

Thrombopénie en réanimation : démarche diagnostique

Frédéric Pène ¹ & Nadine Ajzenberg ²

¹ Service de Réanimation Médicale, Hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris

² Service d'Hématologie et d'Immunologie Biologiques, Hôpital Bichat, AP-HP, Université Paris 7-Denis Diderot, Inserm U698, Paris

Nombre de mots : 3078

La thrombopénie chez les patients de réanimation, présente à l'admission ou développée au cours du séjour est un évènement fréquent dont la valeur pronostique péjorative a été soulignée par de multiples études. La définition de la thrombopénie en réanimation est définie selon les études par un chiffre de plaquettes < 150 G/L ou < 100 G/L. La diminution significative (en général 50%) du taux de plaquettes par rapport à une valeur de référence a une signification identique, et les mécanismes physiopathologiques communs justifient une démarche diagnostique similaire. En dehors de la myélosuppression fréquemment rencontrée en contexte d'onco-hématologie, les mécanismes périphériques sont très largement prépondérants en réanimation. Si la thrombopénie est communément associée à un risque hémorragique accru, il convient de souligner d'emblée que certaines pathologies dans lesquelles la thrombopénie est au premier plan (CIVD, TIH, syndrome des antiphospholipides, PTT) sont responsables de manifestations thrombotiques par occlusion macro- ou microvasculaire. La détermination du mécanisme de la thrombopénie a alors des implications thérapeutiques particulières, notamment la contre-indication de transfusions prophylactiques de concentrés plaquettaires en raison de l'exacerbation potentielle d'un processus thrombotique sous-jacent.

La découverte d'une thrombopénie en réanimation impose donc une démarche diagnostique spécifique. Si la profondeur de la thrombopénie est en elle-même peu spécifique d'une étiologie, le contexte clinique permet souvent d'orienter son diagnostic étiologique (tableau 1). Selon l'orientation médicale ou chirurgicale des unités de réanimation, le sepsis et les pertes sanguines importantes (polytraumatisme, hémorragies per- et post-opératoires) représentent les situations cliniques les plus fréquemment associées à la survenue d'une thrombopénie [1-3]. La démarche diagnostique devant une thrombopénie en réanimation comporte les étapes suivantes et doit nécessairement s'intégrer dans le contexte clinique:

1. Confirmer la réalité de la thrombopénie en excluant les fausses thrombopénies liées à des artéfacts
2. Apprécier le contexte clinique et le type de pathologie associée (tableau 1)
3. Rechercher des manifestations hémorragiques ou thrombotiques
4. Identifier le mécanisme central ou périphérique (tableau 2)

1. Confirmation de la réalité de la thrombopénie

La thrombopénie doit toujours être confirmée. Il est nécessaire d'écartier une fausse thrombopénie par agglutination *in vitro* des plaquettes. Ce phénomène dont l'incidence est peu élevée (environ un prélèvement sur 1000) pourrait être plus fréquent en réanimation [4, 5]. Cette fausse thrombopénie survient essentiellement lorsque le prélèvement est réalisé sur EDTA [6]. Ces fausses thrombopénies sont liées à la présence d'anticorps anti-plaquettes dirigés le plus souvent contre un épitope de la GPIIb/IIIa. Les automates actuels permettent de détecter ces agrégats qui sont en général confirmés par examen du frottis sanguin au microscope optique. En cas de thrombopénie avec présence d'agrégats, il est donc nécessaire de contrôler la numération plaquettaire par un prélèvement sur citrate ou sur sang capillaire et qui permet de donner la valeur réelle du taux de plaquettes. Aucune conséquence physiopathologique n'est associée à ces fausses thrombopénies.

