

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE EN MEDECINE D'URGENCE

Dr D.LASNE, laboratoire d'hématologie, hôpital Necker, 01-44-49-49-54, dom.lasne@nck.ap-hop-paris.fr
Pour tous renseignements complémentaires concernant l'hémophilie, contacter le Dr C.ROTSCHILD, centre
de traitement de l'hémophilie, hôpital necker 01-44-49-40-00 bip 672

LES SYNDROMES HEMORRAGIQUES/ L'HEMOPHILIE

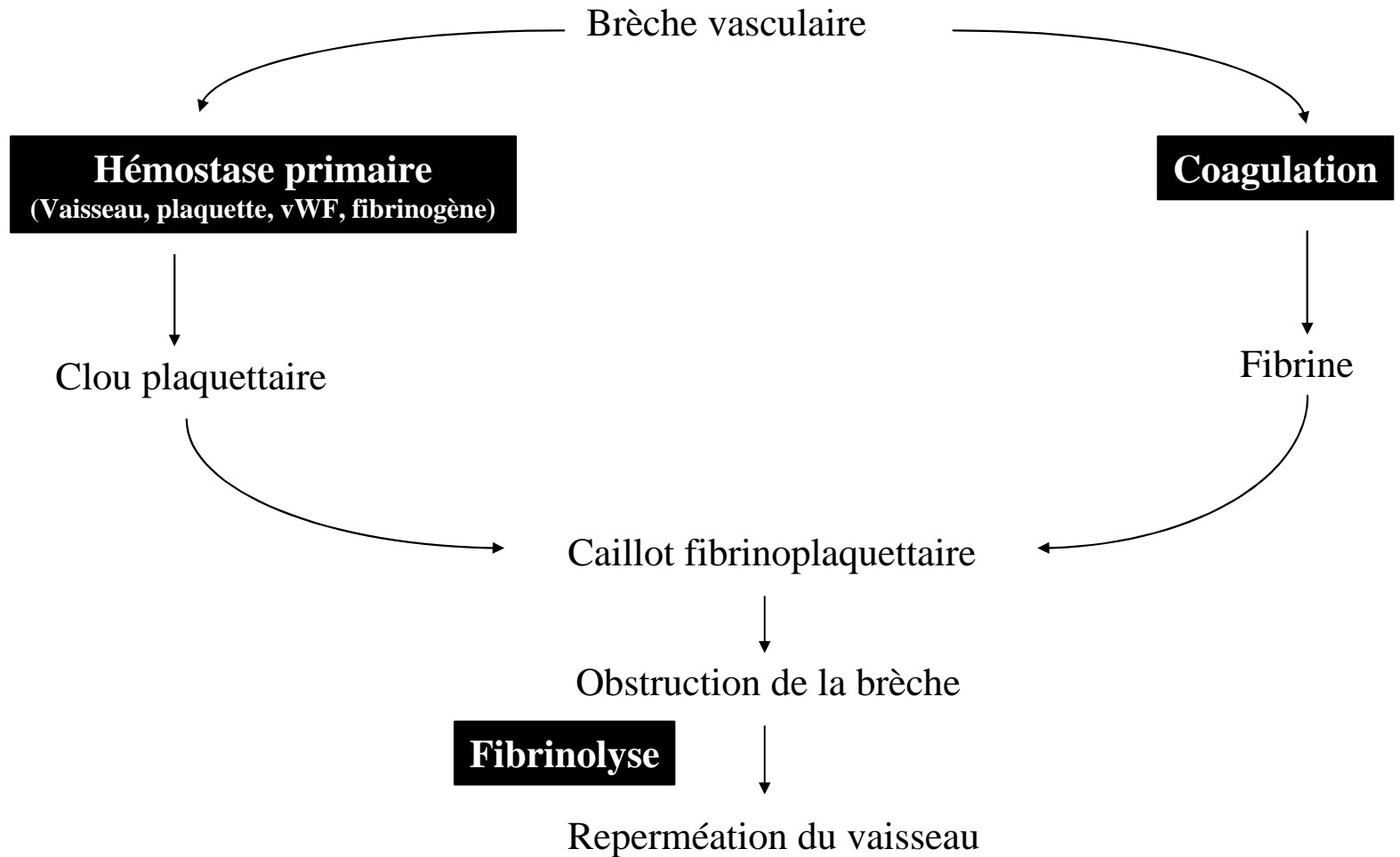
CIVD

LES THROMBOSES

LES ACCIDENTS DES ANTITHROMBOTIQUES

LES TRANSFUSIONS MASSIVES

RAPPELS



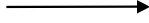
LES SYNDROMES HEMORRAGIQUES

ETIOLOGIES :

