

Traitements substitutifs symptomatiques des CIVD (à l'exclusion des antithrombine et protéine C)

M. Fouassier¹, F. Quainon², A.F. Serre¹, B. Souweine^{3*}

¹ Laboratoire d'hématologie, hôpital G.-Montpied, rue Montalembert, BP 69, Clermont-Ferrand cedex 1, France ;

² établissement de transfusion sanguine, hôpital G.-Montpied, rue Montalembert, BP 69, Clermont-Ferrand cedex 1, France ; ³ service de réanimation médicale, hôpital G.-Montpied, rue Montalembert, BP 69, Clermont-Ferrand cedex 1, France

Résumé

Les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) sont des désordres hémostatiques acquis associant activation de la coagulation, consommation des facteurs de la coagulation et de leurs inhibiteurs et dérégulation de la fibrinolyse. La dissémination des monomères de fibrine dans la microcirculation contribue à l'ischémie tissulaire à l'origine des défaillances viscérales et l'hypocoagulabilité expose aux hémorragies en cas de brèche cutanéo-muqueuse ou vasculaire. Les CIVD ne représentent pas une entité particulière mais un processus intermédiaire compliquant de nombreuses pathologies bien définies. Seul le traitement de l'affection causale est susceptible de contrôler la coagulopathie. Le traitement substitutif (culot plaquettaire, plasma et fibrinogène) ne représente qu'un traitement d'appoint. La diversité des étiologies et des situations cliniques explique l'absence d'études permettant de proposer une stratégie de substitution par ces produits sanguins. En cas d'hémorragie sévère, comme celle observée chez le polytaumatisé par exemple, le traitement substitutif est débuté le plus vite possible, guidé sur la clinique. En cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive, les seuils transfusionnels habituellement utilisés sont une numération plaquettaire inférieur à 50 g/L pour la transfusion de plaquettes, un allongement du temps de prothrombine supérieur à 50 % par rapport au témoin pour la prescription de plasma et une hypofibrinogénémie inférieure à 0,5 g/L pour la perfusion de fibrinogène. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

coagulation intravasculaire disséminée / fibrinogène / plasma frais congelé

Summary – Substitute treatments of DIC.

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is characterized by a widespread activation of blood coagulation and deregulation of the fibrinolytic system. Acute DIC leads to intravascular fibrin formation and consumption of coagulation factors and platelets, which may result in impaired organ perfusion and bleeding. DIC is not a primary disease but an intermediary mechanism that is always secondary to an underlying disorder like sepsis, trauma, hepatic failure or obstetrical accidents. The cornerstone of DIC treatment is the management of the underlying disorder. The great variety of etiologies and clinical presentations complicate the identification of the most appropriate therapeutic strategy and represent a major obstacle against prospective trials for any treatment in DIC. Despite the lack of evidence, if the patient is bleeding seriously, as observed in severe trauma, factor coagulation and platelet replacement therapy is indicated as early as possible. In other cases, replacement therapy should not be started on the basis of laboratory findings alone. Before surgery or invasive procedures, replacement therapy is usually administered to achieve a prothrombin time

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : bsouweine@chu-clermontferrand.fr (B. Souweine).

(PT) < 1,5 normal PT, a platelet count >50G/L and a fibrinogen level > 0.5g/L. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

disseminated intravascular coagulation / fibrinogen / fresh frozen plasma / prothrombin complex

Le traitement substitutif de la CIVD vise à restaurer le potentiel hémostatique de sécurité. Ce chapitre se limite aux produits sanguins labiles (concentrés plaquettaires et plasma frais congelé) et aux produits sanguins stables (fibrinogène et complexe prothrombinique : PPSB) utilisables dans cette indication à l'exclusion de la protéine C et de l'antithrombine. Les concentrés érythrocytaires et l'albumine n'entrent pas à proprement parler dans le champ du traitement correctif de l'hypocoagulabilité et ne sont pas abordés dans ce chapitre.

Le traitement substitutif n'est que symptomatique, il est voué à l'échec en l'absence de traitement étiologique. Il n'existe pas d'études d'évaluation des traitements substitutifs au cours des CIVD du fait de la diversité des étiologies et de la juxtaposition d'événements hémorragiques et thrombotiques.

PRÉPARATION ET CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS SANGUINS

Préparation

Les produits sanguins labiles et les produits sanguins stables s'opposent par leurs modes de préparation et de conservation. L'utilisation des produits sanguins labiles est régie par des règles de compatibilité et leur surveillance dépend de l'hémovigilance. Les produits sanguins stables n'obéissent pas aux règles de compatibilité. Il s'agit de médicaments placés sous le contrôle de la pharmacovigilance.

