recevant des doses répétées de 100 µg/kg [73]. Dans ces conditions de prescription, hors AMM (autorisation de mise sur le marché) du produit, un certain nombre de critères doivent être réunis : l'hémorragie n'est pas accessible à des techniques d'embolisation vasculaire, le pronostic vital est menacé et les thérapeutiques substitutives (PFC, plaquettes, maintien de la volémie et de la normothermie) ont été correctement conduites et ont permis de maintenir le taux de fibrinogène au-dessus de 1 g/l, la numération plaquettaire au-dessus de 50 G/l, l'hématocrite au-dessus de 24 % et le pH au moins égal à 7,20.

Cette prescription doit alors être multidisciplinaire et un référent en hémostase doit valider cette prescription hors AMM de dernière extrémité. En effet, la protéine C activée pourrait être tenue responsable de complications thrombotiques accrues. Karkouti et al. observent une augmentation du risque d'accident ischémique dans une série de patients recevant ce produit lors d'une chirurgie cardiaque [74].

Enfin, le traitement d'une CIVD repose d'abord sur le traitement de la cause déclenchante dont seule la correction permettra d'empêcher la pérennisation du processus. Dans tous les cas, tous les auteurs soulignent l'importance du maintien de la normothermie et d'une hémodynamique correcte, notamment au niveau hépatique du fait du rôle du foie dans la synthèse des facteurs de coagulation et de son rôle épurateur des PDF et des facteurs activés de la coagulation.

## Syndromes hémorragiques associés aux traitements anticoagulants et thrombolytiques

### Antivitamine K et déficit en vitamine K

Pour être actifs, les facteurs de coagulation II, VII, IX, X, mais aussi les protéines C et S, synthétisés par le foie, doivent subir une carboxylation de leur extrémité par une gamma-glutamyl carboxylase dont la vitamine K est le cofacteur. Cette vitamine K, de source alimentaire ou bactérienne (côlon) est absorbée au

niveau de l'iléon terminal après incorporation dans des micelles d'acides gras formées par la bile et les sucs pancréatiques. Trois circonstances résument la survenue de troubles de coagulation liés à un déficit en vitamine K : la maladie hémorragique du nouveau-né, les carences (malabsorption, défaut d'apport notamment en cas d'alimentation parentérale exclusive, stérilisation de la flore bactérienne productrice de vitamine K par les céphalosporines) et l'administration d'AVK. Les AVK agissent par antagonisme compétitif avec la vitamine K, empêchant alors la carboxylation terminale des facteurs II, VII, IX et X. L'effet de l'AVK dépend donc du stock de vitamine K endogène.

Les accidents aux AVK sont la 1<sup>ère</sup> cause d'accidents iatrogènes médicamenteux. Ils représentent 0,4 % des admissions aux urgences et 8 % des hospitalisations de neurochirurgie. Pour expliquer cet état de fait plusieurs raisons peuvent être invoquées : interférences médicamenteuses et alimentaires multiples, observance irrégulière des thérapeutiques, faible index thérapeutique au regard de l'intensité de l'anticoagulation. La gravité et la fréquence des accidents hémorragiques sont proportionnelles à l'intensité de l'anticoagulation. C'est donc très logiquement en cas d'anticoagulation pour valve mitrale que le risque hémorragique est le plus élevé (10 % des cas dont 2,2 % fatals, soit 5,2 % de saignement majeur par an et par patient) [75]. En cas d'anticoagulation pour fibrillation auriculaire, ces mêmes incidences sont réduites respectivement à 2,2 % et 0,4 % des cas) [76].

Le surdosage peut être mineur et asymptomatique. Les hémorragies intracrâniennes constituent l'essentiel des complications hémorragiques graves. Leur survenue est favorisée par l'âge et par un INR supérieur à 4. Les accidents hémorragiques enfin sont plus fréquents en début de traitement.

Le déficit en vitamine K est objectif biologiquement par un allongement du temps de prothrombine (INR) et éventuellement un allongement modéré du TCA lorsque le déficit est sévère. Le dosage quantitatif des facteurs II, VII, IX et X objective un abaissement de ces facteurs alors que le taux de facteur V est normal.

