

## Aspects thérapeutiques de la thrombopénie en réanimation

Didier Gruson, Alexandre Boyer

Réanimation Médicale, CHU Pellegrin, Bordeaux

[didier.gruson@chu-bordeaux.fr](mailto:didier.gruson@chu-bordeaux.fr)

Classiquement, la thrombopénie, définie par un taux sanguin de plaquettes inférieur à  $150 \text{ G} \cdot \text{L}^{-1}$ , est fréquente chez les patients de réanimation avec une incidence proche de 40% (1-3). Elle est corrélée bien sûr avec le risque de saignements parfois engageant le pronostic vital, mais aussi avec une durée prolongée d'hospitalisation en réanimation et un taux mortalité plus élevé (4-7). Le risque hémorragique pouvant interférer avec la prise en charge d'un patient en grave défaillance, impose au réanimateur, en un même temps, de confirmer la réalité du chiffre anormal de plaquettes, de procéder rapidement au bilan diagnostique et de débiter une stratégie thérapeutique. Cette stratégie associe une éventuelle modification des traitements administrés lors de la survenue de la thrombopénie, un traitement spécifique selon l'étiologie et un traitement transfusionnel en tenant compte de ses potentiels effets secondaires.

La difficulté de cette prise en charge repose sur la complexité des patients de réanimation : atteints le plus souvent de pathologies intriquées, mêlant antécédent d'hypertension artérielle, fièvre, sepsis sévère, insuffisance rénale ou hépatique et/ou autres anomalies acquises des fonctions plaquettaires. En réanimation, l'étiologie d'une thrombopénie acquise est souvent multifactorielle voire imprécise (8). Une stratégie thérapeutique en réanimation ne peut être évoquée qu'individuellement, selon les risques propres de chaque patient, en connaissant et traitant les pathologies sous jacentes. L'aspect thérapeutique d'une thrombopénie acquise en

réanimation rend incontournable l'évaluation au cas par cas du ratio bénéfice / risque d'une stratégie essentiellement transfusionnelle (9).

### **Transfusion de plaquettes :**

Même si la corrélation entre hémorragie et thrombopénie a été démontrée en 1910, la préparation de plaquettes à partir de dons de sang n'a réellement commencé qu'au début des années 1960, pour aider à maîtriser la thrombopénie profonde provoquée par les chimiothérapies (10). A l'heure de ce travail, elle est fêlée ainsi ses 50 ans de mise en place thérapeutique (11).

La nécessité de transfusion plaquettaire doit être argumentée par l'évaluation du risque hémorragique. Ce risque hémorragique est évalué au cas par cas, en fonction des antécédents du patient (HTA, anticoagulation...), d'une dysfonction plaquettaire associée (néphropathie, antiagrégants...) et de la nécessité éventuelle d'une procédure invasive. Les principaux facteurs de risques sont les suivants : existence et intensité d'un syndrome hémorragique spontané ou provoqué par un traumatisme mineur ; antécédents hémorragiques ou transfusionnels lors d'interventions chirurgicales minimales ou de gestes invasifs ; pathologie de l'hémostase associée notamment en cas de CIVD ; altérations des fonctions plaquettaires induites par des médicaments ou des pathologies associées : hémopathies (gammopathies monoclonales, myélodysplasie), pathologies rénales ; hypothermie, anémie, hypersplénisme ; état de choc persistant, infection ; hypertension artérielle.

Actuellement le risque hémorragique est défini de la façon suivante : *grade 0* : absence d'hémorragies ; *grade 1* : hémorragies mineures telles que pétéchies, ecchymose, purpura, saignement des muqueuses et hémorragie rétinienne sans altération de la vue ; *grade 2* : perte

sanguine patente de type méléna, hématurie, hémoptysie, sans que cette perte sanguine requière une transfusion de globules rouges ; *grade 3* : perte sanguine patente requérant une transfusion de globules rouges ; *grade 4* : perte sanguine présentant une morbidité importante, telle qu'une hémorragie rétinienne avec altération de la vue, hémorragie cérébroméningée, ou hémorragie provoquant le décès du patient.