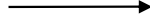
locales (traumatisme, organiques)

anomalies de l'hémostase constitutionnelles ou acquises

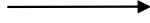
EXAMEN CLINIQUE ET INTERROGATOIRE



ORIENTATION DIAGNOSTIQUE



EX BIOLOGIQUES DE PREMIERE INTENTION



EX COMPLEMENTAIRES

EXPRESSION CLINIQUE

Hémostase primaire

Saignements cutanés (purpura, pétéchies, ecchymoses)
Saignements muqueux (épistaxis, gingivorragie...)

Le + souvent spontanés

Coagulation

Hématome, hémarthrose, hématurie

Après traumatisme

Fibrinolyse

**Hémorragies différées de 24 à 48 heures après
traumatisme ou chirurgie**

INTERROGATOIRE

ATCD personnels ou familiaux

Pathologies associées

Traitement en cours

EXAMENS DE PREMIERE INTENTION

Numération plaquettaire et hémogramme avec formule sanguine

Sang prélevé sur EDTA

Diminution de l'Hb et Ht souvent retardée lors d'hémorragies graves

Recherche d'une thrombopénie (plq < 150 G/L)

Exclusion des fausses thrombopénies par examen du frottis sanguin

Démarche diagnostique fonction du reste de l'hémogramme

THROMBOPENIE
(plaquettes < 150 G/L sur tube EDTA)

Rechercher des agglutinats plaquettaires sur lame

Présence d'agglutinats
thrombopénie artéfactuelle
numération sur citrate ou au bout du doigt

Absence d'agglutinats

Hémogramme
normal

Hémogramme
anormal

Contexte clinique évocateur

- maladie autoimmune (LED)
- hypersplénisme : rechercher la cause
- cirrhose
- consommation plaquettaire (syndrome infectieux, lésion tissulaire, affection maligne, complication obstétricale)

URGENCE

- médicamenteuse : lister les médicaments pris depuis moins de 8 jours. Arrêter les médicaments suspects.

SURVEILLER

Pas de contexte
clinique évocateur

MYELOGRAMME

Recommandations concernant les transfusions plaquettaires (AFSSAPS, Juin 2003)

But : prévenir ou contrôler un syndrome hémorragique lié à un déficit de production de plaquettes

Surveillance clinique et biologique:

régression du syndrome hémorragique en cas de TF curative ou non-apparition de signes hémorragiques en cas de TF prophylactiques

si intolérance (fièvre, frissons, urticaire...) : ± antiH2, stéroïdes, déplasmatisation, Tf de produits frais et/ou lavés

$$\text{RTP} = [\text{NP après Tf}^* - \text{NP avant Tf}] \times \text{poids (kg)} \times 0.075 / \text{nombre de plaq transfusées}$$

(x10¹¹)

* mesurée 15 min à 1 heure après la Tf

Dose théorique à transfuser : 0.5 x 10¹¹ plaquettes / 7 à 10 kg de poids

Seuils :

avant gestes invasifs: ils peuvent être réalisés avec des NP \geq 50 G/L. L'abaissement de ce seuil dans certaines indications semble possible (ex PL chez l'enfant)

en préopératoire : 50 à 100 G/L

Au cours des thrombopénies périphériques :

CIVD : si manifestations hémorragiques au er plan et profondes

PTAI : Tf plaquettaires seules inefficaces (+ Ig polyvalentes et corticothérapie)

Thrombopénie médicamenteuse : Tf plq rarement utiles sauf si sujet très fragilisé et manifestations hémorragiques sévères (cas particulier des antiGPIIbIIIa Tf systématique si $<$ 10G/L)

Seuils :

Transfusion de plaquettes et/ou PFC en cas de transfusion massive

Tableau VI : Propositions pour aider à la décision thérapeutique.