Le traitement d'un surdosage accidentel mineur en antivitamine K consiste en l'administration de vitamine K. La voie orale, du fait d'un effet de premier passage hépatique, est la plus efficace et doit être privilégiée aux voies sous-cutanée ou intraveineuse lente. La dose dépend de la symptomatologie. Ainsi en cas de simple surdosage sans manifestation clinique avec nécessité de maintien d'une anticoagulation, seule une dose de 0,5 mg (1 mg si INR  $\geq$  10) est suffisante pour permettre la remontée de l'INR tout en restant dans les valeurs thérapeutiques. En cas d'accident hémorragique grave, une dose de 10 à 20 mg permet une remontée des facteurs entre la 3<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure. Du PPSB (Kaskadil<sup>®</sup>, 20 à 30 UI/kg d'équivalent facteur IX, Tableaux 4 et 5) doit être administré le plus rapidement possible à l'exclusion de toute autre thérapeutique substitutive (notamment de plasma frais). En cas de symptomatologie hémorragique mineure, la réduction ou l'arrêt de la thérapeutique antivitamine K doit être discutée en fonction de la nécessité d'une anticoagulation (valve mécanique cardiaque). Les facteurs favorisant un surdosage thérapeutique, comme l'utilisation de certains antibiotiques, doivent également être recherchés. Enfin, dans tous les cas, la raison du maintien de l'anticoagulation doit être discutée car un nombre non négligeable de patients n'ont plus d'indication de l'anticoagulation au moment de l'accident hémorragique.

### Héparine

Un surdosage en héparine peut être la source de manifestations hémorragiques, particulièrement lorsqu'il existe ou se développe une insuffisance rénale. Des anomalies de résorption de l'héparine administrée par voie sous-cutanée peuvent expliquer une anticoagulation efficace et des accidents hémorragiques malgré des thérapeutiques parfois prophylactiques et à

faibles doses. L'allongement du TCA et du temps de thrombine et la normalité ou subnormalité du TP permettent d'en faire le diagnostic. Devant tout accident hémorragique sous héparine, son indication doit être discutée. Sa courte demi-vie (1 heure par voie intraveineuse) permet d'attendre son élimination et d'espacer seulement les doses en cas d'accident hémorragique mineur. En cas d'extrême urgence hémorragique, l'héparine doit être arrêtée et de la protamine doit être administrée. Les doses sont calculées en sachant que 100 UI d'héparine sont antagonisées par 1 mg de protamine. Des effets secondaires sévères sont observés chez certains patients sous la forme de chocs anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'hypertension artérielle pulmonaire sévère [77]. Une thrombopénie transitoire est observée très précocement. Son administration très lente est recommandée par voie veineuse périphérique. Une dose test peut être administrée chez certains patients à risques comme les patients diabétiques, allergiques au poisson, ou ayant subi une vasectomie [77]. L'antagonisation par la protamine des héparines de bas poids moléculaires est moins efficace et nécessite des doses plus élevées.

### Thrombolytiques

L'utilisation d'agents fibrinolytiques pour repermeabiliser un vaisseau occlus peut s'accompagner de manifestations hémorragiques sévères comme des hématomes intracérébraux dans environ 0,5 % des cas. Le contexte d'utilisation thérapeutique des thrombolytiques ne justifie la prescription d'antifibrinolytiques qu'en cas d'urgence hémorragique menaçant le pronostic vital et lorsque la demi-vie du thrombolytique est longue (streptokinase ou urokinase) ainsi qu'en cas d'intervention chirurgicale urgente. L'antifibrinolytique de choix reste l'aprotinine, compte tenu de son effet transitoire sur les processus de fibrinolyse. L'acide tranexamique, dont la liaison à la plasmine et au plasminogène est irréversible, peut aussi être utilisé.

## “ Points importants

Les accidents aux AVK sont la 1<sup>ère</sup> cause d'accidents iatrogènes médicamenteux.

Le traitement d'un accident hémorragique grave aux AVK nécessite l'administration le plus rapidement possible d'une dose de 20 à 30 UI/kg Kaskadil<sup>®</sup> associé à de la vitamine K. Une prise en charge multidisciplinaire est requise pour reprendre si nécessaire le traitement anticoagulant.

Un surdosage asymptomatique aux AVK doit être traité par une dose de 0,5 mg de vitamine K administré par voie orale. L'hospitalisation n'est pas requise mais le suivi du patient à distance doit être organisé.

L'antagoniste de l'héparine est la protamine.

