



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Thrombopénies en réanimation Thrombocytopenia in the ICU

F. Stéphan

Unité de réanimation chirurgicale adulte, centre chirurgical Marie-Lannelongue,
133, avenue de la Résistance, 92350 Le-Plessis-Robinson, France

Disponible sur Internet le 3 avril 2008

MOTS CLÉS

Thrombopénie ;
Sepsis ;
Thrombopénie
induite par
l'héparine ;
Transfusion ;
Syndrome
hémophagocytaire ;
Mortalité

KEYWORDS

Sepsis;
Heparin induced
thrombocytopenia;
Transfusion;
Macrophage
activation

Résumé La constatation d'une thrombopénie est fréquente chez les patients de réanimation ; 25 à 35 % d'entre eux vont développer une thrombopénie inférieure à $100 \times 10^9/l$ et 10 à 18 % une thrombopénie inférieure à $50 \times 10^9/l$. L'existence d'un sepsis est le facteur de risque majeur depuis longtemps identifié. Ainsi, il existe une relation inverse entre la sévérité du sepsis et le chiffre de plaquettes. Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont permis une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue des thrombopénies en réanimation. De façon générale, après avoir éliminé les fausses thrombopénies, les thrombopénies sont dues soit à une baisse de production, soit à une destruction et/ou une séquestration augmentée des plaquettes. Lors d'un sepsis, les mécanismes périphériques sont très largement prépondérants. Si l'implication d'une coagulation intravasculaire disséminée ou de mécanismes immunologiques est classique lors d'un sepsis, le syndrome d'activation macrophagique est aussi un mécanisme important dans la survenue des thrombopénies des patients septiques. Enfin, il convient d'ajouter la thrombopénie de dilution et l'origine médicamenteuse dont la plus étudiée est la thrombopénie induite par l'héparine qui a fait récemment l'objet d'une conférence d'experts. La majorité des études démontrent que la thrombopénie – surtout si elle survient de façon tardive – est un facteur prédictif de mortalité chez les patients de réanimation. Ainsi, la mortalité est d'autant plus élevée que le chiffre de plaquettes est bas. Cependant, plus que la valeur absolue du chiffre de plaquettes, c'est le pourcentage de baisse qui semble être un élément pronostic déterminant.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Thrombocytopenia is a well-known complication in intensive care unit (ICU) patients. The incidence of thrombocytopenia inferior to $100 \times 10^9/l$ in ICU patients has been reported to vary from 25 to 35%, but lower frequencies from 10 to 18% have been reported for platelet counts less than $50 \times 10^9/l$. The presence of a sepsis was the predominant risk factor identified and an inverse relationship has been reported between the platelet count and the sepsis severity. During the last decade, several studies have led to a better understanding of the mechanisms involved. When pseudothrombocytopenia has been excluded, mechanisms are related to decrease in platelet production, increase in platelet destruction and/or sequestration. Even disseminated intravascular coagulation and immune mechanisms are well recognised

Adresse e-mail : f.stephan@ccml.fr.

mechanisms, reactive hemophagocytic syndrome is an underappreciated contributive mechanism of thrombocytopenia in nonimmunocompromised patients with sepsis syndrome or septic shock. Other mechanisms included dilutional thrombocytopenia and drugs, particularly heparin induced thrombocytopenia. Thrombocytopenia is also a predictive factor of ICU mortality. Once again, an inverse relationship has been reported between the platelet count and the mortality rate. However, the platelet-count decline is more important than the absolute platelet count for predicting survival.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Selon les normes des différents laboratoires, le nombre de plaquettes est compris entre $150\text{--}500\ 10^9\ \text{l}^{-1}$. Ainsi, classiquement la thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à $150\ 10^9\ \text{l}^{-1}$, mais un certain nombre d'études récemment publiées fixe un seuil en deçà de $100\ 10^9\ \text{l}^{-1}$ pour définir les patients thrombopéniques. Le nombre de plaquettes circulantes dépend du taux de production de plaquettes, de la durée de vie des plaquettes et de la distribution des plaquettes dans les différents compartiments de l'organisme. La durée de vie des plaquettes est de sept à dix jours en moyenne. Entre 15 et $45\ 10^9\ \text{l}^{-1}$ plaquettes doivent être produites quotidiennement pour maintenir un état d'équilibre. Deux tiers des plaquettes sont circulantes ; l'autre tiers étant de façon transitoire séquestré au niveau de la rate. En cas de splénomégalie, 90 % des plaquettes peuvent être séquestrées au niveau splénique.

Les fonctions plaquettaires peuvent être grossièrement divisées en quatre phases : activation, adhésion, agrégation et sécrétion [1]. La phase d'adhésion est médiée par les glycoprotéines de membranes. Celles-ci sont responsables de l'adhésion au niveau du sous endothélium et de l'agrégation pour former le clou plaquettaire. Les plaquettes contiennent aussi les granules α et les granules denses, de même que des lysosomes et peroxyssomes mitochondriaux. Les granules α contiennent des facteurs impliqués dans la coagulation. Les granules denses contiennent du calcium, de la sérotonine et de l'ADP qui renforcent l'agrégation plaquettaire et les réactions de coagulation. Le relargage du contenu des plaquettes participe ainsi au recrutement d'autres plaquettes, à l'attraction des leucocytes et polynucléaires neutrophiles, acteurs centraux de la réponse inflammatoire. Enfin, depuis quelques années, l'accent est mis sur les propriétés antimicrobiennes des plaquettes [2].