Le prélèvement [1] et la préparation des produits sanguins sont réalisés [2] selon des modalités définies réglementairement et validées. Le sang total est prélevé grâce à des dispositifs à usage unique. Les étapes de filtration et de séparation sont réalisées en circuit clos et stérile et permettent d'obtenir un concentré de globules rouges déleucocyté par filtration et une unité de plasma. La séparation de la couche leucoplaquettaire est effectuée à l'interface des hématies et du plasma. Cette couche leucoplaquettaire est utilisée pour la préparation des mélanges de concentrés de plaquettes standards (MCPS) obtenus en associant quatre à six couches. L'aphérèse permet le recueil à partir du sang des concentrés de plaquettes d'aphérèse d'un donneur unique (CPA) et du plasma frais congelé (PFC). Elle s'effectue à l'aide d'un séparateur de cellules. Les composants non sélectionnés sont restitués au donneur. Depuis le 1^{er} septembre 1998, le plasma thérapeutique est exclusivement issu d'aphérèse. Les concentrés de plaquettes et les

PFC peuvent subir des qualifications ou des transformations dont les techniques et les indications figurent dans le *tableau I*.

Les produits sanguins stables sont obtenus par fractionnement du plasma congelé issu du sang total. Après décongélation et homogénéisation, la centrifugation du plasma aboutit à une fraction cryoprécipitée qui renferme le FVIII et le fibrinogène, et un surnageant qui correspond au PPSB. Des techniques de séparation et de purification basées sur des procédés physico-chimiques permettent l'obtention de fractions purifiées viro-inactivées vis-à-vis des virus enveloppés.

Caractéristiques des produits sanguins labiles

Les MCPS sont obtenus à partir de quatre à six donneurs isogroupes pour les systèmes ABO et D. Le volume du mélange est compris entre 300 et 400 mL et contient entre 2,5 et $4,5 \times 10^{11}$ plaquettes. Les CPA contiennent entre 2 et 8×10^{11} plaquettes dans un volume de 200 à 600 mL. Une unité plaquettaire thérapeutique est égale à $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes. Les MCPS et les CPA renferment entre trois et 16 unités thérapeutiques. Leur pH est compris entre 6 et 7,4.

Deux types de PFC exclusivement obtenus par aphérèse sont actuellement disponibles. Le PFC issu d'aphérèse à partir d'un seul donneur correspond à un prélèvement sélectif de plasma de 600 mL, fractionné ensuite en trois poches de 200 mL. Chaque poche est sécurisée par quarantaine. L'autre produit est le PFC viro-atténué. Il est préparé à partir du mélange d'une centaine de plasmas d'aphérèse traités par solvant-détergent, procédé virucide sur tous les virus enveloppés. Les normes de qualité des PFC imposent un taux de FVIII supérieur à 0,7 UI/mL, un taux de protéines supérieur à 50 g/L et un taux de plaquettes résiduelles inférieur à 45 g/L. Le PFC est le seul produit susceptible d'apporter, conjointement au FVIII, du FV, de la PS et l'inhibiteur de la C1-estérase.

La transfusion de ces produits sanguins labiles peut se compliquer d'infections précoces ou tardives, de conflits immunologiques, d'une intolérance aux protéines plasmatiques, d'une réaction du greffon contre l'hôte, d'un SDRA post-transfusionnel, de troubles métaboliques et de surcharge volémique. La description de ces accidents ne fait pas l'objet de cette mise au point.

Le cryoprécipité est un produit sanguin labile. Il contient essentiellement du FVIII et du fibrinogène. Il expose à une contamination par des agents infectieux,

Tableau I. Qualifications et transformations des PSL.

Qualification	Définition	Indications
Phénotypé	Détermination des antigènes HLA et HPA réalisée pour les CPA	États réfractaires aux polytransfusions
Compatibilisé	CPA avec épreuve directe de compatibilité au laboratoire entre le donneur et le receveur	Immunisation anti-plaquettaire ou anti-HLA
CMV négatif	PSL provenant de donneurs indemnes d'anticorps anti-CMV	Immunodéprimés
Transformation		
Déleucocytation	Filtration limitant le taux de leucocytes $< 10^6$ par unité Obligatoire depuis le 1 ^{er} avril 1998 pour tous les produits cellulaires et depuis le 1 ^{er} avril 2001 pour le plasma	Systématique pour tous les PSL Réduit l'accumulation de substances bioactives, la contamination par les virus intraleucocytaires (CMV), la fréquence des réactions de type frisson/hyperthermie Améliore le rendement transfusionnel plaquettaire
Irradiation	Irradiation Gamma 25 à 45 grays	Patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques Fœtus, prématurés au cours de transfusion ou d'xsanguino-transfusion Receveurs de CGR issus d'un don dirigé Inactivation des cellules immunocompétentes Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Allergie aux protéines plasmatiques
Déplasmatisation	Élimination de la majeure partie du plasma et remise en suspension des cellules dans une solution injectable	Elle entraîne une perte en principe actif et réduit la durée de conservation du produit à 6 heures
Cryoconservation	Congélation des PSL	Groupes et phénotypes rares pour des patients ayant des antigènes exceptionnels ou des immunisations complexes Permet d'augmenter le délai de conservation. Après décongélation et utilisation du CPA dans les 6 heures
Réduction de volume	Réduction du volume à transfuser en enlevant une partie du surnageant	Intolérance plasmatique Prévention de la surcharge

notamment viraux. Sa production et son utilisation sont suspendues depuis une dizaine d'années [3].