### Trouble de l'hémostase en péripartum

La grossesse s'accompagne d'une modification physiologique des paramètres de coagulation : élévation des taux de fibrinogène et des facteurs II, VII, VIII, IX, X, et vWF, et augmentation du turn-over plaquettaire auxquelles s'associe une hémodilution physiologique permettant notamment une bonne tolérance aux pertes sanguines durant l'accouchement. Parallèlement, une diminution des taux d'AT et des protéines C et S est observée [78]. L'élévation du facteur VIII pendant la grossesse est aussi observée chez les femmes atteintes de la maladie de von Willebrand fruste permettant une normalisation de leurs

paramètres de coagulation. Dans les heures suivant un accouchement normal, une accentuation des phénomènes d'hypercoagulabilité plasmatique et plaquettaire et une normalisation de l'activité fibrinolytique (disparition du PAI<sub>2</sub> et donc augmentation du t-PA) sont observées [79].

L'hémorragie en obstétrique est la deuxième cause de mort maternelle en France et la première pendant l'accouchement. Ceci souligne la gravité de l'hémorragie dans cette situation. Toute hémorragie de la délivrance doit être prise en charge de façon conjointe et coordonnée le plus rapidement possible par les médecins spécialistes en obstétrique et en anesthésie-réanimation. La banque de sang et le laboratoire d'hématologie doivent être informés pour accélérer la prise en charge. Les raisons pour lesquelles les modifications physiologiques de l'hémostase deviennent pathologiques sont imparfaitement connues. La richesse du placenta et du liquide amniotique en thromboplastine permettrait d'expliquer l'apparition brutale de CIVD aiguë. La caractéristique des troubles de l'hémostase en obstétrique est leur totale réversibilité après suppression de la cause, à l'exception de l'embolie amniotique. De plus, à l'exception de l'embolie amniotique, du syndrome HELLP et de la rétention d'œuf mort, les troubles de coagulation sont de survenue brutale mais de courte durée lorsque la cause et l'hypovolémie sont rapidement traitées. Ceci souligne l'hétérogénéité de situations et de mécanismes des anomalies. En pratique, deux cas peuvent de présenter : soit il existe un trouble de l'hémostase développé progressivement pendant la grossesse et permettant une relative évaluation du risque hémorragique au cours de l'accouchement, soit le trouble est acquis brutalement pendant l'accouchement.

### Trouble de l'hémostase progressif

Des hémorragies graves en rapport avec des anomalies biologiques de l'hémostase ont été décrites en obstétrique au cours des syndromes de prééclampsie et éclampsie (CIVD, thrombopénie sévère < 100 g/l, thrombopathie), et du syndrome HELLP (*hemolysis, low liver enzymes, low platelets*) qui est une forme d'éclampsie pour une majorité d'auteurs. Au cours des prééclampsies, une thrombopathie peut exister indépendamment d'une CIVD et d'une thrombopénie [80]. Dans le syndrome HELLP, la thrombopénie est constante, liée à une consommation périphérique proportionnelle au degré d'atteinte hépatique maximale en post-partum chez 50 % des patientes [81]. Une CIVD décompensée est associée au syndrome HELLP dans environ 38 % des cas [82, 83] et souvent liée à un décollement prématuré du placenta ou une mort fœtale. Une CIVD compensée serait présente chez toutes ces patientes [84]. Une hypercoagulabilité avec fibrinolyse infraclinique a été retrouvée chez des patientes présentant des syndromes prééclamptiques [85]. Le traitement des troubles de coagulation associés à ces syndromes reste largement empirique. Le meilleur traitement reste l'interruption de la grossesse lorsque le pronostic maternel est en jeu et/ou que la maturation fœtale le permet. Devant une thrombopénie, l'administration prophylactique de concentrés plaquettaires n'empêche pas la survenue de complications hémorragiques sévères [83]. L'abstention thérapeutique, selon Mac Kenna [86], devant des thrombopénies sévères (inférieures à 100 G/l) ne s'est pas accompagnée d'accidents hémorragiques sévères. Enfin dans une étude rétrospective, l'incidence du saignement en postpartum chez des femmes présentant un syndrome HELLP avec une thrombopénie sévère (< 40 G/l) n'est pas modifiée par l'utilisation prophylactique de plaquettes. Ces études rétrospectives, non randomisées, sur des petits collectifs de patientes, ne permettent pas de conclure notamment à une réduction du saignement anormal par la transfusion plaquettaire. L'efficacité des transfusions plaquettaires, inconstante du fait de la consommation immédiate des produits transfusés, justifie leur utilisation uniquement en situation hémorragique. Pour l'accouchement et la césarienne, les seuils minimaux des taux de plaquettes ont été fixés

respectivement à 20 G/l et 50 G/l par la conférence de consensus nord-américaine de 1994 et plus récemment par l'AFSSAPS. En présence d'une CIVD associée et de syndrome hémorragique patent, ces seuils doivent être augmentés compte tenu de la thrombopathie associée. En cas de CIVD sévère, le syndrome hémorragique est au-devant de la scène. Sur dix patientes avec CIVD prouvée et syndrome HELLP, deux hématomes sous-capsulaires du foie et trois hémorragies de la délivrance associées à une défaillance polyviscérale sont observés par Van Dam [87] dans une série prospective.