La constatation d'une thrombopénie est fréquente chez les patients de réanimation ; 25 à 35 % de ceux-ci vont développer une thrombopénie inférieure à $100\ 10^9\ \text{l}^{-1}$ [3–5] et 10 à 18 % une thrombopénie inférieure à $50\ 10^9\ \text{l}^{-1}$ [3–5]. La constatation d'une thrombopénie en réanimation a quatre conséquences principales :

- la crainte d'un saignement provoqué ou aggravé par la thrombopénie pouvant faire retarder un acte chirurgical urgent, une procédure de radiologie interventionnelle ou la mise sous protéine C activée recanticoagulants ;
- la décision de transfuser ou non des plaquettes en tenant compte des potentiels effets secondaires délétères ;

- des modifications thérapeutiques, pouvant avoir des conséquences importantes dans la poursuite de la prise en charge médicale ;
- la mise en route d'examen complémentaires à visée diagnostique.

Les facteurs de risques associés à l'apparition d'une thrombopénie

De nombreux facteurs de risques d'acquisition d'une thrombopénie en réanimation ont été identifiés (Tableau 1).

L'existence d'un sepsis est le facteur de risque majeur d'apparition d'une thrombopénie et depuis longtemps identifié [3–5,6]. Il est important de souligner que l'apparition d'une thrombopénie peut précéder le diagnostic d'infection de 12 à 48 heures [3,6]. De plus, il existe une relation inverse entre la sévérité du sepsis et le chiffre de plaquettes [8].

Au cours du sepsis, les plaquettes et les voies de la coagulation sont activées [8]. Les plaquettes sont capables d'adhérer aux neutrophiles, aux monocytes et aux cellules endothéliales. Au cours de ce processus, les plaquettes sont séquestrées au niveau de l'endothélium de façon plus ou moins intense selon la localisation dans l'organisme. Ainsi, la séquestration des plaquettes au niveau pulmonaire est connue depuis longtemps au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [9]. Ces plaquettes séquestrées peuvent être activées de façon irréversible,

Tableau 1 Les principaux facteurs de risques du développement d'une thrombopénie en réanimation.

Facteur de risque	Odds ratio	Références
Sepsis	9,3 à 22,4	[3,4,6]
Chimiothérapie	12,5	[4]
Créatinine élevée	2,6	[4]
Bilirubine élevée	44,3	[4]
Saignement/transfusion	7,0 à 20	[3]
APACHE II > 15	4,49	[3]
Polytraumatisme	9,5	[5]
Cathéter artériel pulmonaire	8,4	[5]
Dialyse	3,1	[7]
Défaillance viscérale (MODS)	1,4 par point gagné	[7]
Sexe féminine	9,3	[7]
Anti-inflammatoire non stéroïdiens	2,8	[7]
Plaquettes à l'admission	0,4 à 0,04	[3,5]

APACHE : acute physiology and chronic health evaluation ;
MODS : multiple organ dysfunction score.

détruites ou empêchées de recirculer. Les plaquettes participent aussi à la formation des microthrombi et sont incluses dans les caillots de fibrine. Elles contribuent aussi de façon importante au processus physiopathologique. De plus, ces plaquettes peuvent générer des microparticules procoagulantes qui contribuent à créer un état pro thrombotique. Enfin, les plaquettes interagissent avec les cellules endothéliales activées, aboutissant à l'amplification de la réponse de l'hôte. En conclusion, la thrombopénie qui survient au cours du sepsis est une des conséquences et/ou est associée avec une activation plaquettaire intense, une augmentation des interactions plaquettes–endothélium et un état procoagulant sous-jacent.

La thrombopénie est un marqueur pronostique

La majorité des études démontrent que la thrombopénie – surtout si elle survient de façon tardive – est un facteur prédictif de mortalité chez les patients de réanimation [3–6,10–14]. Cette association persiste après stratification sur le score APACHE ou IGS [11]. La mortalité semble d'autant plus élevée que le chiffre de plaquettes est bas [3,11]. Cependant, plus que la valeur absolue du chiffre de plaquettes, c'est le pourcentage de baisse qui semble être un élément pronostic déterminant [11,12]. Dans une étude récente portant sur un large collectif de patients [12], une baisse supérieure ou égale à 30 % du chiffre de plaquettes initial était un facteur prédictif indépendant de mortalité hospitalière (*odds ratio* = 1,54). À l'inverse des scores de gravité qui sont statiques, la possibilité de suivre la tendance du compte plaquettaire apporte une composante dynamique sur l'évolution de la maladie sous-jacente [12]. L'évolution du chiffre plaquettaire est biphasique et différente entre les patients vivants et décédés [13,14]. Ainsi, la persistance de la thrombopénie et l'absence d'élévation du chiffre de plaquettes sont associées à un risque accru de mortalité [13,14]. En revanche, la correction d'une thrombopénie a été retrouvée comme étant un facteur de bon pronostic [5,15].