Caractéristiques des produits sanguins stables

Le fibrinogène (Clottagen®) et le PPSB (Kaskadil®) sont extraits du plasma humain et obtenus à partir du cryoprécipité et du surnageant respectivement. Comparativement au plasma, ils apportent des facteurs de coagulation dans un très faible volume. Le fibrinogène (Clottagen®) est présenté sous forme lyophilisée. Il est reconstitué en solution à 1,5 g pour 100 mL. Le PPSB est composé des facteurs II, VII, IX et X. Les concentrations de ces facteurs de coagulation sont déterminées à partir du taux de FIX qui doit être d'au moins 0,6 UI/mg de protéine et de 20 UI/mL après reconstitution. Les taux d'activité des FX, II et VII ne doivent pas excéder l'activité du FIX de 20 %, 20 % et 40 % respectivement. Il est recommandé d'ajouter 0,5 UI d'héparine par UI de FIX et 1 UI d'AT par mL de PPSB reconstitué [4]. En France, seul le Kaskadil® est

disponible. Il contient 37 UI/mL de FII, 30 UI/mL de FVII (rapport VII natif / VII coagulant = 1/3), 25 UI/mL de FIX, 40 UI/mL de FX (absence de FXa), 20 à 30 UI/mL de PC et de l'héparine à très faible concentration (< 5 UI/mL après reconstitution). Pour apporter la même quantité de ces facteurs de coagulation, le plasma requiert l'administration d'un volume 30 fois supérieur [5]. La prescription de ces produits sanguins stables peut se compliquer de réactions allergiques et anaphylactiques. Ils exposent à un risque théorique de transmission de virus non enveloppés du fait de l'absence de nanofiltration.

L'injection de PPSB expose à des accidents thrombo-emboliques veineux, à des thromboses artérielles et à une dérégulation hémostatique pouvant se traduire par une exacerbation de la fibrinolyse et de l'hypofibrinogénémie, un allongement paradoxal du TQ et la survenue ou la majoration des phénomènes de CIVD [6-9]. Les facteurs de risque de thrombogénicité dépendent du terrain (hémophilie B, insuffisance hépatique), de l'affection aiguë (CIVD), des traitements simultané-

ment prescrits (protamine, aprotinine), du degré de purification du PPSB, du volume administré et du débit de perfusion [10]. Le potentiel thrombogénique intrinsèque du PPSB est multifactoriel. Il implique la présence de FIXa et VIIa, l'absence d'inhibiteurs de ces facteurs (héparine, AT, PC), la surcharge relative en facteurs de coagulation, la mise en circulation de phospholipides et les études expérimentales montrent le rôle déterminant du FIXa. La purification actuelle des PPSB réduit sans la faire disparaître la contamination en FXa et VIIa. La prescription de ces produits induit une thrombino et une fibrinoformation [5] voire des accidents thrombotiques chez certains patients à risque [11]. Ces éléments contre-indiquent l'utilisation du PPSB dans le cadre du traitement substitutif des CIVD.

INDICATIONS DES PRODUITS SANGUINS DANS LE TRAITEMENT DES CIVD

Le traitement substitutif des CIVD a pour objectif de corriger l'hypocoagulabilité pour prévenir ou contrôler un syndrome hémorragique sans alimenter la dérégulation hémostatique. Le traitement substitutif n'a de sens et d'efficacité que s'il s'inscrit comme un traitement suppléatif du traitement étiologique. L'approche du traitement substitutif des CIVD prend en compte le caractère thrombotique ou hémorragique de la symptomatologie, les situations à haut risque hémorragique, l'impact des polytransfusions érythrocytaires et du remplissage vasculaire sur les conditions hémostatiques.

Lorsque les désordres thrombotiques sont au premier plan, la sévérité de la CIVD est sous-tendue par les défaillances viscérales consécutives aux ischémies tissulaires par thrombose des circulations régionales. Le traitement substitutif par les produits sanguins décrit dans ce chapitre est un traitement d'ordre préventif, la préoccupation majeure du réanimateur est de ne pas nourrir le processus de thrombinoformation en évitant l'écueil hémorragique. Le traitement substitutif concerne alors presque exclusivement l'apport de concentrés plaquettaires. En cas d'hémorragie ou de situation à haut risque hémorragique (réalisation d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure invasive), la correction de l'hypocoagulabilité et de la thrombopénie devient un objectif prioritaire et fait appel selon les circonstances à l'apport de concentrés plaquettaires, de PFC ou de fibrinogène.

Indications des concentrés de plaquettes au cours des CIVD

En réanimation, une thrombopénie inférieure à 100 G/L est observée chez 23 à 58 % des patients [12-14], et

serait associée à une CIVD dans 40 % des cas [15]. Dans une étude récente rapportant 21 cas de CIVD de causes non précisées, un traitement substitutif plaquettaire, prophylactique ou curatif, a été appliqué à dix patients [15]. Mais le pourcentage de patients atteints de CIVD bénéficiant d'une transfusion plaquettaire dépend d'une politique transfusionnelle et de l'intensité de la symptomatologie clinique et biologique de la CIVD, qui varie probablement en fonction de l'étiologie sous-jacente.