2. Mécanismes de la thrombopénie

2.1. Thrombopénie périphérique : principales étiologies

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La CIVD est l'activation systémique diffuse et non contrôlée de la coagulation avec génération exagérée de thrombine. Elle a pour conséquences d'une part la formation intravasculaire de microthrombi riches en fibrine responsables de manifestations

thrombotiques pouvant à l'extrême aboutir à des tableaux de nécroses cutanées extensives de type purpura fulminans, et d'autre part la consommation de plaquettes et de facteurs de la coagulation susceptibles de favoriser des manifestations hémorragiques. Selon la définition utilisée, la CIVD est présente chez 10 à 60% des patients de réanimation et survient le plus souvent dans un contexte de sepsis, choc hémorragique, traumatisme crânien, cancer ou complications obstétricales [7]. Une conférence de consensus élaborée sous l'égide de la SRLF (2002) a retenu les entités nosologiques de CIVD biologique (absence de manifestations cliniques), de CIVD clinique (manifestations hémorragiques ou ischémiques) et de CIVD compliquée caractérisée par des manifestations engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou associées à une ou plusieurs défaillances d'organe [8]. Les critères diagnostiques biologiques de CIVD retenus par la SRLF sont proches de ceux de l'ISTH (International Society of Hemostasis and Thrombosis) [9] et associent:

- D-dimères supérieurs à 500 µg/L
- Un critère majeur (plaquettes < 50 G/L ou TP <50%)
- Ou deux critères mineurs (plaquettes 50-100 G/L ou fibrinogène <1 g/L ou TP 50-65%).

Techniques de réanimation

L'épuration extra-rénale par hémodialyse intermittente et surtout par hémofiltration continue est communément impliquée dans la survenue d'une thrombopénie par consommation de plaquettes sur le filtre. Cependant, l'incidence et l'intensité de la thrombopénie induite par les techniques d'épuration extra-rénale n'ont pas été formellement évaluées dans la littérature. L'étude de Vinsonneau et coll. visant à comparer l'efficacité des techniques intermittentes et continues d'épuration extra-rénale au cours de l'insuffisance rénale aiguë a rapporté le développement d'une thrombopénie < 50 G/L chez 12% et 18% des

patients respectivement ($p=0.12$), sans différence en terme de saignements [10]. Cependant, la contribution respective de la technique et de la pathologie sous-jacente dans le développement d'une thrombopénie est difficile à préciser dans ce contexte.

L'utilisation de techniques d'assistance cardiaque est souvent responsable d'une destruction mécanique des plaquettes. La chirurgie cardiaque est ainsi associée à une incidence élevée de thrombopénie post-opératoire, notamment liée à la circulation extra-corporelle responsable d'une diminution précoce et parfois prolongée du taux de plaquettes [11]. L'utilisation de ballons de contre-pulsion intra-aortique a également été incriminée dans la consommation de plaquettes, une diminution du taux de plaquettes $>50\%$ ayant été rapportée chez 26% à 58% des patients traités par CPBIA [12-14]. Le cathéter artériel pulmonaire a également été associé à une diminution du taux de plaquettes chez le patient de réanimation [1, 15, 16].

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

La TIH doit être distinguée des autres causes de thrombopénies car elle est souvent associée à des thromboses macrovasculaires artérielles ou veineuses. Il existe d'ailleurs une corrélation entre le risque thrombotique et l'importance de la diminution plaquettaire [17]. L'incidence est généralement < faible ($<1\%$) en réanimation, mais augmente notablement ($>2\%$) en contexte post-opératoire de chirurgie cardiaque. La TIH est plus fréquente avec les héparines non-fractionnées qu'avec les héparines de bas poids moléculaire [18]. La TIH est liée à un mécanisme immuno-allergique dû à la présence d'anticorps anti-complexe PF4 plaquettaire-héparine qui se lient au récepteur $Fc\gamma RIIA$ situé à la surface des plaquettes et les activent. Ces complexes activent également les cellules endothéliales et les monocytes favorisant ainsi l'activation de la coagulation et les thromboses.

La TIH survient classiquement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour de la mise sous héparine. Elle peut survenir plus précocement en cas de traitement par héparine datant de moins de 100 jours. Le diagnostic est évoqué devant une thrombopénie s'aggravant (chute des plaquettes > 30%) chez un patient traité par héparine, ou la survenue d'un épisode thrombotique inexplicable sous héparine. Le diagnostic différentiel le plus souvent évoqué est la CIVD mais elle peut également être associée à la TIH dans 15 à 20% des cas. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'anticorps anti-PF4 par méthode ELISA, dont le seuil de positivité varie en fonction du contexte clinique. Par exemple il existe fréquemment des anticorps anti-PF4 non pathogènes dans un contexte de post-CEC. Lorsque le taux d'anticorps anti-PF4 ne permet pas de conclure, des tests fonctionnels d'agrégation plaquettaire et le test de relargage de sérotonine plaquettaire induite par l'héparine peuvent confirmer le diagnostic. Dans un contexte d'assistance circulatoire, le diagnostic étiologique de la thrombopénie est souvent complexe et la survenue d'une TIH est à évoquer.