Prise en charge initiale

La démarche diagnostique et thérapeutique face à une thrombopénie comporte plusieurs étapes :

- de confirmer la réalité de la thrombopénie ;
- de s'assurer du caractère isolé ou non de cette thrombopénie ;
- d'apprécier le risque hémorragique ;
- d'identifier le mécanisme (central ou périphérique) ;
- de déterminer la ou les causes ;
- de décider de l'arrêt ou de la poursuite de certains médicaments, souvent indispensables dans la prise en charge des patients ;
- de mettre en place le traitement spécifique et symptomatique de cette thrombopénie ;
- d'apprécier le rapport bénéfice–risque de certaines investigations invasives ou thérapeutiques spécifiques dans ce contexte de thrombopénie.

Confirmation de la réalité de la thrombopénie

L'acide ethylenediaminetetraacétique (EDTA) est largement utilisé comme anticoagulant dans les tubes d'examen pour NFS. La cause la plus fréquente de fausse thrombopénie est l'agglutination *in vitro* des plaquettes en présence d'EDTA : ce phénomène est lié à la présence d'un anticorps sans signification pathologique qui reconnaît un antigène cryptique du complexe GPIIb-IIIa démasqué en présence d'EDTA. Ce phénomène peut être observé chez un patient qui a par ailleurs une vraie thrombopénie et avoir une relation temporelle avec l'existence d'un sepsis. Devant toute thrombopénie, il convient donc d'observer le frottis coloré en microscopie optique et, en cas d'amas plaquettaires, refaire un prélèvement veineux sur citrate et évaluer le chiffre des plaquettes par comptage manuel sur cellule de Malassez.

Appréciation du risque hémorragique

Si l'existence d'une thrombopénie inférieure à $100 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ entraîne une surconsommation de produits sanguins [7,10,15], la contribution de la thrombopénie à la survenue de saignement mérite d'être discutée. L'expérience acquise chez les patients d'oncohématologie est utile pour appréhender le risque de saignement [16]. Il apparaît que le risque de saignement n'augmente pas de façon drastique tant que les plaquettes ne sont pas inférieures à $10 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$, voire à $5 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ chez des patients sans autres pathologies associées. En revanche, un chiffre de plaquettes inférieur à $20 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ doit être maintenu chez des patients ayant des risques associés de saignements tels qu'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un traitement par héparine, une insuffisance rénale ou hépatique, un antécédent de saignement récent ou un état septique.

Dans une étude prospective portant sur 329 patients de réanimation médicale, Vanderschueren et al. retrouvent un seuil de $100 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ en deçà duquel l'incidence des saignements passe de 4 à 52 % [11]. En dessous de ce seuil, l'aggravation de la thrombopénie ne majorait pas la survenue d'un saignement [11]. L'impact des transfusions plaquettaires peut être une des explications avancées. Strauss et al. retrouvent en revanche un seuil de $50 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ en deçà duquel l'incidence des saignements augmente de façon significative [15]. Dans cette étude, le nadir des plaquettes était identifié comme facteur de risque indépendant de saignement (*odds ratio* : 4,1 par tranche de $10 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ plaquettes ; intervalle de confiance à 95 % : 1,9–8,8). A contrario, d'autres études ne retrouvent pas qu'une thrombopénie inférieure à $50 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ soit un facteur de risque indépendant de saignement [7,17]. Il est donc important de tenir compte, au-delà du chiffre de plaquettes, des pathologies associées telles la fièvre, le sepsis, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale ou hépatique, les anomalies acquises des fonctions plaquettaires pour apprécier le risque potentiel de saignement.

Orientation diagnostique

Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont permis une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue des thrombopénies de réanimation. De

Tableau 2 Diagnostics différentiels à évoquer chez les patients thrombopéniques de réanimation en fonction du tableau clinique.

Tableau clinique	Diagnostic différentiels
Chirurgie cardiaque	Circulation extracorporelle, TIH, dilution, PPT, anticorps et autoanticorps antiplaquettes
Procédure cardiologique interventionnelle	TIH, abciximab et autre inhibiteur IIb/IIIa
Sepsis	CIVD, SAM, médicaments, SDRA, cathéter de Swan-Ganz, anticorps et autoanticorps antiplaquettes
Insuffisance respiratoire aiguë	CIVD, SDRA, cathéter de Swan-Ganz
Insuffisance rénale	PTT, TIH, CIVD, syndrome hémolytique et urémique, hémofiltration continue, dialyse
Insuffisance cardiaque	TIH, médicaments, cathéter de Swan-Ganz
Postchirurgicale	Dilution, médicaments, TIH, PPT, SAM
Traumatisme	Transfusion massive, dilution, SAM
Insuffisance hépatocellulaire	Hypersplénisme, TIH, médicaments, CIVD