Les concentrés de plaquettes sont considérés comme indispensables pour le support transfusionnel de toutes les thrombopénies centrales. Deux types de concentrés plaquettaires sont préparés soit à partir de dons de sang total, un mélange de concentrés de plaquettes standards (MCPS), soit à partir de dons d'aphérèse grâce à un donneur unique.

Tous les concentrés plaquettaires provenant du sang total sont préparés à partir de la couche leucoplaquettaire séparée des globules rouges et du plasma après une centrifugation forte. Ils sont un mélange généralement issu de quatre à huit dons. Ils sont déleucocytés et le taux résiduel de leucocytes est inférieur à  $10^6$ . En France, en 2006, le contenu moyen en plaquettes des MCPS standard était de  $3,9 \times 10^{11} \pm 0,7$  (12,13).

Les prélèvements de plaquettes par aphérèse sont effectués lors d'un don par des séparateurs de cellules. En France en 2006, le contenu moyen en plaquettes des culots plaquettaires d'aphérèse (CPA) est de l'ordre de  $3 \text{ à } 5 \times 10^{11}$ , variable selon le type de séparateur de cellules utilisé.

Un des avantages de la technique d'aphérèse, cité par l'Afssaps en juin 2003, serait « la rencontre » d'un seul donneur, pouvant réduire théoriquement le risque d'allo immunité (14).

Les allo immunisations anti érythrocytaires ont une incidence supérieure après transfusion de MCPS : 0,86 ‰ contre 0,29 ‰ avec les CPA (15). Le CPA rend possible le choix de plaquettes HLA compatibles, provenant d'un donneur phénotypés, en cas d'immunisation

anti-HLA chez le receveur, plus utiles semble t il après greffe de cellules souches hématopoïétiques qu'en réanimation.

Par contre, le TRALI, les réactions fébriles non hémolytiques, les allergies, les transfusions inefficaces, les surcharges, les accidents retardés et les accidents d'origine inconnue ont une incidence au moins deux fois supérieure pour les CPA que pour les MPCPS (16). Les solutions de conservation de plaquettes, désormais autorisées et opérationnelles, peuvent contribuer de façon significative à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle (16). Les MCPS pourraient être utilisés en réanimation en première intention en réanimation. Le dogme établi depuis 30 ans que les CPA étaient plus sécuritaires pourrait être reconsidéré lors de prochaines recommandations de l'Afssaps (13).

La transfusion de plaquettes ABO et Rh1 compatibles est recommandée, notamment pour les patients greffés, pour prévenir les épisodes transfusionnels plaquettaires inefficaces (17, 18). La non identité ABO a clairement des effets négatifs dans le cadre de la transfusion de plaquettes, et il est souhaitable de prioriser l'identité ABO dans le choix des produits plaquettaires que l'on délivre aux patients, tout en sachant que cela n'est pas possible pour des raisons évidentes de gestion de stock. L'incompatibilité mineure reste le second choix, avant l'incompatibilité majeure, qui débouche sur une réduction de l'efficacité immédiate de la transfusion. Les définitions sont les suivantes : compatibilité totale (groupes ABO identiques), incompatibilité majeure (patient O recevant des plaquettes A par exemple), incompatibilité mineure (patient A recevant des plaquettes O par exemple) et incompatibilités majeure et mineure associées (receveur A et donneur B par exemple). Chez un receveur RH1 (Rh D) négatif de sexe féminin en âge de procréer, et sans immunosuppression profonde, lorsque la transfusion de plaquettes RH1 (Rh D) positif est inévitable, la prévention de l'immunisation anti-D par injection dans les 72 heures de 100 µg d'immunoglobulines anti-D doit être

effectuée (Afssaps 2003). Une dose d'Ig anti-D peut protéger le receveur pour 10 CPA sur une période maximale de 3 semaines.

Une fois reçus en réanimation, les concentrés plaquettaires doivent être transfusés au plus tôt. L'agitation continue peut être interrompue, sans dommage pour les plaquettes, pendant la durée du transport et pendant la durée de conservation après réception dans le service (au maximum 6 heures).