### Thrombopénie de la grossesse d'autre origine

Toutes les étiologies d'une thrombopénie peuvent être observées. Pendant la grossesse, après exclusion d'une CIVD chronique, les causes immunitaires prédominent par auto-immunisation idiopathique (purpura thrombopénique idiopathique) ou par la manifestation auto-immune d'un lupus érythémateux disséminé [88]. Au cours du purpura thrombopénique idiopathique, le passage transplacentaire des IgG peut être la cause de thrombopénies graves chez le fœtus et d'une hémorragie intraventriculaire. Le risque hémorragique maternel est proportionnel à la thrombopénie. Il n'y a pas d'indication à la transfusion plaquettaire sauf complication hémorragique grave. Certaines thrombopénies de la grossesse restent cependant totalement asymptomatiques et sans étiologie. L'incidence de ces thrombopénies a été évaluée prospectivement à une valeur proche de 0,3 % [89, 90]. Ces thrombopénies asymptomatiques peuvent rendre compte des 5 % de patientes normales avec des valeurs biologiques infranormales probablement aggravées par l'hémodilution et, plus ou moins, par l'augmentation du turn-over plaquettaire observé en fin de grossesse.

### Trouble de l'hémostase d'apparition brutale

La survenue brutale d'une CIVD plus ou moins associée à une hyperfibrinolyse est une situation d'extrême urgence. Ce trouble de l'hémostase survient en cas de décollement prématuré du placenta, de mort fœtale, d'atonie utérine par rétention placentaire ou de grands délabrements utéro-vaginaux associés à une hémorragie massive voire, de façon plus exceptionnelle, à une embolie amniotique. À l'exception de l'embolie amniotique, la correction rapide du facteur déclenchant et le maintien de la volémie permettent la correction du trouble de l'hémostase. En cas de saignement majeur, la rapidité d'obtention d'une numération plaquettaire permet la prescription de culot plaquettaire au vu des chiffres abaissés. L'existence d'un saignement au point de ponction ou à distance de la filière génitale, ou la persistance de l'hémorragie après correction du facteur causal, justifie la prescription d'emblée de plasma frais congelé compte tenu du risque vital immédiat. L'administration de fibrinogène d'obtention plus rapide que les plasmas frais, pourrait permettre de limiter les transfusions de plasma frais et de culots globulaires [91]. Cette pratique très courante n'a pas été validée scientifiquement. La décision thérapeutique peut être guidée par les premiers résultats du bilan de coagulation effectués dès la prise en charge, voire par des résultats obtenus plus rapidement au lit du malade au moyen de tests comme le Rotem® ou le thromboélastogramme (cf. supra). Une fibrinolyse majeure justifie la prescription de fibrinogène et d'antifibrinolytique (Tableau 8). L'embolie amniotique se caractérise enfin, cliniquement, par une défaillance multiviscérale pour laquelle l'incidence de CIVD avec hypofibrinogénémie serait de 40 % [92].

Si, malgré une réanimation bien conduite, le saignement persiste, la ligature des artères utérines voire hypogastriques (maintien de la fécondité de la patiente) ou l'embolisation spécifique de ces dernières, permet d'assurer l'hémostase [93-95]. L'embolisation des artères utérines associée au traitement médical permet un contrôle rapide de l'hémorragie. Enfin l'hystérectomie d'hémostase reste pratiquée essentiellement en

**Tableau 8.**

Desmopressine et antifibrinolytiques.