		Présence d'un saignement « clinique »	
		Oui	Non
Présence d'anomalies biologiques*	Oui	Transfusion de CP et de PFC selon les résultats biologiques (en privilégiant dans l'ordre l'apport de CP)**	Transfusion en fonction des risques propres liés à l'intervention (exemple, neurochirurgie et NP < 100 G.L ⁻¹)
	Non	Rechercher une autre cause qu'une anomalie de l'hémostase Evaluer l'importance des apports transfusionnels et éventuellement apporter CP et PFC si au-delà d'une masse sanguine (en privilégiant dans l'ordre l'apport de CP)** Contrôler les tests biologiques	Pas d'indication à transfuser
	Inconnue	Transfusion en fonction de la probabilité du type de désordre de l'hémostase	Pas d'indication à transfuser Renouveler la biologie

* plaquettes < 50 G.L⁻¹, fibrinogène < 0,5 à 0,8 g.L⁻¹, TQ et/ou TCA < 1,5 à 1,8 fois le témoin.

** la transfusion de CP pourrait précéder l'apport de plasma, mais même si cette recommandation fait l'objet de plusieurs consensus professionnels, elle ne repose sur aucune étude randomisée.

Tests de coagulation

Prélèvement sur citrate de sodium

Importance de la qualité du prélèvement

Les principaux tests - Ex. différé possible sur plasma congelé

- Le temps de Quick (TQ ou TP) :
70 à 100 %
II, V, VII, X et fibrinogène
- Le temps de céphaline + activateur
Normale variable en fonction du réactif
II, V, VIII, IX, X, XI, (XII) et fibrinogène
- Le temps de thrombine
Normale > T + 5 sec
Explore la fibrinoformation
- Taux de fibrinogène
Normale : 1,5 à 3,5 g/L

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Temps de saignement

Dépistage des thrombopathies et différentes formes de maladie de Willebrand (anomalie de coagulation associées)

Technique “standardisée” 3 points ou incision (N : 5 ou 10 min)

Interprétation en fonction de la numération plaquettaire et de l'hématocrite

Fiabilité régulièrement remise en cause

Mauvaise valeur prédictive du risque hémorragique per et post opératoire

Mauvaise sensibilité à la prise d'aspirine et à la maladie de Willebrand

PFA

Temps d'occlusion plaquettaire mesuré in vitro

Plus sensible que le TS pour dépistage vWD et prise d'aspirine

Meilleure standardisation

En cours d'évaluation

Facteurs de la coagulation

- Allongement du TQ et du TCA(sans traitement)

Dosage du II, V, VII (et X) et fibrinogène

- Allongement isolé du TQ

Rare. Déficit en VII, anti-VII, début AVK

- Allongement isolé du TCA

Épreuve de correction : TCA (M+T)

TCA du mélange normalisé

Dosage du VIII, IX, XI, (XII)

TCA du mélange non normalisé

Anticoagulant circulant de type lupique

Anticorps anti-facteur (rare)

- Allongement du temps de thrombine

Hypo ou dysfibrinogénémie

Présence de Ddimères

Hypoalbuminémie

	Facteurs II, VII+X	Facteur V	Numération plaquettaire	Fibrinogène	Temps de thrombine
Insuffisance hépatocellulaire	↓	↓	↓	N ou ↓	N
Carence en vitamine K ou surdosage AVK	↓	N	N	N	N
Coagulopathie de consommation	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑

(A compléter par DDimères, complexes solubles, TLE)

Mee d'une hyperfibrinolyse

Dosage du fibrinogène

Dosage semi-quantitatif des PDF, DDimères (latex)

Temps de lyse des euglobulines

Cas particulier de l'hémophilie

Maladie articulaire et musculaire

Signes cliniques

Surtout hématomes, hémarthroses

Aussi :
hémorragies viscérales
hémorragies intracrâniennes
hémorragies cutanéomuqueuses
hématomes sous-cutanés

2 types

A (déficit en VIII) : 85 %

B (déficit en IX) : 15 %

3 formes

Sévère : < 2%

Modérée : 2 à 5 %

Atténuée : > 6 %

Inhibiteurs

Hémophilie A = 12 - 30 %

Hémophilie B = 2 - 5 %

PRISE EN CHARGE EN URGENCE

Hémophilie connue

Croire l'hémophile, consulter son carnet (type, inhibiteurs, produit utilisé...)