La demi-vie des plaquettes transfusées est de trois à six jours. La quantité de plaquettes recirculant après transfusion chez un patient *cliniquement stable* est à peine supérieure à 50 % car une bonne partie est alors séquestrée dans la rate. Il faut s'attendre même, pour *nos* patients de réanimation, au vu du contexte, à un rendement inférieur. La thrombopénie est dite réfractaire lorsque le rendement après transfusion est inférieur à 20 % au décours d'au moins deux épisodes transfusionnels successifs (19). Il ne semble pas forcément nécessaire de toujours calculer le rendement transfusionnel plaquettaire. Néanmoins, en fonction du tableau clinique des défaillances d'organes et du risque hémorragique, un contrôle du taux sanguin de plaquettes dans l'heure suivant la fin d'une transfusion semble utile. L'évaluation de l'efficacité de la transfusion plaquettaire peut être plus précise par le calcul du rendement transfusionnel plaquettaire (RTP), ratio entre le delta de numération plaquettaires après/avant transfusion et la numération en plaquettes du concentré transfusé, multiplié par le volume sanguin total, ou à l'aide du calcul du *corrected count increment* (CCI) qui est le même calcul, mais le ratio des numérations plaquettaires sur la quantité de plaquettes transfusée est multiplié par la surface corporelle au lieu du volume sanguin total. Des résultats de RTP compris entre 0,20 et 0,75 (CCI compris entre 7 et 30) permettent de considérer que le rendement transfusionnel est correct (14).

Deux attitudes thérapeutiques sont possibles en transfusion de plaquettes : la transfusion prophylactique, qui a pour but de prévenir la survenue d'hémorragies chez un patient reconnu à risque, et la transfusion curative ayant pour but de corriger une hémorragie patente.

### **Transfusion prophylactique :**

La transfusion prophylactique de plaquettes repose sur plusieurs notions complémentaires, notamment la corrélation établie entre le temps de saignement et le chiffre plaquettaire, le besoin quotidien pour tout individu de  $7,1 \text{ G. L}^{-1}$  plaquettes afin d'assurer leur rôle physiologique d'intégrité endothéliale et la notion d'hémorragies occultes constantes pour des numérations plaquettaires basses (20-23). Toute transfusion prophylactique semble contre indiquée lorsque la maladie sous jacente est auto immune, ou bien une micro angiopathie ou une TIH de type II, risquant d'aggraver alors la symptomatologie thrombotique.

Théoriquement, les thrombopénies périphériques relèvent du traitement spécifique de la maladie causale puisque les plaquettes transfusées seront détruites comme les plaquettes autologues. Il existe cependant des exceptions à cette règle, en particulier en présence d'un saignement engageant le pronostic vital.

Un taux de plaquettes sanguines « seuil » permettant d'indiquer une transfusion prophylactique doit être par définition, non seulement, un taux suffisamment « haut » pour effectivement être efficace dans la prévention d'hémorragies graves, mais aussi, un taux suffisamment « bas » pour éviter toute transfusion excessive ou inutile et pour réduire le risque transfusionnel, tant microbiologique qu'allergique ou immunologique, voire même thromboembolique chez les patients de réanimation (24).

Depuis l'étude initiale de Gaydos et al, le seuil plaquettaire en dessous duquel une transfusion était conseillée fut de  $20 \text{ G. L}^{-1}$  pendant de longues années (10). Une quinzaine d'années plus tard, Slichter et al ont démontré, par auto transfusion d'hématies marquées chez 20 patients thrombopéniques, que les saignements occultes ne survenaient pas plus fréquemment au dessus d'un chiffre de  $10 \text{ G. L}^{-1}$  et devenaient en moyenne quatre fois plus abondants lorsque les plaquettes étaient inférieures à  $5 \text{ G. L}^{-1}$  (21). De plus, lors d'une étude observationnelle, Gmür et al ont permis de confirmer l'absence d'augmentation de fréquence de saignements lorsque le taux sanguin plaquettaire de  $10 \text{ G. L}^{-1}$  était considéré comme seuil de transfusion prophylactique chez des patients leucémiques non septiques (25). Quatre études randomisées ont depuis confirmé qu'en l'absence de fièvre, de saignement patent et de traitement anticoagulant, le seuil de  $10 \text{ G. L}^{-1}$  devait être retenu (26-29).