Médicaments DCI (Nom commercial)	Indications	Contre-indications	Effets secondaires	Posologies	Présentation
Desmopressine (Minirin <sup>®</sup> , Octim <sup>®</sup> )	Traitement curatif et préventif des accidents hémorragiques : Hémophilie A taux > 5 % Maladie de von Willebrand Antiagrégants plaquettaires Allongement du temps de saignement (insuffisance rénale)	Maladie de von Willebrand de type 2B et 3 Antécédents d'allergie au produit	Flush vasomoteur Tachycardie Rétention hydrique	0,2 à 0,4 µg/kg en perfusion de 30 min 150 à 300 µg en spray (CI avant 2 ans)	Ampoules (i.v.) 4 µg = 1 ml Intraveineuse Spray nasal de 150 µg par bouffée
Acide tranexamique (Exacyl <sup>®</sup> )	Hémorragie avec fibrinolyse Hémorragie au cours d'un traitement par thrombolytique	Insuffisance rénale sévère Thromboembolie Fibrinolyse réactionnelle	Allergie (cutanée)	0,5 à 1 g (10 à 15 mg/kg)	Ampoules (i.v.) 500 mg = 5 ml
Aprotinine (Trasylol <sup>®</sup> , Antagosan <sup>®</sup> )	Hémorragie avec fibrinolyse	Allergie CIVD sauf si fibrinolyse réactionnelle Femme enceinte	Allergie (cutanée voire anaphylaxie) Lésions rénales tubulaires	250 à 500 U Ph Eur à répéter selon évolution clinique ou 15 000 à 20 000 UKI/kg	Antagosan <sup>®</sup> : ampoule (i.v.) de 100 ml = 500 Ph Eur (± 1 million UKI) Trasylol <sup>®</sup> : i.v. Ampoule (i.v.) 10 ml = 100 000 UKI (= 56 U Ph Eur) Flacon 50 ml = 500 000 UKI (= 278 U Ph Eur)

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

cas d'atonie utérine, de placenta accreta ou d'inefficacité de la ligature vasculaire lorsque l'embolisation n'est pas disponible [93].

### Insuffisance hépatique et trouble de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase chez le patient insuffisant hépatique sont multifactoriels. La thrombopénie est le plus souvent liée à une hyperdestruction au niveau splénique (hypersplénisme) et peut résulter d'une CIVD, ou être de cause centrale (déficit en acide folique, effet toxique de l'éthanol sur les cellules souches). Elle peut être aggravée par une thrombopathie associée. Le rôle du foie dans la synthèse des facteurs de coagulation (I, II, V, VII, IX, X, kininogène, prékallikréine) et des protéines (inhibitrices C, S, antithrombine, C<sub>1</sub> estérase inhibiteur) ainsi que dans l'épuration des produits de dégradation de la fibrine et des facteurs de coagulation activés explique la complexité des troubles de l'hémostase chez ces patients. En règle générale, les taux de facteur VIII sont élevés. Les taux de fibrinogène ne sont abaissés que très tardivement dans l'évolution de l'insuffisance hépatique mais une dysfibrinogénémie, responsable d'un allongement du temps de thrombine, peut être observée. À un stade intermédiaire de la maladie, l'abaissement des autres facteurs de coagulation synthétisés par le foie est responsable d'un allongement plus marqué du temps de prothrombine. Le diagnostic différentiel avec une CIVD peut s'avérer particulièrement difficile lorsque la CIVD est chronique et associée au défaut de synthèse des facteurs de coagulation par le foie défaillant. L'allongement associé du TCA, l'abaissement majeur du facteur V et la présence de D-dimères à des taux élevés sont des arguments en faveur d'une CIVD associée. Une fibrinolyse excessive est un trait marquant des troubles de coagulation chez les patients [96], comme en témoigne le rôle prédictif des pertes périopératoires au cours de la chirurgie hépatique par les paramètres du thromboélastogramme évaluant la fibrinolyse en préopératoire [97]. L'efficacité spectaculaire des antifibrinolytiques au cours de ce type de chirurgie pour réduire les pertes sanguines peropératoire et postopératoire constitue le second argument mettant en cause la fibrinolyse comme responsable du saignement [58].