L'objectif de la transfusion plaquettaire est de prévenir ou de contrôler une hémorragie chez les sujets thrombopéniques. Les plaquettes jouent un rôle déterminant dans l'hémostase à la fois dans l'hémostase primaire mais également dans la coagulation plasmatische par la mise à disposition de phospholipides et de facteurs de coagulation. Si une modification des tests de l'hémostase apparaît dès que le taux de plaquettes est inférieur à 100 g/L [16], les hémorragies spontanées des petits vaisseaux ne surviendraient qu'au seuil de 50 g/L [17].

En pratique clinique, chez le sujet thrombopénique, la décision transfusionnelle prend en compte l'existence d'une hémorragie, la réalisation d'un acte chirurgical ou d'une procédure invasive, la cause de la thrombopénie, son intensité, la maladie sous jacente et l'existence d'une thrombopathie (médicamenteuse notamment).

L'impact d'une stratégie transfusionnelle plaquettaire prophylactique vis-à-vis du risque hémorragique a principalement été évalué chez les patients d'oncologie et d'hématologie chez lesquels le seuil préconisé est de 20 g/L [18]. Des études récentes plaident pour ramener chez ces patients ce seuil à 10 g/L, excepté en cas d'infection ou de CIVD [19, 20]. En chirurgie, il est classiquement admis qu'une thrombopénie isolée et modérée (numération plaquettaire supérieure à 50 g/L) est rarement responsable de saignements [21].

En réanimation, les études réalisées chez les patients thrombopéniques sont purement descriptives [15]. Le seuil transfusionnel habituel préconisé est de 20 g/L sauf en cas d'hémorragie, d'intervention chirurgicale ou d'acte invasif où ce seuil est porté à 50 g/L [15, 20-23]. En cas de thrombopathie associée (notamment médicamenteuse), ce seuil pourrait être élevé. En dehors de cette situation, la transfusion de plaquettes paraît injustifiée lorsque la numération plaquettaire est supérieure à 50 g/L.

Chez les patients atteints de CIVD, il paraît raisonnable, en l'absence d'études spécifiques, d'appliquer ces recommandations. Le risque théorique d'aggravation de la thrombopénie et de la coagulopathie lors de l'administration de plaquettes chez ces patients n'est pas démontré. La posologie habituelle est de une à deux unités pour 10 kg de poids. L'injection d'immunoglo-

bulines IgG anti-D peut être proposée après transfusion de plaquette D⁺ à un receveur D⁻.

L'efficacité transfusionnelle est appréciée sur la réponse clinique en cas d'hémorragie et par le calcul du rendement transfusionnel plaquettaire qui est habituellement supérieur à 70 %. Ce chiffre peut être considérablement réduit tant que le mécanisme à l'origine de la CIVD n'est pas contrôlé. Le respect de la compatibilité ABO, et l'utilisation de CPA chez le patient immunisé vis à vis des antigènes HLA permettent d'améliorer le rendement transfusionnel plaquettaire.

Indications des PFC au cours des CIVD

Les indications des transfusions de PFC sont régies par un arrêté [24]. Les PFC ne doivent pas être utilisés comme produits de remplissage vasculaire [25]. Ils peuvent être notamment prescrits au cours des coagulopathies graves avec effondrement de tous les facteurs de coagulation et au cours des hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation [24]. L'aggravation d'une CIVD par administration de PFC n'a jamais été démontrée [26]. En pratique, au cours des CIVD, la plupart des auteurs recommandent de limiter l'administration des PFC aux patients hémorragiques ou à très haut risque hémorragique (intervention chirurgicale ou procédure invasive) lorsque l'hypocoagulabilité est sévère [21], c'est-à-dire classiquement définie par un TP < 35 % [27] voire à 30 % [28].

La transfusion de PFC respecte, dans la mesure du possible les règles de l'isogroupe. En cas d'indisponibilité de produits isogroupes, il faut tenir compte de l'apport des anticorps anti-A ou anti-B transfusés passivement qui peuvent provoquer des accidents hémolytiques graves.

La posologie initiale habituelle est de 10 à 20 mL/kg. L'efficacité thérapeutique et la nécessité de poursuivre l'apport de PFC sont évaluées cliniquement par le contrôle de l'hémorragie et biologiquement par l'amélioration des paramètres hémostatiques objectivés par les résultats du TP, du TCA et du dosage du fibrinogène plasmatique [29]. En situation stabilisée, l'administration de 1 mL/kg de PFC augmente en moyenne le TP de 2 %. Au cours des CIVD aiguës, la consommation rapide des facteurs de coagulation transfusés diminue considérablement ce rendement [26]. Le risque de surcharge volémique peut représenter une limitation à l'administration du traitement substitutif.

Indications du fibrinogène au cours des CIVD

Il est administré par voie intraveineuse à un débit maximal de 4 mL/min. En situation stable, la demi-vie du fibrinogène est de quatre jours et l'injection de 1 g

de fibrinogène augmente le taux circulant d'environ 0,4 g/L. Lors des CIVD, la consommation intense du fibrinogène réduit considérablement sa demi-vie.