Toutes ces études ont été réalisées chez des patients admis en unités d'onco-hématologie, et porteurs le plus souvent de leucémies aiguës. En France, une attitude transfusionnelle prophylactique est recommandée pour tout patient sans facteur de risque de saignement à partir d'un seuil de chiffre de plaquettes de  $10 \text{ G. L}^{-1}$  (grade A, Afssaps juin 2003) (14). Ce type de patients correspond peu aux patients admis en réanimation. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude en réanimation évaluant un seuil plaquettaire pour une transfusion prophylactique. Le seuil recommandé de  $10 \text{ G. L}^{-1}$ , pour des patients stables et sans facteurs de risque, correspond plus aux patients ambulatoires qu'aux patients de réanimation. En effet, aucun ou très peu de patients hospitalisés dans nos unités ne sont ni septiques, ni sans anticoagulation ou troubles acquis fonctionnels plaquettaires, ni à risque de gestes invasifs... De plus, même en dehors de la réanimation, ce seuil a récemment été critiqué puisque la fréquence d'une numération plaquettaire inférieure à  $10 \text{ G. L}^{-1}$  a été corrélée à une surmortalité précoce dans un contexte de greffe de cellules souches hématopoïétiques (30, 31).

Il sera donc peut-être utile de reconsidérer ce seuil au regard d'une analyse de la survie des patients d'Onco-Hématologie à plus long terme et surtout des patients instables de réanimation, où l'altération endothéliale existe dans nombre de pathologies (13).

Une hémorragie sévère due à la thrombopénie n'intervient pas en général lorsque le taux de plaquettes est supérieur à  $50 \text{ G. L}^{-1}$  (23). L'Afassaps recommande de transfuser, à partir de  $20 \text{ G. L}^{-1}$  les patients septiques (grade B) et à partir de  $50 \text{ G/L}$  les patients sous anticoagulation ou les patients nécessitant un geste invasif (ponction lombaire, biopsie médullaire, cathéter central), endoscopie digestive plus biopsie, endoscopie bronchique plus lavage bronchoalvéolaire ou brosse, ponction biopsie hépatique, ponction trans-bronchique (grade C) (8,32). Cette attitude correspond, il est vrai, aux patients de réanimation, et ne repose que sur des opinions d'experts.

Le seuil pouvant être retenu en réanimation pour indiquer une transfusion prophylactique serait entre  $20$  et  $50 \text{ G. L}^{-1}$ , en fonction du risque hémorragique, de la pathologie et des traitements du patient et des facteurs associés éventuellement présents altérant la fonction plaquettaire.

L'Afassps rappelle aussi qu'une 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.

La *dose* de plaquettes à administrer reste tout aussi débattue (33-35). Trois possibilités de doses sont mises à disposition du clinicien et évaluées dans la littérature : une faible dose ( $\leq 2 \times 10^{11}$  plaquettes), une dose classique ( $4 \times 10^{11}$ ) et une dose élevée ( $> 4,5 \times 10^{11}$  plaquettes). Un saignement mortel avait été rapidement retrouvé plus fréquemment dans le groupe de patients

transfusés avec une dose faible de plaquettes (de  $1.1 \times 10^{11}$  à  $3 \times 10^{11}$  plaquettes transfusées) et avait impliqué l'arrêt de l'étude de Heddle et al (34). Slichter et al ont récemment comparé lors d'une analyse multicentrique randomisée les trois doses possibles (de  $1.1 \times 10^{11}$ ,  $2.2 \times 10^{11}$ , or  $4.4 \times 10^{11}$  plaquettes /  $m^2$  de surface corporelle) lors de transfusion prophylactique de plus de 1200 patients d'Hématologie avec une thrombopénie  $\leq 10 \text{ G. L}^{-1}$  (35). L'objectif principal était la survenue d'un saignement de grade  $\geq 2$ . L'administration d'une dose faible, équivalente à la moitié d'une concentration standard d'un culot plaquettaire (dans l'étude :  $1.1 \times 10^{11} / m^2$  de surface corporelle), n'augmentait ni la fréquence les saignements patents (de l'ordre de 70%), ni la mortalité liée aux saignements graves, ni le nombre de culots globulaires transfusés, mais le nombre de concentrés plaquettaires administrés durant l'hospitalisation était significativement plus élevé (5 versus 3 en moyenne) du fait d'un rendement transfusionnel (presque mathématiquement) deux fois moindre.