Les syndromes hémorragiques chez ces patients sont fréquents à cause de l'altération de l'hémostase mais aussi à cause de l'hypertension portale élevant la pression veineuse et induisant une circulation collatérale. Devant un syndrome hémorragique chez ce type de patient, un bilan de coagulation comportant numération plaquettaire, TP, TCA, temps de thrombine, dosage du fibrinogène, des facteurs V, II, VII, et X et des D-dimères, recherche de complexes solubles et temps de lyse, devra être effectué. Dans ces circonstances hémorragiques, l'apport du thromboélastogramme s'est révélé particulièrement intéressant pour déterminer rapidement, au lit du malade, l'existence d'une hyperfibrinolyse associée, et permettre un traitement rapide [96, 98]. Ces examens devront être répétés après les thérapeutiques transfusionnelles et selon l'évolution de ces patients, pour vérifier l'efficacité biologique, en sachant que l'hypercoagulabilité fréquente chez ces sujets ne peut être monitorée biologiquement mais expose le patient au risque de thrombose, particulièrement en cas de maladie de Budd-Chiari. Ces examens biologiques permettraient de proposer une thérapeutique rationnelle par plasma frais congelé plus ou moins associé au fibrinogène et à des culots plaquettaires en cas de CIVD ou de défaut de production des facteurs de coagulation en présence d'une hémorragie active. L'efficacité du PFC à corriger les troubles de coagulation biologique est très variable et transitoire. Seules de fortes doses sont capables d'améliorer discrètement le trouble de coagulation chez le patient souffrant de cirrhose, et seulement chez 10 % des patients [99]. Le PPSB contient des facteurs partiellement activés dénués de facteur V et son administration peut être responsable d'une CIVD [64]. Ce produit a cependant été utilisé de façon prophylactique avec succès en association avec des plasmas frais pour permettre des biopsies hépatiques sans complications thrombotiques ni hémorragiques chez des patients porteurs d'une insuffisance hépatique sévère [100]. Son utilisation exceptionnelle devra être discutée avec les hématologues. L'existence d'une fibrinolyse majeure associée justifie l'administration d'antifibrinolytiques. Enfin, l'efficacité du facteur VII activé pour améliorer le pronostic des patients n'est pas démontrée pour le moment.

## ■ Conclusion

Les troubles de l'hémostase sont fréquents aux urgences. Ils surviennent le plus souvent dans un contexte étiologique qui permet d'évoquer le diagnostic. Le clinicien urgentiste doit pouvoir bénéficier d'un conseil diagnostique ou thérapeutique, notamment dans le cadre des anomalies héréditaires de l'hémostase et des troubles complexes de la coagulation non expliqués par les algorithmes diagnostiques présentés dans cet article. Le traitement des urgences hémorragiques associées à un trouble de l'hémostase justifie d'établir une procédure permettant d'accélérer et de coordonner la prise en charge qui, pour être efficace, doit être rapide et énergique afin d'améliorer le pronostic du patient.



## ■ Références

[1] George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991;**324**:27-39.

[2] Nydegger UE, Miescher PA. Bleeding due to vascular disorders. *Semin Hematol* 1980;**17**:178-91.

[3] Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, de Gaetano G. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982;**2**:1013-5.

[4] Vigano G, Benigni A, Mendogni D, Mingardi G, Mecca G, Remuzzi G. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *Am J Kidney Dis* 1991;**18**:44-9.

[5] Suchman AL, Mushlin AI. How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *JAMA* 1986;**256**:750-3.

[6] O'Kelly SW, Lawes EG, Luntley JB. Bleeding time: is it a useful clinical tool? *Br J Anaesth* 1992;**68**:313-5.

[7] Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990;**16**:1-20.

[8] Cattaneo M, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Zighetti ML. Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion. *Thromb Res* 1999;**96**:213-7.

[9] Watel A, Jude B, Caron C, Vandeputte H, Gaeremynck E, Cosson A. Heurts et malheurs du temps de céphaline activé pour l'évaluation préopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986;**5**:35-9.

[10] Mallett SV, Cox DJ. Thrombelastography. *Br J Anaesth* 1992;**69**:307-13.

[11] Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;**64**:888-96.

[12] Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD. Comparison of viscoelastic measures of coagulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989;**69**:69-75.

[13] Whitta RK, Cox DJ, Mallett SV. Thrombelastography reveals two causes of haemorrhage in HELLP syndrome. *Br J Anaesth* 1995;**74**:464-8.

[14] Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klingler A, Streif W, Fries D, et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (Rotem): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005;**95**:310-6.

[15] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;**27**:81-90.

[16] Savry C, Quinio P, Lefevre F, Schmitt F. Manageability and potential for haemostasis monitoring by near-patient modified thromboelastometer (Rotem) in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;**24**:607-16.

[17] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;**88**:312-9.

[18] Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P, et al. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;**107**:271-9.

[19] Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;**69**:454-9.

[20] Kazazian HH. The molecular basis of hemophilia A and the present status of carrier and antenatal diagnosis of the disease. *Thromb Haemost* 1993;**70**:60-2.

[21] Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;**20**:1402-5.

[22] Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;**347**:289-92.