Pas d'IM

Pas d'aspirine

Pas de prise de température rectale

NE PAS FAIRE ATTENDRE un patient qui est ou se dit hémophile

Hémophilie inconnue

Y penser chez le jeune enfant devant hémarthrose, hématome, ecchymose, hémorragie du cordon, hémorragie cérébrale chez Nné.

Interrogatoire sur ATCD familiaux

Bilan d'hémostase. Si anomalie, contacter médecin spécialiste

Syndrome hémorragique

Prévenir le CTH

Prélever : NFS, Hémostase (centre spécialisé pour titrage inhibiteur), groupe RAI

Traitement local : - immobilisation
 - compression
 - glace

+ antifibrinolytique : 20 mg/kg per os ou IV

Perfuser :

Avec si possible le produit habituel

Si hémorragie grave

Avant geste invasif (ponction artérielle, lombaire)

Avant plâtre (plâtre circulaire fendu)

Doses :

1 U/kg augmente le taux de VIII de 2 %

1 U/kg augmente le taux de IX de 1%

Accident mineur	VIII = 20 à 30 U/kg	(↗ 40 à 60%)
	IX = 30 à 40 U/kg	(↗ 30 à 40%)
Accident grave	VIII = 40 à 50 U/kg	(↗ 80 à 100%)
	IX = 60 à 70 U/kg	(↗ 60 à 70%)

Répétition doses

VIII = 8, 12, 24 h

IX = 12, 24 h

Ne pas forcément perfuser si :

Epistaxis

Hématome superficiel

Plaie cutanée

Hémophiles avec inhibiteurs (15 à 20% chez l'hémophile A) :