Les doses actuellement recommandées en France, de  $0,5$  à  $0,7 \times 10^{11}$  pour 7 kg ou 10 Kg de poids correspondent à des doses élevées selon les standards internationaux. Néanmoins, il convient de ne pas prendre de risque en étant trop restrictif pour préserver l'efficacité d'une prophylaxie des hémorragies graves chez les patients thrombopéniques en réanimation.

Lors d'une étude observationnelle, Arnold et al ont caractérisé les indications de transfusion plaquettaire au sein d'une réanimation polyvalente canadienne (1). Sur 118 patients ayant présenté une thrombopénie définie classiquement, seulement 19% (22 patients) avaient un taux inférieur à 50 G/L et 30% (37 patients) ont présenté un saignement majeur. Deux tiers des transfusions étaient prophylactiques. Le seuil moyen de plaquettes pour une transfusion prophylactique était dans cette étude de  $41 \text{ G. L}^{-1}$ . Une autre étude observationnelle en réanimation évaluait un taux de transfusion prophylactique de 59% avec un seuil moyen de 50  $\text{G L}^{-1}$  (51).

### **Transfusion plaquettaire curative :**

Aucune étude randomisée n'existe à l'heure actuelle pour guider l'utilisation de concentrés plaquettaires. La plupart des recommandations sur le sujet sont extraites d'opinions d'experts et de l'expérience acquise chez les patients d'Onco-Hématologie, sous traitement thrombopéniant.

La transfusion curative de plaquettes repose sur les éléments suivants : la plupart des hémorragies observées en cas de thrombopénie centrale sont de grade 2 ; chez des patients thrombopéniques, des hémorragies sévères de grade  $\geq 3$  peuvent survenir alors qu'ils ont un taux plaquettaire supérieur à  $20 \text{ G. L}^{-1}$  : dans une étude chez des patients porteurs de tumeurs solides en cours de chimiothérapie, les hémorragies de grade 3 et 4 sont survenues majoritairement (37 sur 44 cas) lorsque les patients avaient des plaquettes sanguines supérieure à  $20 \text{ G. L}^{-1}$  ; deux études observationnelles plus récentes, de respectivement 2942 et 64 patients d'onco-hématologie, n'ont pas trouvé de relation entre le niveau de thrombopénie et la fréquence de survenue d'hémorragies, mais ont permis en revanche d'identifier des facteurs de risque, l'existence d'un antécédent d'hémorragie dans les cinq jours précédents étant le facteur de risque le plus important (risque relatif de 6,7) ; la transfusion de plaquettes réalisée rapidement après la survenue d'une hémorragie est le plus souvent efficace (37-39). Une étude multicentrique tirant au sort entre politique prophylactique avec seuil transfusionnel classique de  $10 \text{ G. L}^{-1}$ , et politique curative, dans laquelle les transfusions étaient indiquées uniquement en cas de saignements de grade  $\geq 2$ , et pour lesquels en plus une prévention était assurée en cas de syndrome infectieux, a permis de caractériser une réduction de la consommation globale de plaquettes de 27 % dans le groupe « curatif », avec une incidence d'hémorragies de 29 % contre 9,5 % dans le groupe « prophylactique », sans survenue de saignements de grade 4 dans aucun des deux groupes. Les

auteurs ont conclu à l'efficacité clinique et économique d'une politique de transfusion curative (40). Une telle étude s'avère difficile en réanimation. Rappelons que cette politique ne s'adressait pas à des patients avec une situation clinique peu instable et où la durée de la thrombopénie post chimiothérapie était inférieure à cinq jours.

En réanimation : certains consensus ou avis d'experts ont émis quelques hypothèses :

Cas du choc septique : La version française d'une campagne internationale pour survivre du sepsis, précise ceci : « Administrer des plaquettes lorsqu'elles sont inférieures à  $5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , qu'il y ait saignement ou non. Administrer des plaquettes quand leur concentration est entre  $5 - 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) et qu'il y a un risque significatif de saignement... (Sauf si chirurgie) » (41-43). Cette recommandation de grade E, est le reflet du manque d'étude et de la difficulté à correctement définir le risque de saignement chez un patient de réanimation aux facteurs de risque multiples (44).