Au cours des CIVD l'administration de fibrinogène expose à un risque théorique de majoration des désordres hémostatiques. Elle génère des PDF qui interfèrent avec la polymérisation de la fibrine et les fonctions plaquettaires [30]. On ne dispose pas d'étude démontrant cet effet délétère. En situation hémorragique ou en contexte chirurgical, la plupart des auteurs recommandent de maintenir un taux de fibrinogène supérieur à 1 g/L [31]. Si l'administration de PFC ne permet pas d'atteindre cet objectif, l'injection de fibrinogène est alors proposée [26]. Des formules permettent de calculer la posologie minimale initiale qui est de l'ordre de 100 mg/kg. Il faut souligner que la plupart des études concernant le fibrinogène se limitent à des cas cliniques et impliquent le cryofibrinogène [32].

Impact des polytransfusions sur l'hémostase

Les polytransfusions de culots globulaires entraînent une dilution des plaquettes et des facteurs de coagulation. La transfusion d'1,5 masse sanguine s'accompagne classiquement d'une thrombopénie et abaisse le fibrinogène au dessous de 1 g/L [33]. Les autres facteurs de coagulation s'abaissent dans les mêmes proportions. Les polytransfusions favorisent la survenue d'une hypocalcémie qui participe à la coagulopathie. L'administration systématique de plaquettes lors des polytransfusions a souvent été préconisée. Une étude prospective réalisée chez les patients hémorragiques recevant plus de 12 culots globulaires ne permet pas de recommander cette stratégie [34]. De même, l'administration prophylactique de facteurs de coagulation ne réduit pas les besoins transfusionnels [35]. La prescription prophylactique de PFC à raison d'un PFC pour trois culots globulaires ne doit plus être réalisée.

Impact du remplissage vasculaire sur l'hémostase

L'expansion volémique par cristalloïdes crée une hémodilution avec anémie et thrombopénie proportionnelles au volume infusé. La baisse de l'hématocrite entraîne un allongement du temps de saignement [36-38]. Les hématies favorisent en effet l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium, exposent des surfaces procoagulantes [39] et libèrent des médiateurs impliqués dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaires [40]. L'administration de sérum salé isotonique réduit de 4 % la génération de thrombine et de 5 % le taux de facteur vWF [41].

Tous les colloïdes de synthèse, outre leur effet de dilution, induisent une thrombopathie acquise [42]. Cet effet est particulièrement marqué pour les hydroxy-

éthyl-amidon par liaison des molécules d'amidon aux complexes vWF-FVIII qui sont ensuite éliminés par le système réticulo-endothélial. Cet effet est directement proportionnel à la quantité d'amidon en circulation. Il est plus marqué pour les amidons difficilement métabolisables, c'est-à-dire présentant des valeurs élevées de poids moléculaire (> 90 kD), de taux d'hydroxyéthylation ($> 0,55$), ou de rapport C2/C6 (> 8). Les interférences amidon/hémostase augmentent avec le poids moléculaire *in vivo* et le volume perfusé. Elles semblent plus intenses chez les sujets de groupe O dont le taux basal de FvWF est plus bas [43]. Ces éléments imposent de respecter scrupuleusement les posologies des différents hydroxy-ethyl-amidon disponibles. Au cours des CIVD, malgré l'absence d'études cliniques, il paraît raisonnable de recommander comme produits de remplissage les solutés affectant le moins une situation hémostatique déjà instable.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Stratégies thérapeutiques au cours du sepsis

La CIVD du sepsis expose principalement aux thromboses de la microcirculation. En dehors des rares situations hémorragiques ou à haut risque hémorragique, le traitement substitutif se limite essentiellement à l'apport prophylactique de plaquettes selon les modalités définies plus haut. Dans une étude réalisée au cours des états de chocs septiques compliqués de CIVD, les patients reçoivent en moyenne trois transfusions plaquettaires et 0,9 L de PFC [28].

Stratégie thérapeutique chez le polytraumatisé

Contrairement à la CIVD du sepsis, la morbidité et la mortalité des coagulopathies chez le polytraumatisé sont sous-tendues par le syndrome hémorragique [44, 45]. Le syndrome hémorragique résulte de l'agression initiale, de l'intervention chirurgicale et de la coagulopathie qui représente un facteur de mortalité indépendant. La complexité de la prise en charge de la coagulopathie du polytraumatisé résulte de la diversité de ces mécanismes originels et des conséquences de la prise en charge thérapeutique impliquant volontiers transfusions globulaires abondantes et remplissage vasculaire massif.

La coagulopathie chez le polytraumatisé possède les critères biologiques de la CIVD. En fait il s'agit d'une diathèse hémorragique. Il existe une perte des facteurs de coagulation dans le torrent hémorragique, une activation de la coagulation par libération de thromboplas-

tine tissulaire, une consommation des facteurs de la coagulation au niveau de la brèche vasculaire, un défaut partiel de synthèse hépatique compensatrice en cas de plaie hépatique ou d'hépatite ischémique. La déperdition plaquettaire liée à l'hémorragie est habituellement compensée partiellement par la mobilisation des stocks. L'installation d'un état de choc est un élément déterminant dans la majoration de la thrombopénie.