[23] Akingbola OA, Custer JR, Bunchman TE, Sedman AB. Management of severe anemia without transfusion in a pediatric Jehovah's Witness patient. *Crit Care Med* 1994;**22**:524-8.

[24] Slichter SJ. Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;**4**:291-311.

[25] Aderka D, Praff G, Santo M, Weinberger A, Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am J Med Sci* 1986;**291**:147-51.

[26] Belt RJ, Leite C, Haas CD, Stephens RL. Incidence of hemorrhagic complications in patients with cancer. *JAMA* 1978;**239**:2571-4.

[27] Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991;**338**:1223-6.

[28] Solomon J, Bofenkamp T, Fahey JL, Chillar RK, Beutel E. Platelet prophylaxis in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1978;**1**:267.

[29] Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol* 1997;**15**:1143-9.

[30] Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 1981;**47**:283-93.

[31] Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitano A. 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's diseases. *Lancet* 1977;**1**:869-72.

[32] Ruggeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, Federici AB, Zimmerman TS. Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 1982;**59**:1272-8.

[33] Holmberg L, Nilsson IM, Borge L, Gunnarsson M, Sjorin E. Platelet aggregation induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in Type IIB von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1983;**309**:816-21.

[34] Schulman S, Johnsson H, Egberg N, Blomback M. DDAVP-induced correction of prolonged bleeding time in patients with congenital platelet function defects. *Thromb Res* 1987;**45**:165-74.

[35] Mielke CHJ, Levine PH, Zucker S. Preoperative prednisone therapy in platelet function disorders. *Thromb Res* 1981;**21**:655-62.

[36] Rock G, Shumak K, Kelton J, Blanchette VS, Buskard N, Nair R, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange. Canadian Apheresis Study Group. *Transfusion* 1992;**32**:710-4.

[37] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;**325**:393-7.

[38] Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB. Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1987;**316**:503-8.

[39] Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;**1**:1228-31.

[40] Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S, Daffos F, Forestier F, Thelma G. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. *Transfus Med* 1992;**2**:265-71.

[41] Warkentin TE, Kelton JG. Heparin and platelets. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;**4**:243-64.

[42] Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;**332**:1330-5.

[43] Greinacher A, Potzsch B, Amiral J, Dummel V, Eichner A, Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 1994;**71**:247-51.