TIH : thrombopénie induite par l'héparine ; PPT : purpura post-transfusionnel ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopenique.

façon générale, après avoir éliminé les fausses thrombopénies, les thrombopénies sont dues soit à une baisse de production, soit à une destruction et/ou une séquestration augmentée des plaquettes. En réanimation, les mécanismes périphériques sont très largement prépondérants [3,18,19], rendant l'appréciation de la richesse médullaire en mégacaryocytes inutile dans la pratique quotidienne au lit du patient, sauf cas particuliers. Si l'implication d'une CIVD ou de mécanismes immunologiques est classique, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est aussi un mécanisme important dans la survenue des thrombopénies des patients de réanimation. Il est à souligner que dans près de 40 % des cas, plusieurs mécanismes coexistent pour expliquer la thrombopénie [3]. Cependant, dans près de 25 % des cas, le ou les mécanismes sous-jacents ne pourront être mis en évidence [18] avec les examens complémentaires mis à notre disposition dans la pratique quotidienne.

Les raisons pour lesquelles le patient a été admis en réanimation peuvent déjà donner une orientation étiologique (Tableau 2). La date de survenue de la thrombopénie et l'histoire de cette décroissance plaquettaire par rapport au séjour en réanimation et aux événements associés

peuvent avoir une forte valeur d'orientation. Le Tableau 3 résume quelques étiologies plus spécifiques à la réanimation.

Les principales étiologies des thrombopénies de réanimation

La thrombopénie de dilution

En postopératoire, la coagulopathie la plus fréquente est la thrombopénie de dilution avec une diminution harmonieuse et modérée de toutes les lignées. Les pertes sanguines associées à un remplissage vasculaire par colloïdes ou cristalloïdes peuvent, selon leur importance, conduire à une thrombopénie. Cependant, la remontée des plaquettes est effective en 48 heures (quand il n'y a pas de problèmes chirurgicaux sous-jacents...). Les patients peuvent rester thrombopéniques de façon modérée pendant quelques jours avant de présenter une thrombocytose de rebond. Cette thrombopénie persistante est en rapport avec un « décalage » de la moelle en réponse à la thrombopénie.

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Une CIVD est retrouvée chez 10 à plus de 60 % des patients de réanimation en fonction des définitions utilisées. Une conférence de consensus a eu lieu en 2002 sous l'égide de la SRLF et avec la participation de la Sfar [20]. La coagulation intravasculaire disséminée est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation. Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation. D'une façon générale, les manifestations hémorragiques sont considérées comme peu fréquentes. Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée. Les dégâts tissulaires engendrés par l'infection ou l'hypoperfusion aggravent la CIVD en produisant une source supplémentaire de thrombine. La présence d'une CIVD est un facteur de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques [3].

Le diagnostic de CIVD biologique doit être retenu si [20] : les D-dimères sont supérieurs à 500 mg/l (test d'agglutination au latex avec lecture automatisée) et s'il existe un critère majeur (plaquettes inférieures à $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$, taux de prothrombine (TP) inférieur à 50%) ou deux critères mineurs de consommation (plaquettes entre 50 et $100 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$, TP entre 50 et 65%, fibrinogène inférieur à 1 g l^{-1}).

Les thrombopénies auto-immunes

Des anticorps de type IgG associés aux plaquettes (PAIgG) ont été décrits il y a une trentaine d'années et sont mis en évidence chez 30 à 40 % des patients septiques thrombopéniques [3,21]. Chez ces patients, ces anticorps associés aux plaquettes peuvent se fixer sur les produits bactériens fixés à la surface des plaquettes, sur une surface plaquettaire altérée ou encore se lier à des immuns complexes circu-

Tableau 3 Caractéristiques cliniques et biologiques des principales étiologies conduisant à une thrombopénie en réanimation.

Thrombopénie	Sepsis	PPT	TIH	Médicaments	PTT
Intensité	Variable	Sévère, $< 10 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$	Chute des plaquettes de plus de 50 % de la valeur initiale en postopératoire	Sévère, $< 10 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$	Sévère, $< 20 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$
Apparition	Dépend de la sévérité du sepsis Du ou des mécanismes impliqués Peut précéder de 12 à 48 heures le tableau infectieux	Brutale, entre le sixième et dixième jour post-transfusion	Typiquement entre 30 et $70 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ Typiquement entre le cinquième et dixième jour $\leq$ un jour si exposition à l'héparine dans les trois mois précédents	Au moins sept jours après l'exposition (médiane de 14 jours)	Brutale
Particularités	Peu de saignements Thromboses possibles (purpura fulminans)	Hémorragies Purpura	Thromboses +++ Saignements rares Réascension dès la quarante-huitième heure ; $> 150 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ en quatre à sept jours	Saignements +++	Purpura Peu de saignement Anémie hémolytique
Mécanismes	CIVD	Alloanticorps antiplaquettes	Anticorps anti-F4P	Anticorps antiplaquettes	Schizocytes+++ Baisse de l'activité de la protéine de clivage du facteur von Willebrand Dysfonction endothéliale
Examens complémentaires	Immunologique SAM CIVD (D-dimères ; TP ; fibrinogène) Immunologique (Coombs plaquettaire ; test MAIPA) SAM (myélogramme)	Test MAIPA	Test Elisa : anticorps anti-F4P Tests d'agrégation plaquettaire CIVD associée dans 20 % des cas	Test Elisa	Dosage de l'activité de la protéine de clivage du facteur von Willebrand