L'intensité de l'agression initiale réduit la thermogénèse par effondrement de la VO_2 et aboutit à une hypothermie qui altère les fonctions des enzymes de l'hémostase et entraîne des anomalies qualitatives et quantitatives des plaquettes. L'hypothermie aboutit à un diminution de la thrombino- et de la fibrinoformation objectivées par un allongement du TQ et du TCA. Les tests de laboratoire effectués à 37 °C sous-estiment considérablement le degré de la coagulopathie chez le patient hypotherme. [46]. Une coagulation apparemment normale à 37 °C peut se traduire, lorsque les tests sont réalisés à 31 °C, par des anomalies de la coagulation qui correspondent à une hémophilie B avec un FIX à 2,5 %. Par ailleurs, le refroidissement externe expérimental des volontaires sains s'accompagne d'un allongement du temps de saignement réversible lors du réchauffement [47]. L'hypothermie entraîne une thrombopénie par séquestration [48], des modifications morphologiques plaquettaires, des anomalies d'expression des glycoprotéines membranaires et des anomalies de la libération des médiateurs impliqués dans l'adhésion et l'agrégation [49]. L'acte opératoire et les polytransfusions contribuent ensuite à l'entretien de cette hypothermie.

Chez le polytraumatisé, le contrôle de la coagulopathie est un objectif prioritaire dans la prise en charge du syndrome hémorragique. La chirurgie initiale est une chirurgie abrégée veillant notamment à assurer l'hémostase chirurgicale. La lutte contre l'hypothermie par tous les moyens est un objectif prioritaire. Le réchauffement rapide du patient améliore significativement la survie comparativement au réchauffement lent [50].

Idéalement, chez le polytraumatisé le traitement substitutif des désordres hémostatiques devrait être guidé en fonction du contexte clinique et des tests de laboratoire. Mais, le délai d'obtention de ces examens, (40 à 60 min, qui peut être majoré de 20 min en cas de dosage des cofacteurs), la situation hémostatique du patient qui peut considérablement se dégrader au cours de cet intervalle, et la sous-évaluation par ces tests de la coagulopathie chez le sujet hypotherme, peuvent rendre ces résultats obsolètes lorsqu'ils sont enfin disponibles. Dans ce contexte, l'utilisation du thrombo-élastographe au lit du patient représenterait une alternative séduisante aux tests de laboratoire. Il faut par ailleurs souligner qu'une coagulopathie clinique diagnostiquée sur

des hémorragies en nappe ou diffuse aux points d'effraction cutanéo-muqueuse est toujours associée à une coagulopathie biologique. En pratique, l'administration empirique de plaquettes et de PFC pour corriger une coagulopathie suspectée sur des éléments cliniques, se justifie sans attendre les résultats des tests de coagulation.

Chez le polytraumatisé l'administration de FVIIa recombinant pourrait représenter une voie thérapeutique prometteuse pour contrôler les syndromes hémorragiques échappant au traitement conventionnel [51].

Stratégie thérapeutique chez l'insuffisant hépatique

La CIVD de l'insuffisance hépatique se traduit essentiellement par un syndrome hémorragique lié d'une part à la CIVD et d'autre part à aux désordres hémostatiques induits par l'insuffisance hépato-cellulaire. L'insuffisance hépatique sévère induit un état d'hypercoagulabilité et d'hyperfibrinolyse. L'hypocoagulabilité est consécutive au déficit de synthèse global des facteurs de la coagulation, à l'existence d'une thrombopathie et à la présence d'une thrombopénie reliée à un hypersplénisme. La diminution de la clairance du t-PA et le déficit de synthèse d' α_2 -AP concourent à la plasminof ormation exagérée.

Le traitement substitutif des CIVD au cours de l'insuffisance hépatique n'est envisagé qu'en situation hémorragique ou en cas de procédure invasive. Dans ces conditions, la plupart des auteurs recommandent d'administrer des concentrés plaquettaires lorsque la numération plaquettaire du patient est inférieure à 50 g/L [14, 42], et du PFC lorsque le TQ du patient s'allonge de plus de 50 % par rapport au témoin [52].

Stratégie thérapeutique en situation obstétricale

Les modifications de l'hémostase durant la grossesse préparent la femme enceinte à l'hémorragie de l'accouchement. Il est estimé qu'un accouchement par voie basse s'accompagne d'une perte maximale de 1 000 mL de sang et par césarienne de 1 500 mL. Durant le troisième trimestre, la synthèse de fibrinogène, des facteurs VII, X, II, VIII et facteur vWF augmente, créant un « état d'hypercoagulabilité ». Le taux de PAI-1 augmente également diminuant ainsi les capacités de fibrinolyse. L'incidence de la CIVD est de 1/1 000 grossesses. De nombreuses causes peuvent entraîner une CIVD consécutivement à une intrusion de thromboplastine tissulaire dans la circulation générale, la plus fréquente étant le décollement prématuré du placenta entraînant un hématome rétro-péritonéal, la perte sanguine est alors en moyenne de 2 500 mL. Les autres causes de CIVD, embolie amniotique, rétention d'œuf

mort, éclampsie ont vu leur fréquence réduite par l'apport des techniques échographiques [53].