Concernant l'administration de protéine C activée, l'analyse des sous-groupes de patients a montré que l'administration de protéine C serait d'autant plus profitable que les patients avaient une probabilité de décès élevée. Si l'efficacité de la protéine C activée était confirmée par les études en cours, alors les patients septiques thrombopéniques seraient en théorie une indication au traitement. Or un chiffre inférieur à  $30 \cdot 10^9 L^{-1}$  est un des critères d'exclusion. Une des approches possibles serait de transfuser en plaquettes afin de maintenir un taux supérieur à  $30 \cdot 10^9 L^{-1}$ .

En cas d'infection fongique, rappelons que la transfusion de plaquettes doit être réalisée le plus à distance possible (au moins 2 heures) de la perfusion d'amphotéricine B.

Cas du patient polytraumatisé ou du choc hémorragique : Plusieurs travaux ont mis en évidence l'intérêt, en termes de survie, de la transfusion plaquettaire dans les hémorragies

massives. Cependant, ils n'ont pu identifier un seuil transfusionnel (45). Plusieurs auteurs préconisent aujourd'hui un recours précoce à la transfusion plaquettaire, car les plaquettes interviennent dans l'hémostase primaire (interaction avec le facteur de Willebrand) mais aussi dans la coagulation grâce à leur membrane activée. La coagulation est un processus nécessitant la présence de toutes les cellules sanguines et surtout des plaquettes. Chez les patients polytraumatisés, il semble exister un intérêt à une transfusion précoce de plasma, mais aussi de plaquettes (46-49). Un ratio de transfusion de CGR/Plasma/Concentré plaquettaire de 1/1/1 pourrait être associé à une amélioration significative de la survie (49). Dans l'hémorragie aiguë, un taux de plaquettes supérieur à  $100 \text{ G. L}^{-1}$  semble être un seuil accepté par tous. Nous sommes bien supérieurs aux recommandations de l'Afssaps de 2003 (14).

Cas de la CIVD : Le cas particulier du traitement de la CIVD a été développé lors du consensus en 2002 (50,51). 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 transfusion plaquettaire 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  $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  et de facteurs de risque hémorragique (intervention chirurgicale, geste invasif, thrombopathie associée) ou d'hémorragie grave.

Cas du patient chirurgical : En l'absence de facteur de gravité, le taux de plaquettes pendant et après l'intervention ou le geste invasif doit être maintenu au-dessus de  $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  (14). Les interventions neurochirurgicales, hépatiques, ophtalmologiques, ou intéressant les gros vaisseaux imposent de maintenir le taux de plaquettes au-dessus de  $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  même en l'absence de facteur aggravant.

### **Les immunoglobulines :**

Elles sont à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique de saignements sévères dues à des thrombopénies auto immunes. Les immunoglobulines dans ce contexte améliorent le rendement transfusionnel et sont efficaces sur le mécanisme de destruction plaquettaire.

Burns et al. ont conduit une étude randomisée concernant le traitement par Ig IV (400 mg/kg/j pendant 3 j) des thrombopénies d'origine septique chez 29 patients avec une thrombopénie  $< 75 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  sans CIVD associée (52). Le pourcentage moyen d'augmentation des plaquettes était plus élevé dans le groupe traité à partir du quatrième jour. Cependant, les caractéristiques cliniques, la randomisation et les transfusions plaquettaires n'étaient pas mentionnées. Il semble donc impossible de généraliser la prescription d'immunoglobulines aux patients septiques thrombopéniques (53,54). Dans les cas du purpura post-transfusionnel ou des thrombopénies médicamenteuses, les immunoglobulines se sont révélées être une thérapeutique efficace (54).

### **Conclusion :**

L'apparition d'une thrombopénie n'est jamais un événement anodin chez le patient de réanimation. Il est toujours important d'essayer de déterminer le ou les mécanisme(s) sous-jacent(s) pour élaborer la meilleure stratégie thérapeutique. Cette prise en charge passe obligatoirement par l'évaluation du risque hémorragique. Les transfusions de plaquettes ont fait l'objet d'une recommandation française en 2003. Celles-ci ne concernent en fait que très peu les patients de réanimation. Il pourrait y être préféré une transfusion prophylactique de plaquettes poolées ABO compatibles plutôt que curative chez tous les malades sévèrement thrombopéniques et présentant des facteurs aggravant le risque hémorragique. Le maintien

d'un seuil de plaquettes circulantes toujours  $> 5 \text{ G. L}^{-1}$  ou  $\geq 10$  à  $50 \text{ G.L}^{-1}$  pour les patients de réanimation avec facteurs de risque hémorragique semble raisonnable.