PPT : purpura post-transfusionnel ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; TP : taux de prothrombine ; MAIPA : *monoclonal antibody immobilization of platelet antigen* ; Elisa : *enzyme-linked immunosorbent assay*.

lants. Au début des années 1980, une étude suggérait que ces IgG pouvaient être des anticorps dirigés vers les glycoprotéines IIb-IIa [22]. Avec l'apparition d'examens faisant appel aux anticorps monoclonaux, il a été possible de caractériser de façon précise ces PAIgG. Ainsi, chez un tiers des patients, ces PAIgG sont des autoanticorps dirigés contre les glycoprotéines IIb-IIIC ou Ib-IX [24]. D'autres auteurs ont également rapporté la présence d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines IIb IX au cours d'endocardites à *Staphylococcus aureus* ou *Cardiobacterium hominis*. La présence de tels anticorps a été mise en évidence aussi bien dans les infections à cocci Gram positifs qu'à bacilles Gram négatifs. Bien que la responsabilité des autoanticorps antiplaquettes ne soit pas formellement démontrée, deux constatations plaident dans ce sens :

- la sévérité de la thrombopénie dans les cas rapportés, évocatrice des mécanismes immuns ;
- la disparition des autoanticorps contemporaine de la remontée des plaquettes et de la guérison du processus infectieux.

En faisant le parallèle avec le purpura thrombopénique idiopathique, ces autoanticorps pourraient donc être impliqués dans la survenue de certaines thrombopénies septiques et être associés à des troubles de l'hémostase primaire [21].

Le Syndrome d'activation macrophagique

Si l'implication d'une CIVD ou de mécanismes immunologiques est classique, un SAM est aussi mis en évidence chez environ 60 % des patients de réanimation [3, 18, 19]. Une mise au point sur ce syndrome a fait l'objet d'une publication récente [23].

Le SAM ou syndrome hémophagocytaire se caractérise par une prolifération non néoplasique et une activation anormale des macrophages à l'origine d'une phagocytose des éléments figurés du sang, en particulier au niveau médullaire. Selon l'intensité du phénomène, la traduction clinicobiologique peut aller de la simple thrombopénie jusqu'à une pancytopenie profonde.

Dans un contexte de réanimation, l'examen clinique est assez peu contributif et ce sont donc les perturbations biologiques qui pourront contribuer au diagnostic. Si une pancytopenie est souvent rapportée chez les patients immunodéprimés, celle-ci est inhabituelle chez le patient de réanimation [18, 19]. D'autres manifestations biologiques sont fréquemment décrites : élévation des transaminases et/ou de la bilirubinémie, hyperferritinémie qui pour certains semble être un marqueur biologique pertinent de l'activation macrophagique, élévation des lactico-déshydrogénases (LDH) (reflet de l'hémolyse intra médullaire) et hypertriglycéridémie. Des troubles de la coagulation sont présents dans plus de deux tiers des cas. Une CIVD est mise en évidence dans 20 à plus de 80 % des cas et semble être un facteur de mauvais pronostic. La survenue d'un saignement en rapport direct avec le SAM est cependant rare, mais grève le pronostic vital. Enfin, des PAIgG ont été détectées chez 40 % des patients quand elles ont été recherchées [18, 19].

L'étude de la moelle osseuse est indispensable à l'établissement du diagnostic, le myélogramme étant plus

sensible que la biopsie ostéomédullaire. Le nombre de mégacaryocytes est généralement normal ou augmenté. Le nombre de macrophages activés se situe en moyenne aux alentours de 5 % (extrêmes 2 à 15 %). L'infiltration macrophagique peut être aussi observée dans les autres organes hématopoïétiques.

Chez les patients de réanimation, le SAM apparaît plus comme un marqueur supplémentaire de gravité que comme un facteur de surmortalité [18, 19]. Plus de la moitié des patients va corriger sa thrombopénie en cinq jours en moyenne, cela ne semblant pas influencé par l'existence d'un SAM [18].

L'héparine et les autres médicaments

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) a fait l'objet d'une conférence d'experts en 2002 sous l'égide de la Sfar [24].

Les rares études effectuées en réanimation font état d'une fréquence inférieure à 1 % (0,4 à 0,9 %). Cependant, les patients de chirurgie cardiaque semblent être une population particulièrement à risque avec une fréquence de survenue de 2,50 % [25]. La mortalité est estimée à 32 % et la survenue de thrombose à 19 %.