La thérapeutique doit tenir compte de l'origine de la CIVD, de l'âge de la patiente, de son statut hémodynamique, de l'importance et du site des hémorragies et des thromboses. Les phénomènes thrombotiques, habituellement dans les petits vaisseaux, affectent plus la morbidité et la mortalité que le syndrome hémorragique [54]. Le traitement a pour objectifs de faire cesser la cause de la CIVD et de corriger les troubles de l'hémostase. L'évacuation de l'utérus est le premier geste [55]. Si la délivrance a déjà eu lieu, il faut procéder à une révision utérine immédiate. L'hystérectomie, dont l'incidence varie de 0,2 à 1,5 pour 1 000 accouchements, sera envisagée s'il y a échec des manœuvres obstétricales et du traitement médical anticoagulant [56].

Si le processus de CIVD n'est pas enrayé rapidement, le tableau hémorragique prédominera. Le traitement repose d'abord sur l'apport de PFC à raison de 20 mL/kg. Cet apport participe à la restauration volémique et doit permettre de maintenir les taux de FV et VIII au-delà de 35 %. La fraction PPSB ne doit plus être utilisée [57, 58]. Tous les auteurs s'accordent à dire que si les saignements persistent et que le taux de plaquettes est inférieur à 50 g/L [55, 58-60], leur apport est nécessaire, le mieux étant de transfuser des concentrés plaquettaires d'aphérèse provenant d'un seul donneur pour limiter les risques d'immunisation et de contamination virale. En cas de défibrination, le fibrinogène sera apporté si son taux est inférieur à 1 g/L, voire 0,8 g/L [59] pour permettre la constitution d'un caillot correct.

Le traitement étiologique de la CIVD est essentiel. Le traitement substitutif ne reste donc qu'un traitement d'accompagnement. Il ne peut être codifié sur des éléments de la « médecine factuelle ». La mise à disposition de nouvelles molécules (en particulier AT, PC...) améliore l'arsenal thérapeutique et va probablement modifier les schémas thérapeutiques actuels.

RÉFÉRENCES

- 1 Arrêté du 22 septembre 1993 portant homologation du règlement de l'AFS relatif aux bonnes pratiques de prélèvements et pris en application de l'article L 668-3 du Code de la Santé publique. JO du 8 octobre 1993.
- 2 Arrêté du 7 février 1994 portant homologation du règlement de l'AFS relatif aux bonnes pratiques de préparation et pris en application de l'article L 668-3 du Code de la Santé publique. JO du 28 février 1994.
- 3 Arrêté du 27 septembre 1993 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif à la liste des produits sanguins labiles et pris en application de l'article L 668-8 du Code de la Santé publique.
- 4 Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, Seitz R, Muller-Berghaus G. Prothrombin complex concentrates : indications,