Anti-GPIIb/IIIa

Trois médicaments de cette classe thérapeutique sont utilisés dans les dilatations coronaires à haut risque ou dans les syndromes coronariens aigus et ont été fréquemment associés à la survenue de thrombopénie: 1/ l'*abciximab* : *ReoPro*® fragment Fab d'un anticorps monoclonal chimérique de souris humanisé a été le premier médicament de cette classe ; 2/ le *tirofiban*, *Aggrastat*®:inhibiteur non peptidique de la séquence RGD dérivé des tyrosines ; 3/ l'*eptifibatide* : *Integrelin*®, peptide cyclique synthétique extrait de venin de serpent (*Sistrurus m. Barbouri*), correspondant à une désintégrine comportant la séquence KGD.

Le risque de thrombopénie dépend du médicament utilisé. L'incidence est particulièrement élevée avec l'*abciximab* (2.4 à 4.7% de thrombopénie < 100 G/L et

approximativement 0.3% de thrombopénie sévère < 20 G/L) [19, 20]. Cependant, un tiers des thrombopénies observées sous abciximab semblent être liées à une thrombopénie par agrégation plaquettaire *in vitro* [21]. Le risque de thrombopénie est moindre avec l'éptifibatide et le tirofibrin [19, 22, 23]. La chute des plaquettes est rapide et survient 2 à 4 heures après le début de l'administration. Elle nécessite l'arrêt immédiat de l'abciximab et éventuellement la transfusion de plaquettes. La normalisation du taux plaquettaire se fait en un à deux jours, au maximum en 12 jours, temps d'élimination de l'abciximab. Les mécanismes évoqués de la thrombopénie à l'abciximab impliquent des anticorps qui reconnaissent des néo-antigènes (complexes formés par la liaison de l'abciximab à la GPIIb/IIIa) ou des anticorps naturels reconnaissant des épitopes d'IgG de souris associés aux Fab chimériques d'abciximab. Les complexes immuns ainsi liés aux plaquettes seraient rapidement éliminés et responsables de la thrombopénie.

Microangiopathies thrombotiques (PTT / SHU)

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) représentent une entité avant tout anatomopathologique définie par des thromboses des petites artères. Si certaines pathologies partagent des manifestations cliniques et biologiques similaires (HTA maligne, crise rénale sclérodermique, HELLP syndrome et éclampsie), il est usuel de restreindre le terme de MAT au purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et au syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le PTT/SHU peut être associé à diverses conditions : grossesse, maladies auto-immunes, greffe de moelle, médicaments, chimiothérapies, infections (entérobactéries entérotoxigènes, VIH). Il est fondamental de faire le diagnostic de PTT/SHU le plus précocement possible, d'une part car l'apport de plasma exogène, réalisé au mieux par échanges plasmatiques, a transformé le pronostic de la maladie [24, 25], et d'autre part car les transfusions de plaquettes sont contre-indiquées dans cette pathologie en raison du risque

d'aggravation neurologique ou de mort subite [26]. Les MAT de type PTT/SHU sont caractérisées par une classique pentade diagnostique (anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes, thrombopénie, manifestations neurologiques, insuffisance rénale et fièvre) qui n'est cependant présente que dans 40% des cas. En l'absence de diagnostic alternatif, une bicytopénie isolée associant une anémie hémolytique mécanique (schizocytes) et une thrombopénie est suffisante pour porter un diagnostic de présomption [27]. La profondeur de la thrombopénie est variable et représente un facteur pronostique au cours du PTT/SHU [25, 28]. Le bilan d'hémostase est en règle normal traduisant l'absence de coagulopathie de consommation, les LDH sont élevées et reflètent l'ischémie tissulaire plus que l'hémolyse [29]. La distinction entre PTT et SHU est à l'heure actuelle essentiellement clinique. Au cours du PTT, les anomalies neurologiques sont au premier plan, associées ou non à une insuffisance rénale. Le SHU se présente sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë. Au-delà de cette distinction clinique, le PTT et le SHU se distinguent par des mécanismes physiopathologiques différents. Au cours du PTT a été mis en évidence un déficit congénital ou acquis de la protéase ADAMTS13 responsable du clivage physiologique du facteur Willebrand, alors que la physiopathologie du SHU semble plutôt liée à une atteinte endothéliale [30, 31]. Cependant, la mesure de l'activité ADAMTS13 et la recherche d'un auto-anticorps inhibiteur demeurent du domaine de la recherche et ne sont pas disponibles en urgence comme tests diagnostiques.

Syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAPL)

Le SCAPL est une pathologie rare caractérisée par la survenue presque simultanée de thromboses de la microcirculation de localisations multiples conduisant à une défaillance multiviscérale (insuffisance rénale, détresse respiratoire aiguë, atteinte cérébrale et défaillance cardiaque) pouvant mettre en jeu le pronostic vital [32, 33]. Une thrombopénie (<100 G/l) de

mécanisme variable (en rapport avec une activation de la coagulation et/ou d'origine auto-immune) est observée chez près de la moitié des patients et peut être associée à une anémie hémolytique et à une CIVD. Le diagnostic repose sur l'association des 4 critères suivants [34]:

- 1) Mise en évidence de l'atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus
- 2) Survenue simultanée des différentes atteintes en moins d'une semaine
- 3) Confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou un tissu
- 4) Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (anticoagulant de type lupique responsable d'un allongement du TCA, anticorps anti-cardiolipine ou anti- β 2-glycoprotéine I).

Purpura thrombopénique auto-immun

Le PTAI représente la plus fréquente des cytopénies auto-immunes et est lié à la présence d'anticorps antiplaquettaires, le plus souvent de spécificité anti-GPIIb/IIIa. Le PTAI est une maladie bénigne dans sa présentation, très rarement responsable de complications nécessitant une prise en charge en réanimation. En effet, si la thrombopénie du PTAI est souvent profonde, le risque d'hémorragies majeures est extrêmement faible. Le PTAI peut être associé à des pathologies variées, auto-immunes et infectieuses (VHC, VIH), ou être induit par des médicaments.

Purpura post-transfusionnel

Le purpura post-transfusionnel représente une cause rare de thrombopénie allo-immune en réanimation mais qu'il faut savoir évoquer en contexte post-transfusionnel. Cette complication est caractérisée par l'apparition 5 à 10 jours après transfusion de produits

sanguins labiles, typiquement chez une femme multipare, d'une thrombopénie profonde (< 20 G/L) et d'un purpura cutanéomuqueux, et peut être associé à un syndrome hémorragique sévère. Le mécanisme de destruction des plaquettes, qu'elles soient transfusées ou autologues est mal connu. Le diagnostic repose sur la recherche d'allo-anticorps anti-HPA chez le receveur.

2.2. Thrombopénie de dilution

Le traitement des patients présentant des pertes sanguines massives liées à traumatisme ou à la chirurgie a deux objectifs principaux : la restauration du volume sanguin en prévention du choc hémorragique et l'arrêt du saignement [35]. La réanimation initiale fait essentiellement appel aux solutés de remplissage (cristalloïdes et colloïdes) et aux concentrés de globules rouges qui contiennent une quantité négligeable de plaquettes. En conséquence, la transfusion et le remplissage massifs associés à la persistance de l'hémorragie peuvent s'accompagner d'une coagulopathie de consommation et d'une dilution des plaquettes. S'il est difficile de modéliser l'évolution des paramètres de coagulation et en particulier du chiffre de plaquettes en fonction du volume transfusé [36], la plupart des recommandations s'accordent sur une définition des pertes sanguines massives d'une masse sanguine en 24h, de la moitié d'une masse sanguine en 3h, ou d'un débit de saignement de plus de $150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, ou encore sur une définition basée sur le volume de transfusions (4 culots globulaires en 1h ou 10 culots globulaires en 24h) [37].