Il est particulièrement difficile de faire le diagnostic d'une TIH chez les patients de réanimation qui ont de multiples raisons de développer une thrombopénie. De plus, l'arrêt systématique de l'héparine peut poser des problèmes thérapeutiques. Dès le diagnostic suspecté, toutes les sources possibles d'héparine doivent être identifiées et plus particulièrement les purges des lignes artérielles ou veineuses, les cathéters intravasculaires préenduits d'héparine.

Le chiffre de plaquettes chute typiquement entre 30 et 70 10^9 l^{-1} chez 80 % des patients, ce qui diffère les TIH des autres formes de thrombopénie induite par d'autres médicaments où la chute des plaquettes est plus profonde (médiane 15 10^9 l^{-1}). La thrombopénie survient typiquement cinq à huit jours après le début de l'héparinothérapie (médiane six jours) chez la grande majorité des patients et est quasi-constante. Cependant, chez les patients exposés à l'héparine dans les trois mois précédents, le délai d'apparition ne peut être que de quelques heures. Enfin, une « apparition retardée de TIH » (*delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia*) doit être systématiquement évoqué quand un patient présente des épisodes thrombotiques et une thrombopénie inexpliquée jusqu'à trois semaines après l'arrêt de l'héparinothérapie.

À l'arrêt de l'héparine, la réascension des plaquettes débute dès la quarante-huitième heure et le temps moyen de correction au-dessus de 150 10^9 l^{-1} est de quatre à sept jours. Par contraste, le délai de survenue d'une thrombopénie induite par d'autres médicaments va de moins d'un jour à trois ans (médiane 14 jours) et le temps de correction de cette thrombopénie va d'un à 30 jours (médiane sept jours).

Les principaux médicaments responsables de thrombopénie sont donnés dans le [Tableau 4](#). Une mise à jour réactualisée de façon périodique est disponible sur le site <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge>. Il faut garder à l'esprit que l'héparinothérapie est rarement l'étiologie de la thrombopénie en réanimation [7, 26]. Une étude pros-

Tableau 4 Les médicaments associés à l'apparition d'une thrombopénie.

Abciximab	Procaïnamide
Acide valproïque	Quinidine
Amrinone	Quinine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Rifampicine
Bêtalactamines	Sulfasalazine
Carbamazépine	Sulfonyleures
Furosémide	Ticlopidine
Héparine	Triméthoprime—sulfaméthoxazole
Hydrochlorothiazide	Vancomycine
Phénytoïne	

pective a estimé la fréquence des thrombopénies induite par l'héparine à 0,39% (intervalle de confiance à 95% : 0,01–2,1%) [25].

Les diagnostics à systématiquement évoquer

Le purpura post-transfusionnel (PPT)

Le purpura post-transfusionnel représente une cause rare de thrombopénie immune, mais qu'il ne faut pas ignorer chez les patients présentant une thrombopénie profonde liée à une allo-immunisation, le plus fréquemment anti-HPA-1a, après une transfusion de culots érythrocytaires. Il s'agit dans plus de 90% des cas de sujets de sexe féminin ayant une thrombopénie sévère (inférieure à $15 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$) dans les deux à 14 jours post-transfusion et des complications hémorragiques à type de purpura, ecchymoses ou hématurie. Le traitement repose sur la prescription de corticoïdes, de plasmaphérèse et d'immunoglobulines par voie veineuse. La transfusion de plaquettes doit être réservée pour les épisodes de saignement actif en raison du peu de rentabilité des transfusions.

Le purpura thrombotique thrombocytopénique

De nombreux facteurs déclenchants peuvent être à l'origine de cette maladie : infections bactériennes et virales (VIH), grossesse et post-partum, chimiothérapie, médicaments (ticlopidine, clopidrogel, quinidine, cyclosporine), cancers digestifs et maladies auto-immunes. La présentation clinique classique repose sur cinq éléments : anémie hémolytique microangiopathique, thrombopénie, manifestations neurologiques, insuffisance rénale et fièvre. Cette dernière est le signe clinique le moins fréquent. Sur le plan biologique l'anémie est sévère et la thrombopénie profonde (inférieure à $20 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$). La présence de schizocytes sur un frottis sanguin est la pierre angulaire du diagnostic. Le bilan d'hémostase est normal, sans signe de CIVD associée. Les LDH sont élevées de façon importante, reflétant à la fois l'hémolyse et l'ischémie tissulaire. La mesure de l'activité de la protéine de clivage du facteur von Willebrand est utile au diagnostic. Le traitement repose sur la plasmaphérèse dont la fréquence de mise en oeuvre dépend du chiffre de plaquettes et de la valeur des LDH. Les corticoïdes et les

antiagrégants plaquettaires (aspirine) peuvent être adjoints aux plasmaphérèses. Les transfusions de plaquettes sont contre-indiquées sauf épisodes hémorragiques majeurs qui sont rares.

Traitement

Le traitement de la maladie sous-jacente est primordial, le chiffre de plaquettes n'étant le reflet que de la sévérité de celle-ci.