- contraindications, and risks : a task force summary. *Thromb Res* 1999 ; 15 (95) : S3-6.
- 5 Staudinger T, Frass M, Rintelen C, Quehenberger P, Wagner O, Stoiser B, et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 1105-10.
 - 6 Blatt PM, Lundblad RL, Kingdon HS, McLean G, Roberts HR. Thrombogenic materials in prothrombin complex concentrates. *Ann Intern Med* 1974 ; 81 : 766-70.
 - 7 Cederbaum AI, Blatt PM, Roberts HR. Intravascular coagulation with use of human prothrombin complex concentrates. *Ann Intern Med* 1976 ; 84 : 683-7.
 - 8 Hellstern P, Kühler M. Prothrombin complex concentrates and thromboembolic complications. *Ann Hematol* 1995 ; 70 Suppl 1 : A88.
 - 9 Philippou H, Adami A, Lane DA, MacGregor IR, Tuddenham EG, Lowe GD, et al. High purity factor IX and prothrombin complex concentrate : pharmacokinetics and evidence that factor IXa is the thrombogenic trigger in PCC. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 23-8.
 - 10 Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999 ; 95 (Suppl 1) : S13-7.
 - 11 Kohler M, Hellstern P, Lechner E, Überfuhr P, Müller-Berghaus G. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 399-402.
 - 12 Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993 ; 104 : 1243-7.
 - 13 Bonfiglio MF, Traeger SM, Kier KL, Martin BR, Hulisz DT, Verbeck SR. Thrombocytopenia in intensive care patients : a comprehensive analysis of risk factors in 314 patients. *Ann Pharmacother* 1995 ; 29 : 835-42.
 - 14 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995 ; 274 : 968-74.
 - 15 Stephan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 1999 ; 115 : 1363-70.
 - 16 Heddle NM, Klama L, Singer J, Richards C, Fedak P, Walker I. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 625-8.
 - 17 Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia : mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol* 1978 ; 7 : 523-39.
 - 18 Kruskall MS. The perils of platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1914-5.
 - 19 Gil-Fernandez JJ, Alegre A, Fernandez-Villalta MJ, Pinilla I, Gomez Garcia V, Martinez C, et al. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion : non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 18 : 931-5.
 - 20 Rebulla P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001 ; 8 : 249-54.
 - 21 Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 347-51.
 - 22 Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 586-92.
 - 23 Kitchens CS. Disseminated intravascular coagulation. *Curr Opin Hematol* 1995 ; 2 : 402-6.
 - 24 Arrêté du 3 décembre relatif à l'utilisation du plasma frais congelé. JO du 12 décembre 1991, p. 16217.
 - 25 Circulaire du 23 septembre 1992. Principes d'utilisation des différentes formes de plasmas frais congelés, dans le cadre de la transfusion homologue.
 - 26 Staudinger T, Locker GJ, Frass M. Management of acquired coagulation disorders in emergency and intensive-care medicine. *Semin Thromb Hemost* 1996 ; 22 : 93-104.
 - 27 Conterrass M, Ala FA, Greaves M, Jones J, Levin M, Machin SJ, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfusion Medicine* 1992 ; 2 : 57-66.
 - 28 Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Gouemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993 ; 104 : 882-8.
 - 29 Pinon F, Jullien AM. Le plasma frais congelé : sa place actuelle dans les thérapeutiques transfusionnelles. *Réan Soins Intens Med Urg* 1993 ; 9 : 9-20.
 - 30 Bick RL, Schmalhorst WR, Fekete L. Disseminated intravascular coagulation and blood component therapy. *Transfusion* 1976 ; 16 : 361-5.
 - 31 Humphries JE. Transfusion therapy in acquired coagulopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994 ; 8 : 1181-201.
 - 32 Hattersley PG, Kunkel M. Cryoprecipitates as a source of fibrinogen in treatment of disseminated intravascular coagulation. *Transfusion* 1976 ; 16 : 641-5.
 - 33 Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 360-5.
 - 34 Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y. Coagulopathy in trauma patients. In : *Yearbook of intensive care and emergency medicine*, Vincent JL, Eds. Bruxelles : Springer ; 2002.
 - 35 Reed RL, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L, Pavlin E, Counts RB, et al. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. A prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg* 1986 ; 203 : 40-8.
 - 36 Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis* 1983 ; 13 : 379-84.
 - 37 Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of nemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988 ; 28 : 406-11.
 - 38 Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease : pathophysiology and management. *Am J Med* 1994 ; 9 : 168-79.
 - 39 Santos MT, Valles J, Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, Islam N, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 571-80.
 - 40 Peyrou V, Lormeau JC, Herault JP, Gaich C, Pfleger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 400-6.
 - 41 de Jonge E, Levi M, Berends F, van der Ende AE, ten Cate JW, Stoutenbeek CP. Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost* 1998 ; 79 : 286-90.
 - 42 de Jonge E, Levi M, Stoutenbeek CP, van Deventer SJ. Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. *Drugs* 1998 ; 55 : 767-77.
 - 43 Huraux C, Ankri A, Eyraud D, Sevin O, Menegaux F, Coriat P, et al. Hemostatic changes in patients receiving hydroxyethyl starch : the influence of ABO blood group. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 1396-401.
 - 44 Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read R, et al. Epidemiology of trauma deaths : a reassessment. *J Trauma* 1995 ; 38 : 185-93.
 - 45 Moore EE, Thomas G, Orr Memorial Lecture. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. *Am J Surg* 1996 ; 172 : 405-10.
 - 46 Johnston TD, Chen Y, Reed RL. Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies. *J Trauma* 1994 ; 37 : 413-7.
 - 47 Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987 ; 205 : 175-81.
 - 48 Hessel EA 2nd, Schmer G, Dillard DH. Platelet kinetics during deep hypothermia. *J Surg Res* 1980 ; 28 : 23-34.

- 49 Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 633-40.
- 50 Gentilello LM, Pierson DJ. Trauma critical care. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 604-7.
- 51 Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001 ; 51 : 431-8.
- 52 Colvin BT. Management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 1998 ; 101 (Suppl 1) : 15-7.
- 53 Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000 ; 14 : 999-1044.
- 54 Riewald M, Riess H. Treatment options for clinically recognized disseminated intravascular coagulation. *Semin Thrombosis Hemostas* 1998 ; 24 : 53-9.
- 55 Arafah JMR. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy : an update. *J Perinat Neonat Nurs* 1997 ; 11 : 30-45.
- 56 Engelsen IB, Albrechtsen S, Iversen OE. Peripartum hysterectomy-incidence and maternal morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80 : 409-12.
- 57 Cornu P, Soria J, Soria C, Morin P, Strich-Mougenot C, Marsan C, et al. Coagulation intravasculaire disséminée aiguë en milieu obstétrical. *Sem. Hop. Paris* 1973 ; 49 : 1419-28.
- 58 Rochette A, Jullien Y. Coagulation intravasculaire disséminée. Etude rétrospective de 14 cas obstétricaux aigus. *Ann. Fr. Anesth. Réanim* 1983 ; 2 : 259-65.
- 59 Ricat R, Palot M. Indications des différents constituants du sang et évolution des pratiques transfusionnelles dans l'hémorragie du post-partum. *Cah Anesthesiol* 1994 ; 42 : 385-9.
- 60 Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Diagnosis and management of acute obstetrical DIC. *Semin. Thrombosis Hemostas* 2001 ; 27 : 161-7.