2.3. Thrombopénie centrale

La thrombopénie liée à l'insuffisance médullaire production de plaquettes est fréquente chez les patients d'onco-hématologie, soit directement liée à la maladie sous-jacente

(hémopathies malignes, métastases médullaires, aplasies médullaires), soit consécutives aux traitements myélotoxiques (chimiothérapie, radiothérapie, immunosuppresseurs) imposés par la maladie. Le diagnostic est le plus souvent facilement évoqué par l'anamnèse, rendant inutile la réalisation d'un myélogramme pour confirmer le mécanisme central de la thrombopénie. En dehors de cette situation caricaturale, l'association d'une thrombopénie à d'autres cytopénies peut orienter vers un mécanisme central toxique, carenciel, par dysmyélopoïèse ou encore par infiltration néoplasique méconnue. Par exemple, l'association d'une thrombopénie à une anémie macrocytaire arégénérative voire à une neutropénie fera en premier lieu évoquer une toxicité alcoolique ou une anémie mégalo-blastique par carence nutritionnelle (folates ou vitamine B12). Certains médicaments sont connus pour avoir une myélotoxicité particulière. Ainsi le linézolide est fréquemment associé à une thrombopénie et une anémie, en particulier dans le contexte d'insuffisance rénale [38]. Certaines infections virales ont un tropisme médullaire particulier et s'accompagnent fréquemment de cytopénies (virus du groupe herpès, VIH, parvovirus B19, dengue). En contexte d'insuffisance hépatocellulaire, la diminution de la production hépatique de thrombopoïétine (Tpo) peut être responsable d'une diminution de la thrombopoïèse.

Afin de distinguer ces différentes étiologies, ou bien en l'absence d'orientation diagnostique de la thrombopénie, situation finalement rare en réanimation, la réalisation d'un myélogramme en urgence est utile si le taux de plaquettes est inférieur à 80G/L, et pourra parfois être utilement complétée par une biopsie ostéo-médullaire (infiltration néoplasique, aplasie médullaire acquise, fibrose médullaire). Le myélogramme pourra donc ainsi fournir plusieurs renseignements :

- richesse en mégacaryocytes : d'interprétation semi-quantitative, cette appréciation est largement perfectible. En pratique seule l'absence ou la diminution franche des mégacaryocytes seront en faveur d'un mécanisme central.

- Anomalie qualitative de la maturation des mégacaryocytes (dysmégacaryopoïèse)
- Quantification et aspect des précurseurs granuleux et érythroblastiques (ex. anémie mégaloblastique)
- Infiltration médullaire anormale
- Hémophagocytose
- Nécrose médullaire [39]

Syndrome d'activation macrophagique ou hémophagocytose réactionnelle ?

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) représente une pathologie rare mais qu'il est important de savoir évoquer en raison d'implications thérapeutiques spécifiques. On distingue d'une part les SAM primaires qui représentent des maladies héréditaires du système immunitaire et qui touchent essentiellement les nouveaux-nés et les nourrissons, et d'autre part les SAM secondaires qui surviennent chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte, souvent associés à des pathologies malignes, des infections et des maladies de système. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques. En résumé, le diagnostic de SAM repose sur l'association d'une fièvre, d'une bicytopénie qui inclut le plus souvent une thrombopénie < 100 G/L, d'une hyperferritinémie et la présence d'images d'hémophagocytose dans le système réticulo-endothélial (moelle osseuse, foie, ganglions lymphatiques, rate). S'ajoutent fréquemment à ces anomalies biologiques une hypofibrinogénémie et une hypertriglycémie par inhibition de la lipoprotéine lipase.

Si la constatation d'images isolées d'hémophagocytose n'apparaît donc pas suffisante pour porter le diagnostic de SAM, un mécanisme hémophagocytaire pourrait néanmoins contribuer au développement d'une thrombopénie au cours du sepsis [40]. Ainsi, François et coll. ont ainsi rapporté une prévalence élevée d'hémophagocytose médullaire de 64%) dans une cohorte de 50 patients septiques avec une thrombopénie < 100 G/L de cause inexpliquée

[41]. D'une manière générale, des images d'hémophagocytose médullaire sont fréquemment observées chez les patients septiques les plus graves [42], mais la relation de causalité éventuelle avec la survenue d'une thrombopénie demeure hypothétique. En l'absence de conséquence thérapeutique spécifique, la recherche systématique d'une hémophagocytose médullaire apparaît inutile en pratique clinique.