Concernant et l'administration de protéine C activée, l'analyse des sous-groupes de patients a montré que l'administration de protéine C était d'autant plus profitable que les patients avaient une probabilité de décès élevée. Si la drotrecogin α est la plus efficace chez les patients les plus graves et si la thrombopénie est un marqueur de gravité, alors les patients septiques thrombopéniques seraient en théorie les plus à même pour bénéficier du traitement. Or un chiffre de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ est un des critères d'exclusion. Une des approches possibles serait de transfuser des plaquettes afin de maintenir un chiffre de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$.

Transfusion de plaquettes

Aucune donnée clinique n'existe à ce jour pour guider l'utilisation de concentrés plaquettaires. La plupart des recommandations sont dérivées de consensus d'opinions et de l'expérience acquise chez les patients sous chimiothérapie. Les recommandations doivent tenir compte de l'étiologie de la thrombopénie, de la dysfonction plaquettaire, du risque de saignement, de la nécessité d'une procédure invasive et de la présence de co-morbidités. Les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, ainsi que le British committee for standards in haematology ont émis des recommandations en 2003 sur la transfusion prophylactique de plaquettes et les objectifs de chiffre plaquettaire à atteindre dans les circonstances suivantes :

- geste effractif : plaquettes supérieures à $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$;
- geste chirurgical :
 - risque hémorragique faible si plaquettes supérieures à $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$;
- transfusion massive si inférieure à deux masses sanguines : plaquettes supérieures à $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$.

Chez le patient « stable », sans facteur de risque, un seuil transfusionnel inférieur ou égal à $20 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ pouvait être proposé.

En 2003, des experts internationaux en réanimation et maladies infectieuses ont développé des recommandations sur l'utilisation des produits sanguins dans le sepsis [27]. Pour la transfusion de plaquettes ces recommandations sont gradées E, notamment :

- chez les patients en sepsis sévère, les plaquettes doivent être administrées quand leur nombre est inférieur ou égal à $5 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$, qu'il y ait ou non saignement clinique ;
- la transfusion de plaquettes est à envisager quand le nombre de plaquettes est compris entre $5\text{--}30 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ et qu'il existe un risque significatif de saignement ;

- un chiffre de plaquettes supérieur ou égaux à $50 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ peut être nécessaire pour la chirurgie ou les procédures invasives.

La transfusion prophylactique de plaquettes n'est pas recommandée en cas de thrombopénie induite par l'héparine, de purpura post-transfusionnel et de purpura thrombotique thrombocytopénique.

Les immunoglobulines

Burns et al. ont conduit la seule étude randomisée concernant le traitement par immunoglobulines IV des thrombopénies d'origine septique [28]. Les 29 patients septiques évalués avaient une thrombopénie inférieure à $75 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ sans CIVD associée. Les immunoglobulines (Sandoglobulines®) étaient administrées à une posologie de 400 mg/kg par jour pendant trois jours. Le pourcentage moyen d'augmentation était plus élevé dans le groupe traité à partir du quatrième jour. Il était à noter que le taux de réponse dans le groupe traité était d'autant plus prononcé que le chiffre de plaquettes initial était bas. Cependant, les caractéristiques cliniques des patients et leur nombre dans chaque bras n'étaient pas mentionnés. De même, aucune précision n'était apportée concernant les transfusions plaquettaires. Il n'est donc pas possible de généraliser la prescription d'immunoglobulines à tous les patients septiques thrombopéniques. Dans les cas spécifiques du purpura post-transfusionnel ou des thrombopénies médicamenteuses, il est à noter que les immunoglobulines se sont révélées être une thérapeutique efficace.

Particularités de la CIVD

Le cas particulier du traitement de la CIVD a été développé lors de la récente conférence de consensus en 2002 [20]. Le traitement étiologique est fondamental. Les moyens thérapeutiques peuvent être de nature « substitutive » visant à restaurer le potentiel hémostatique de sécurité ou « spécifique » dans le but d'intervenir sur la coagulation et la fibrinolyse.

Il n'existe pas d'études spécifiques validant des recommandations de transfusions plaquettaires, de plasma frais congelé ou de fibrinogène au cours des CIVD. De même, le risque théorique d'aggravation de la CIVD après l'administration de ces produits n'est pas démontré. Le rendement de la transfusion de concentrés plaquettaires est faible et la durée de l'efficacité de la transfusion est toujours inférieure à 24 heures. La transfusion plaquettaire n'est indiquée qu'en cas d'association d'une thrombopénie inférieure à $50 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$ et de facteurs de risque hémorragique (intervention chirurgicale, geste invasif, thrombopénie associée) ou d'hémorragie grave (CIVD compliquée). La posologie minimale est $0,5 \cdot 10^{11}$ plaquettes par 7 kg de poids.