- [44] Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Semin Thromb Hemost* 1995;**21**:106-16.
- [45] Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 1989;**40**:31-44.
- [46] Chong BH, Burgess J, Ismail F. The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1993;**69**:344-50.
- [47] Greinacher A, Amiral J, Dummel V, Vissac A, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion* 1994;**34**:381-5.
- [48] Burkhard-Meier U, Sohngen D, Schultheiss HP, Greinacher A, Schwartzkopff B, Vogt M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia type II: successful use of Orgaran (ORG 10172) in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1995;**21**:542-3.
- [49] Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993;**70**:554-61.
- [50] Tuddenham EG. Inherited bleeding disorders. *Int Anesthesiol Clin* 1985;**23**:61-72.
- [51] Gralnick HR, Rick ME. Danazol increases factor VIII and factor IX in classic hemophilia and Christmas disease. *N Engl J Med* 1983;**308**:1393-5.
- [52] Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med* 1993;**328**:453-9.
- [53] Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Objective laboratory diagnostic criteria and guidelines for management. *Clin Lab Med* 1994;**14**:729-68.
- [54] Colman RW, Robboy SJ, Minna JD. Disseminated intravascular coagulation: a reappraisal. *Annu Rev Med* 1979;**30**:359-74.
- [55] Tanaka K, Imamura T. Incidence and clinicopathological significance of DIC in autopsy cases. *Bibl Haematol* 1983;**49**:79-93.
- [56] Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Med* 1979;**67**:557-63.
- [57] Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Observations on the clotting defect in amniotic-fluid embolism. *N Engl J Med* 1952;**247**:970-3.
- [58] Neuhaus P, Bechstein WO, Lefebvre B, Blumhardt G, Slama K. Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. *Lancet* 1989;**2**:924-5.
- [59] Sher G. Trasylol in the management of abruptio placentae with consumption coagulopathy and uterine inertia. *J Reprod Med* 1980;**25**:113-8.
- [60] Valentine S, Williamson P, Sutton D. Reduction of acute haemorrhage with aprotinin. *Anaesthesia* 1993;**48**:405-6.
- [61] Anonymous. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994;**271**:777-81.
- [62] Cinat ME, Wallace WC, Nastanski F, West J, Sloan S, Ocariz J, et al. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Arch Surg* 1999;**134**:964-8.
- [63] Cote CJ, Liu LM, Szyfelbein SK, Goudsouzian NG, Daniels AL. Changes in serial platelet counts following massive blood transfusion in pediatric patients. *Anesthesiology* 1985;**62**:197-201.
- [64] Blatt PM, Lundblad RL, Kingdon HS, McLean G, Roberts HR. Thrombogenic materials in prothrombin complex concentrates. *Ann Intern Med* 1974;**81**:766-70.
- [65] Blauhut B, Necek S, Vinazzer H, Bergmann H. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. *Thromb Res* 1982;**27**:271-8.
- [66] Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;**104**:882-8.
- [67] Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis: the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 2005;**33**:2266-77.
- [68] Nilsson IM. Local fibrinolysis as a mechanism for haemorrhage. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;**34**:623-33.
- [69] Palmer JD, Francis DA, Roath OS, Francis JL, Iannotti F. Hyperfibrinolysis during intracranial surgery: effect of high dose aprotinin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;**58**:104-6.
- [70] Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:640-8.
- [71] Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;**59**:8-15.
- [72] Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004;**57**:709-18.
- [73] Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez AJ, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;**127**:1123-30.
- [74] Karkouti K, Beattie WS, Wijesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Ghannam M, et al. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion* 2005;**45**:26-34.
- [75] Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988;**1**:1242-5.
- [76] Anonymous. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;**348**:633-8.
- [77] Park KW. Protamine and protamine reactions. *Int Anesthesiol Clin* 2004;**42**:135-45.
- [78] Finley BE. Acute coagulopathy in pregnancy. *Med Clin North Am* 1989;**73**:723-43.
- [79] Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen EF. Changes in hemostasis activity during delivery and the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**162**:1158-63.
- [80] Ramanathan J, Sibai BM, Vu T, Chauhan D. Correlation between bleeding times and platelet counts in women with preeclampsia undergoing cesarean section. *Anesthesiology* 1989;**71**:188-91.
- [81] Neiger R, Contag SA, Coustan DR. The resolution of preeclampsia-related thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1991;**77**:692-5.
- [82] Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;**155**:501-9.
- [83] Crosby ET. Obstetrical anaesthesia for patients with the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Can J Anaesth* 1991;**38**:227-33.
- [84] de Boer K, Buller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;**98**:42-7.
- [85] Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF. Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;**157**:331-6.
- [86] MacKenna J, Dover NL, Brame RG. Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets--an obstetric emergency? *Obstet Gynecol* 1983;**62**:751-4.
- [87] Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;**73**:97-102.
- [88] Biswas A, Arulkumaran S, Ratnam SS. Disorders of platelets in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994;**49**:585-94.
- [89] Rasmus KT, Rottman RL, Kotelko DM, Wright WC, Stone JJ, Rosenblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients: a retrospective review. *Obstet Gynecol* 1989;**73**:943-6.
- [90] Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin F, Lie LM, Freedman J. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. *Obstet Gynecol* 1988;**71**:918-20.
- [91] Ricat R, Palot M. Indications des différents dérivés du sang et pratiques transfusionnelles lors de l'hémorragie du postpartum. *Cah Anesthesiol* 1994;**42**:385-9.
- [92] Harnett MJ, Hepner DL, Datta S, Kodali BS. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. *Anaesthesia* 2005;**60**:1068-72.
- [93] Clark SL, Phelan JP, Yeh SY, Bruce SR, Paul RH. Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1985;**66**:353-6.

- [94] O'Leary JL, O'Leary JA. Uterine artery ligation for control of postcesarean section hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1974;**43**:849-53.
- [95] Smith DC, Wyatt JF. Embolization of the hypogastric arteries in the control of massive vaginal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1977;**49**:317-22.
- [96] Kang Y. Thromboelastography in liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 1995;**21**(suppl4):34-44.
- [97] Steib A, Gengenwin N, Freys G, Boudjema K, Levy S, Otteni JC. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth* 1994;**73**:645-8.
- [98] Bayly PJ, Thick M. Reversal of post-reperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1994;**73**:840-2.
- [99] Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003;**98**:1391-4.
- [100] Mannucci PM, Franchi F, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates. *Lancet* 1976;**2**:542-5.

N. Nathan (nathan@unilim.fr).

Département d'anesthésie réanimation chirurgicale, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France.

A. Julia.

Laboratoire d'hématologie, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Nathan N., Julia A. Trouble de l'hémostase aux urgences. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-080-A-20, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)