Feiba

Novoseven

Les autres déficits héréditaires à risque hémorragique

Après avis spécialisé

PFC ou

Déficit en II ou X : Kaskadil®

Déficit en VII : Facteur VII-LFB® ou *Novoseven*®

Déficit en XI : Hemoleven® et/ou PFC

Hypo ou afibrinogénémie : Clottagen®

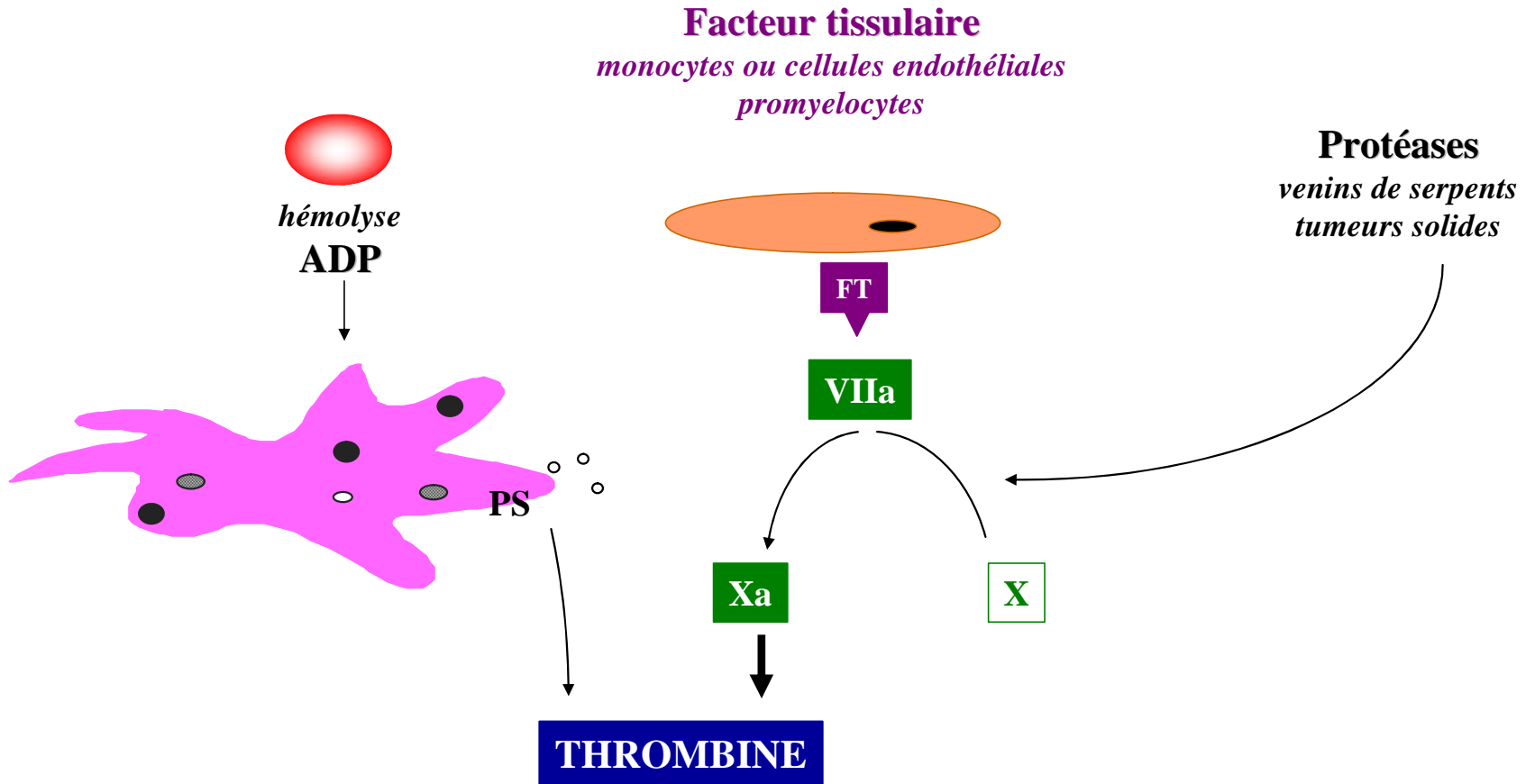
Maladie de Willebrand : Type 1 : Minirin®, Octim®, Innobranduo®
 Type 2 : Facteur Willebrand-LFB® ou Innobranduo®
 Type 3 : Innobranduo®

Thrombopathies : transfusions plaquettaires

CIVD**Association à des degrés variables**

1. Activation anormale de la coagulation
2. Dommages tissulaires
3. Déplétion des facteurs hémostatiques
4. Fibrinolyse secondaire