Le plasma frais congelé est le seul produit apportant du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase du facteur Willebrand. La transfusion de PFC est indiquée dans les CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35–40 %) associées à une hémorragie active ou potentielle (geste invasif, inter-

vention chirurgicale). Le volume initial à transfuser est de l'ordre de 10 à 15 ml/kg. Le PFC ne doit pas être utilisé à titre systématique ou comme soluté de remplissage. En revanche, il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD. Le complexe prothrombique (PPSB), potentiellement thrombogène, est contre-indiqué dans la CIVD.

Concernant les traitements spécifiques :

- l'héparine n'est pas recommandée ;
- l'antithrombine III ne peut être recommandée, bien qu'elle permette d'améliorer les paramètres cliniques et biologiques de la CIVD ;
- aucune étude n'a été conçue pour évaluer l'efficacité de la protéine C activée au cours des CIVD. Son utilisation n'est pas recommandée ;
- l'utilisation de fibrinolytiques n'est pas recommandée.

Particularités du SAM

Concernant spécifiquement le SAM, outre les thérapeutiques générales de réanimation, le traitement repose sur une chimiothérapie anti-infectieuse précoce et adaptée en cas d'infection et il est recommandé de diminuer ou d'arrêter les médicaments immunosuppresseurs [23]. L'utilisation des immunoglobulines est assez répandue [23], mais ne reposant sur aucune étude randomisée.

Conclusion

L'apparition d'une thrombopénie n'est jamais un événement anodin chez le patient de réanimation. Une thrombopénie est très fréquemment associée au sepsis dont elle peut précéder le diagnostic effectif de plusieurs heures. Le chiffre de plaquettes n'est que le reflet de la sévérité du sepsis. Il est toujours important d'essayer de déterminer le ou les mécanisme(s) sous-jacent(s) pour élaborer la meilleure prise en charge thérapeutique. Les transfusions de plaquettes ont fait l'objet de recommandations d'experts. Les autres thérapeutiques spécifiques sont à discuter au cas par cas, mais ne doivent en aucun cas être généralisées à tous les patients thrombopéniques. À l'inverse des scores de gravité qui sont statiques, la possibilité de suivre la tendance du compte plaquettaire apporte une composante dynamique sur l'évolution de la maladie sous-jacente.

Références

- [1] George JN. Platelets. *Lancet* 2000;355:1531–9.
- [2] Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997;25:951–70.
- [3] Stéphan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical intensive care unit: incidence, risk factors and outcome. *Chest* 1999;115:1363–70.
- [4] Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993;104:1243–7.
- [5] Shalansky SJ, Verma AK, Levine M, Spinelli JJ, Dodek PM. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: a prospective analysis. *Pharmacotherapy* 2002;22:803–13.

- [6] Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C and Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Arch Int Med* 1992; 152:529–535.
- [7] Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* 2005;20:348–53.
- [8] Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakynthinos S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451–7.
- [9] Heffner JE, Sahn SA, Repine JE. The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. Culprits or bystanders? *Am Rev Respir Dis* 1987;135:482–92.
- [10] Stéphan F, de Montblanc J, Cheffi A, Bonnet F. Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care* 1999;3:151–8.
- [11] Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000;28:1871–6.
- [12] Moreau D, Timsit J-F, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, de Lassence A, Zahar J-R, et al. Platelet count decline. An early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stay. *Chest* 2007;131:1735–41.
- [13] Nijsten MWN, Ten Duis H-J, Zijlstra JG, Porte RJ, Zwaveling JH, Paling JC, et al. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med* 2000;28:3848–56.
- [14] Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent J-L. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:753–6.
- [15] Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn E. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care med* 2002;30:1765–71.
- [16] Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 2004;18:153–67.
- [17] Ben Hamida C, Lauzet J-Y, Rézaiguia-Delclaux S, Duvoux C, Cherqui D, Duvaldestin P, et al. Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation. *Intensive Care Med* 2003;29:756–62.
- [18] Stéphan F, Thiolière B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997;25:1159–64.
- [19] François B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1997;103:114–20.
- [20] Texte de consensus. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Reanimation* 2002; 11: 567–74.
- [21] Stéphan F, Cheffi MA, Kaplan C, Maillet J-M, Novara A, Fagon J-Y, et al. Autoantibodies against platelet glycoproteins in thrombocytopenic critically ill patients. *Am J Med* 2000;108:554–60.
- [22] Van der Lelie J, van der Plas-Van Dalen CM, von dem Borne AEGKr. Platelet autoantibodies in septicemia. *Br J Haematol* 1984;58:755–60.
- [23] Stéphan F. Syndrome d'activation macrophagique en réanimation. In: *Actualités en réanimation et urgences 2003*. Ed. SRLF. Paris: Elsevier 2003: 201–212.
- [24] Société française d'anesthésie-réanimation. Thrombopénie induite par l'héparine. Conférence d'experts. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 22:150–159.
- [25] Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007;35:1165–76.
- [26] Verma AK, Levine M, Shalansky SJ, Carter CJ, Kelton JG. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 2003;23:745–53.
- [27] Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care med* 2004;32(Suppl.):S542–7.
- [28] Burns ER, Lee V, Rubinstein A. Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991;11: 363–8.