3. Exploration d'une thrombopénie sans orientation diagnostique

Finalement, l'absence d'orientation diagnostique devant une thrombopénie est plutôt rare en réanimation celle-ci étant par définition associée à une ou plusieurs défaillances d'organes ou à un contexte particulier. L'association avec des anomalies de la coagulation fait évoquer un mécanisme périphérique de type CIVD (diminution du TP, augmentation du TCA, hypofibrinogénémie). L'existence d'anomalies associées de l'hémogramme (cytopénies, hyperleucocytose, cellules circulantes anormales) doit être vérifiée. Ainsi l'association d'une anémie hémolytique régénérative et d'une thrombopénie peut faire évoquer un mécanisme périphérique immunologique (syndrome d'Evans avec test de Coombs direct positif) ou mécanique (MAT avec présence de schizocytes). En réanimation, la prépondérance des mécanismes périphériques de thrombopénie rend inutile la réalisation d'un myélogramme dans la grande majorité des cas. Plus rarement, la pathologie chronique sous-jacente ou l'épisode aigu ne permettent pas d'expliquer la thrombopénie de manière évidente, justifiant ainsi des examens complémentaires spécifiques dont une exploration médullaire.

Tableau 1 : Mécanismes de la thrombopénie selon le contexte clinique

Tableau clinique	Mécanismes impliqués
Sepsis	CIVD, hémophagocytose, anticorps anti-plaquettes
Syndrome coronarien aigu / angioplastie coronaire	anti GPIIb/IIIa, TIH, PTT (clopidogrel), CPBIA
Chirurgie cardiaque	CEC, TIH, dilution
Cirrhose	Hypersplénisme, toxicité directe de l'alcool sur les mégacaryocytes, carences nutritionnelles (folates), défaut de production de Tpo
Insuffisance rénale aiguë	MAT (SHU, crise rénale sclérodermique, HTA maligne)
Polytraumatisme, hémorragie massive, post-chirurgical	Transfusion massive, dilution, consommation
Anomalies neurologiques	MAT (PTT, HTA maligne)

Tableau 2 : Mécanismes et étiologies de la thrombopénie en réanimation

Mécanismes	Etiologies
Fausse thrombopénie	Agglutination in vitro en présence d'EDTA Anticoagulation insuffisante des prélèvements sanguins
Anomalie de répartition	hypersplénisme (splénomégalie)
Dilution	Pertes sanguines importantes et transfusions ou remplissage massifs
Etiologies centrales	Iatrogènes (chimiothérapie / radiothérapie, immunosuppresseurs, linezolide) Toxiques (éthanol) Anomalies congénitales ou acquises de l'hématopoïèse (aplasies médullaires, hémopathies malignes, métastases médullaires) Carences nutritionnelles (folates, vitamine B12) Diminution de production de thrombopoïétine (insuffisance hépatocellulaire) Hémophagocytose (syndrome d'activation macrophagique) Infections virales (CMV, EBV, VZV, parvovirus B19, HIV, dengue)
Etiologies périphériques	
Mécanismes immunologiques	TIH médicaments Destruction allo-immune (purpura post-transfusionnel, transplantation d'organes, anti GPIIb/IIIa) PTAI (idiopathique, médicamenteux, post-infectieux, VIH)
Mécanismes non-immunologiques	CIVD Techniques de réanimation (circulation extra-corporelle, hémofiltration continue, CPBIA) Cirrhose
Mécanismes mixtes	MAT (PTT / SHU / HTA maligne / crise rénale sclérodermique) Syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides

Références

1. Shalansky SJ, Verma AK, Levine M, Spinelli JJ, Dodek PM, (2002) Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: a prospective analysis. *Pharmacotherapy* 22: 803-813
2. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H, (2000) Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 28: 1871-1876
3. Cawley MJ, Wittbrodt ET, Boyce EG, Skaar DJ, (1999) Potential risk factors associated with thrombocytopenia in a surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 19: 108-113
4. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A, (1991) EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol* 36: 195-201
5. Mori M, Kudo H, Yoshitake S, Ito K, Shinguu C, Noguchi T, (2000) Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis. *Intensive Care Med* 26: 218-220
6. Bizzaro N, (1995) EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol* 50: 103-109
7. Lerolle N, Borgel D, Diehl JL, (2008) Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation* 17: 348-354
8. Bollaert PE, Aube H, Bedos JP, Cariou A, du Cheyron D, Gannier M, Guillebois B, Hilbert G, Lecompte T, Legras A, Lutin A, (2002) Coagulations intra-vasculaires disséminées (CIVD) en réanimation: définition, classification et traitement. *Réanimation* 11: 567-574
9. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86: 1327-1330
10. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF, (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368: 379-385
11. Martin JF, Daniel TD, Trowbridge EA, (1987) Acute and chronic changes in platelet volume and count after cardiopulmonary bypass induced thrombocytopenia in man. *Thromb Haemost* 57: 55-58
12. Vonderheide RH, Thadhani R, Kuter DJ, (1998) Association of thrombocytopenia with the use of intra-aortic balloon pumps. *Am J Med* 105: 27-32
13. Bream-Rouwenhorst HR, Hobbs RA, Horwitz PA, (2008) Thrombocytopenia in patients treated with heparin, combination antiplatelet therapy, and intra-aortic balloon pump counterpulsation. *J Interv Cardiol* 21: 350-356
14. Roy SK, Howard EW, Panza JA, Cooper HA, (2010) Clinical implications of thrombocytopenia among patients undergoing intra-aortic balloon pump counterpulsation in the coronary care unit. *Clin Cardiol* 33: 30-35
15. Vicente Rull JR, Loza Aguirre J, de la Puerta E, Moreno Millan E, Penas Maldonado L, Perez Clausell C, (1984) Thrombocytopenia induced by pulmonary artery flotation catheters. A prospective study. *Intensive Care Med* 10: 29-31
16. Bonfiglio MF, Traeger SM, Kier KL, Martin BR, Hulisz DT, Verbeck SR, (1995) Thrombocytopenia in intensive care patients: a comprehensive analysis of risk factors in 314 patients. *Ann Pharmacother* 29: 835-842
17. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A, (2007) Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 35: 1165-1176
18. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG, (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332: 1330-1335
19. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L, (2001) Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 344: 1888-1894
20. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P, (2001) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 344: 1895-1903
21. Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ, Cabot CF, Mascelli MA, Harrington RA, Simoons ML, Califf RM, (2000) Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol* 36: 75-83

22. (1997) Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 96: 1445-1453
23. (1998) Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 339: 436-443
24. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA, (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325: 393-397
25. Lara PN, Jr., Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T, (1999) Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 107: 573-579
26. Coppo P, (2008) Pourquoi les transfusions plaquettaires sont-elles contre-indiquées chez les patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopenique? *Réanimation* 17: 412-417
27. Chang JC, (2004) The understanding of thrombotic thrombocytopenic purpura: Dyadic, triadic, pentadic, and other manifestations. *J Clin Apher* 19: 2-4
28. Rose M, Eldor A, (1987) High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med* 83: 437-444
29. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N, (1998) Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 13: 16-19
30. Tsai HM, Lian EC, (1998) Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339: 1585-1594
31. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammler B, (1998) von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 339: 1578-1584
32. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Piette JC, Shoenfeld Y, Asherson RA, (2005) Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 64: 1205-1209
33. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gomez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, Shoenfeld Y, Ingelmo M, Espinosa G, (2009) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 32: 240-245
34. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y, (2003) Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 12: 530-534
35. Spahn DR, Rossaint R, (2005) Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 95: 130-139
36. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL, (1971) Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 174: 794-801
37. Schols SE, Heemskerk JW, van Pampus EC, (2010) Correction of coagulation in dilutional coagulopathy: use of kinetic and capacitive coagulation assays to improve hemostasis. *Transfus Med Rev* 24: 44-52
38. Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, Hsueh PR, (2006) High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis* 42: 66-72
39. Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ, (2000) Bone marrow necrosis. *Cancer* 88: 1769-1780
40. Stephan F, Thioliere B, Verdy E, Tulliez M, (1997) Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 25: 1159-1164
41. Francois B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H, (1997) Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 103: 114-120
42. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG, (2004) Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 32: 1316-1321