1-Mécanismes déclenchants de la CIVD



2-Mécanismes de développement de la CIVD

Atteinte endothéliale

Limite le potentiel
anticoagulant
et profibrinolytique



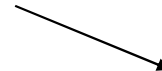
THROMBOSES

Consommation et trouble de la synthèse hépatique

Effondrement de l'activité
des inhibiteurs physiologiques



Consommation majeure
et synthèse hépatique
effondrée

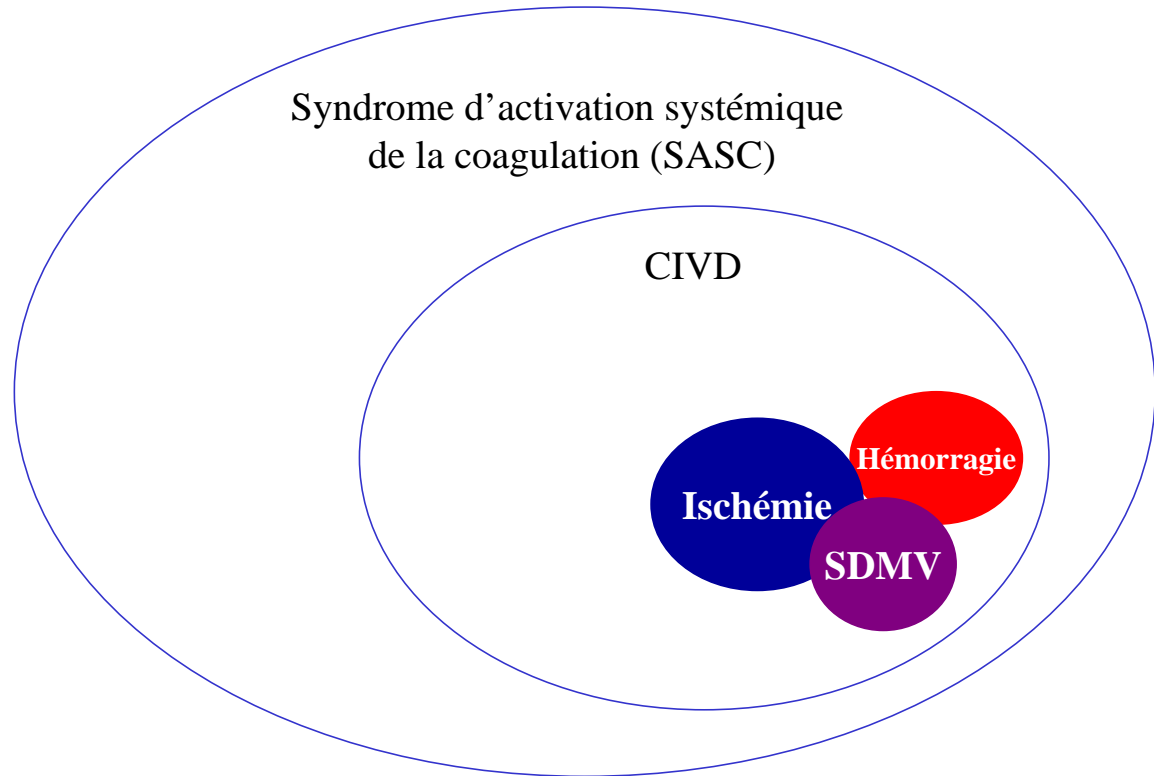


HEMORRAGIES

Fibrinolyse prédominante



MANIFESTATIONS CLINIQUES



LES PRINCIPALES ETIOLOGIES DES COAGULOPATHIES DE CONSOMMATION

Causes obstétricales

Embolies amniotiques
Rupture utérine
Rétention de fœtus mort
Infections, avortements septiques
Hématome rétroplacentaire

Causes chirurgicales

Chirurgie portocave
Circulation extracorporelle
...toute chirurgie lourde

Cancers

prostate, pancréas, adénocarcinomes.....

Hémolyses

erreurs de transfusion +++

Septicémies

Bactéries gram négatif +++

Leucémies

Leucémies à promyelocytes

Morsures de serpents

....

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Première intention

Thrombopénie

Hypofibrinogénémié

Allongement du temps de Quick, baisse du FV

Allongement du temps de céphaline+activateur

Augmentation des D-dimères (PDF)



EXCLUSION DU DIAGNOSTIC SI CES EXAMENS SONT NORMAUX

Examens complémentaires

Présence de complexes solubles

Raccourcissement modéré du temps de lyse des eugglobulines

*augmentation des F1+2, des TAT, des FPA
Baisse de l'antithrombine et de la protéine C*

Diagnostic différentiel

Plaquettes :

thrombopénies infectieuses, leucémies aiguës, thrombopénies à l'héparine ...

Fibrinogène : hémodilutions

Facteurs II, VII+X, V: insuffisances hépatiques

TRAITEMENT - Conférence de consensus Lille Octobre 2002 -

Dans tous les cas

Traitement de l'affection causale

Dans certains cas

Traitement substitutif par plasma frais congelé (10 à 15 ml / kg)

Transfusion plaquettaire si plq < 50G/L et risque hémorragique

Traitement souvent proposés mais efficacité non démontrée

Fibrinogène

Héparinothérapie

Antifibrinolytiques (aprotinine)

Place des inhibiteurs plasmatiques de la coagulation ?