### **Bibliographie :**

1 Arnold DM, Crowther MA, Cook RJ, et al. Utilization of platelet transfusions in the intensive care unit: indications, transfusion triggers, and platelet count responses. *Transfusion* 2006;46:1286-1291.

2 Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* 2005;20:348-53.

3 Strauss R, Wehler M, Mehler K, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002;30:1765-71.

4 Stephan F, Hollande J, Richard O, et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 1999;115:1363-70.

5 Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000;28:1871-6.

6 Moreau D; Timsit JF, Vesin A, et al. Platelet Count Decline. An Early Prognostic Marker in Critically Ill Patients With Prolonged ICU Stays. *Chest* 2007;131:1735–1741

7 Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung* 2010;39:21–26

8 Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in Critically Ill Patients Part 1: Platelet Disorders *Chest* 2009;136:1622–1630

9 Kruskall M. The perils of platelet transfusions. *N. Engl. J. Med.* 1997;337:1914–1915

10 Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962;266:905–9.

11 Lozano M, Cid J. Consensus and controversies in platelet transfusion: Trigger for indication, and platelet dose. *Transfusion Clinique et Biologique* 2007;14:504–508

12 Chabanel A, Masse M, Bégué S. National French observatory of the quality of blood components for transfusion. *Transfusion Clinique et Biologique* 2008;15:85–90.

13 Andreu G, Vasse J., Tardivel R., et al. Transfusion de plaquettes : produits, indications, dose, seuil, efficacité. *Transfusion Clinique et Biologique* 2009;16:118–133

14 Transfusion, de plaquettes: produits, indication, juin 2003 [http:// www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Recommandations-debonne-pratique](http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Recommandations-debonne-pratique)

- 15 Willaert B, Vo Mai MP, Caldani C. French haemovigilance data on platelet transfusion. *Transfus Med Hemother* 2008;35:118–21.
- 16 Andreu G, Vasse J, Herve F, et al. Introduction en pratique transfusionnelle des concentrés de plaquettes en solution de conservation. Avantages, inconvénients, et intérêt pour les patients. *Transfusion Clinique et Biologique* 2007;14 :100 106
- 17 Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, et al. Peri operative platelet transfusion: recommendations of the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) 2003. *Can J Anaesth* 2005;52:30–7.
- 18 DziK S. How I do it: platelet support for refractory patients. *Transfusion* 2007;47:374-8.
- 19 Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008;142:348–60.
- 20 Aggeler PM, Howard J, Lucia SP. Platelet counts and platelet function. *Blood* 1946;1:472–96.
- 21 Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia: mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol* 1978;7:523–39.
- 22 Bierling P. Transfusion de concentrés plaquettaires. *Transfusion Clinique et Biologique* 2009;16:190–194

- 23 Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic Disorders in Critically Ill Patients  
Am J Respir Crit Care Med 2000;162:347–351
- 24 Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical  
critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. Crit Care Med 2005;33:1565-71
- 25 Gmür J, Burger J, Schanz U, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion  
policy for patients with acute leukaemia. Lancet 1991;338:1223–6.
- 26 Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al. Randomized study of prophylactic platelet  
transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/mL versus  
20,000/mL. J Clin Oncol 1997;15:1143–9.
- 27 Rebullà P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet  
transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997;337:1870–5.
- 28 Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of  
prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant  
recipients: 10,000/mL versus 20,000/mL trigger. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8:569–  
76.
- 29 Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a  
prophylactic platelet transfusion trigger of  $10 \times 10^9$  per L versus  $30 \times 10^9$  per L in allogeneic  
hematopoietic progenitor cell transplant recipients. Transfusion 2005;45:1064–72.

30 Nevo S, Fuller AK, Zahurak ML, et al. Profound thrombocytopenia and survival of hematopoietic stem cell transplant patients without clinically significant bleeding, using prophylactic platelet transfusion triggers of  $10 \times 10^9$  or  $20 \times 10^9$  per L. *Transfusion* 2007;47:1700–9.

31 Kerkhoffs JLH, Eikenboom JCJ, van deWatering LMG, et al. The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion* 2008;48:1959–65.

32 Contreras M. Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. *Transfusion* 1998;38:796–797.

33 Tinmouth A, Tannock IF, Crump M, et al. Low-dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. *Transfusion* 2004;44: 1711-9.

34 Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, et al. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009;113: 1564-73.

35 Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of Prophylactic Platelet Transfusions and Prevention of Hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362:600-13.

36 Rao MP, Boralessa H, Morgan C, et al. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 2002; 57:530-4.

37 Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, et al. Incidence of thrombocytopenia and serious hemorrhage among patients with solid tumors. *Cancer* 1984;53:557–62.

38 Friedman AM, Sengul H, Lehmann H, et al. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A re-evaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2002;16:34–45.

39 Lawrence JB, Yomtovian RA, Dillman C, et al. Reliability of automated platelet counts: comparison with manual method and utility for prediction of clinical bleeding. *Am J Hematol* 1995;48:244–50.

40 Wandt H, Wendelin K, Schaefer-Eckart K, et al. A therapeutic platelet transfusion strategy without routine prophylactic transfusion is feasible and safe and reduces platelet transfusion numbers significantly: preliminary analysis of a randomized study in patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2008;112, 11:112 [ASH abstract No. 286].

41 Martin C, Garnier F, Vallet B. Recommandations pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique. *Survivre au sepsis (Surviving sepsis campaign) Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2005;24:440–443

42 Dellinger RP, Levy MM, Carlet J, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Crit Care Med* 2008; 36:296–327

- 43 Lepape A. Choc septique : des recommandations à la pratique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2007;26:376–380
- 44 Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidencebased review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl.):S542-547.
- 45 Morel N., Morel O., Chimot L., et al. Prise en charge transfusionnelle du choc hémorragique d'origine traumatique à la phase aiguë : quoi de neuf en 2009 ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;28:222–230
- 46 Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007;62:112-119.
- 47 Borgman M, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63:805-813.
- 48 Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008;64:S79–85.
- 49 Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008;248:447-458.

50 Conférence de consensus française en réanimation et médecine d'urgence. Coagulations intravasculaires disséminées en réanimation : définition, classification et traitement.

Réanimation 2002;11:567-574.

51 Blanloeil Y. Prise en charge thérapeutique de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Actualités Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 444-448

52 Burns ER, Lee V, Rubinstein A. Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. J Clin Immunol 1991;11: 363-368.

53 Stéphan F, Cheffi MA, Kaplan C, et al. Autoantibodies against platelet glycoproteins in thrombocytopenic critically ill patients. Am J Med 2000;108:554-560.

54 Stéphan F. Thrombopénies en réanimation Réanimation 2008;17:339-347

## Niveau de preuve scientifique et grades des recommandations

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la bibliographie</b>	<b>N° d'article référencé dans le texte</b>
<p><b>Niveau 1 (NP1)</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance (effectifs suffisants) - Analyse de décision basée sur des études bien menées.</p> <p>Preuve scientifique établie A (<b>Prouvé</b>)</p>	<p>26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 52</p>
<p><b>Niveau 2 (NP2)</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance (effectifs insuffisants) - Études comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohortes.</p> <p>Présomption scientifique B (<b>Probable</b>)</p>	<p>1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, 15, 24, 25, 36, 39, 53</p>
<p><b>Niveau 3 (NP3)</b> Études de cas témoins.</p> <p>Faible niveau de preuve C (<b>Accepté</b>)</p>	
<p><b>Niveau 4 (NP4)</b> Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas</p> <p>Faible niveau de preuve C (<b>Accepté</b>)</p>	<p>6, 7, 30, 37, 38, 40, 46, 47, 48, 49</p>
<p><b>Revue – Mise au point</b></p>	<p>8, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 32, 43, 44, 45, 51, 54</p>
<p><b>Recommandations officielles - AFSsAPS</b></p>	<p>14, 17, 41, 42, 50</p>