Pca : AMM dans le sepsis sévère avec défaillance d'organe

AT : AMM pour déficit acquis sévère an AT (CIVD grave)

PC : ?

contre-indication formelle

PPSB

LES THROMBOSES

Tests biologiques utiles pour le diagnostic à la phase aiguë

DDimères par méthode sensible (ELISA)

DDimères < 500 ng/ml : VPN > 95%

Perrier et al, Lancet 1999; 353: 190-95

Place des D-Dimères dans le diagnostic des TVP

Définition des D-Dimères

Produits de dégradation de la fibrine

Taux plasmatique = bon reflet de la formation d 'un caillot de fibrine et de lyse

Intérêt de la valeur prédictive négative des D-Dimères pour l 'exclusion d 'une TVP

Measurement of plasma D-Dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. (*Bounameaux et al. Am J Clin Pathol 1989, 91, 82*)

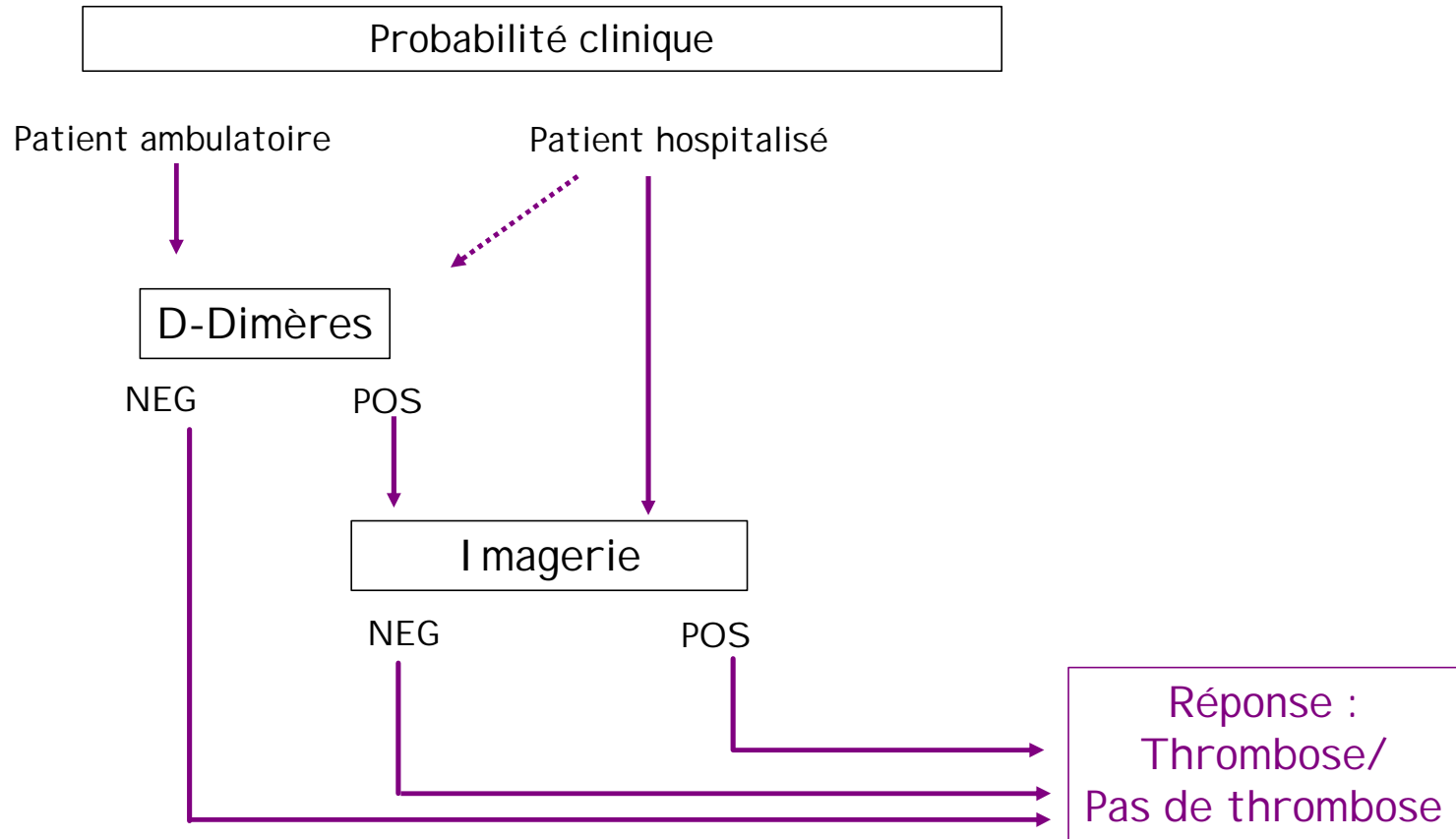
Évolution vers des techniques de plus en plus sensibles, rapides et utilisables en routine

Intérêt dans l'exclusion de la TVP en combinaison avec la probabilité clinique



But : identifier rapidement, à moindre coût et de manière moins invasive, les patients qui peuvent en toute sécurité être dispensés de traitement anticoagulant

Exemple de stratégie diagnostique de MTEV (TVP ou EP)



(Perrier et al. *The Lancet* 1999, vol 353, 190)

Pb de sensibilité variable entre les différentes techniques

Essais en sang total : sensibilité 61 à 100%

Essais en plasma : 94 à 100%

Limites d 'application liées à une faible spécificité

En pratique les algorithmes ne doivent pas être appliqués à des patients susceptibles d 'avoir de D-Dimères augmentés liés à :

- L 'âge (> 80 ans)

- La grossesse

- Au Cancer

- États infectieux ou inflammatoires

- Chirurgie récente

- Traumatisme...

Concernant les patients sous AVK

Intérêt des Ddimères pour identifier les patients à risque de récidence à l'arrêt des AVK

Palareti et al. Circulation, 2003, vol108, 313

Eichinger et al. JAMA, 2003, vol 290, 1071

CONCLUSION

La valeur diagnostique des D-Dimères pour l'exclusion des TVP dépend du type d'essais, de l'état clinique et des caractéristiques des patients

Enquête étiologique

AT, PC, PS, ACC de type lupique
RPCa
Mutation gène du V et II

Traitement

Héparine puis AVK

Pour l'EP : possibilité

fibrinolyse

Interruption de la veine cave

ACCIDENTS DES ANTITHROMBOTIQUES

LES ANTIPLAQUETTAIRES

Ticlopidine : risque d'agranulocytose dans les 3 premiers mois de traitement

AntiGPIIbIIIa (REOPRO, INTEGRILIN, AGRASTAT) :

risque de thrombopénies profondes mais précoces (4 à 24 heures)

hémorragie du Réopro

TS ?

Transfusion plaquettaire : pb de redistribution

LE HEPARINES : HNF / HBPM

Complications hémorragiques

HBPM moins hémorragiques que HNF mais pb de tout surdosage

HBPM : contrôle de l'antiXa

HNF : contrôle du TCA et/ou de l'antiXa

Attention à l'accumulation des HBPM chez le sujet âgé et si IR

Antidote de l'HNF : sulfate de protamine

Thrombopénies induites par l'héparine (TIH)

+ fréquentes avec HNF, mais existe avec HBPM

retardée, progressive (5 à 21 jours après début du ttt)

sévère $< 100 \text{ G/l}$

ou $< 40 \%$ du chiffre initial

complications thrombotiques (25% des cas)

réversible à l'arrêt du traitement

- Attitude :**
- 1) ARRET DE L'HEPARINE ET DES HBPM
 - 2) Prélèvement pour tests biologiques différés (tube citraté)
 - 3) anticoagulation alternative :
 - Orgaran
 - Hirudine (hôpital)
 - AVK

LES AVK

Zone thérapeutique proche de la zone dangereuse

Adaptation individuelle indispensable. Equilibre en fonction de l'INR (TQ)

Complications hémorragiques le + souvent par surdosage. Contrôle de l'INR

- Acc mineur (gingivorragie, ménorragies..) : interrompre 24 heures ± vit K si INR >5
- Acc graves: Vitamine K1 (5 à 10 mg) correction en 12 à 24 heures

PPSB (de même si urgence chir)

CI des IM

Résistance aux AVK Exceptionnelles (changer pour 1/2 vie longue)

Thrombose sous AVK équilibré : recherche d'1 cancer

LES FIBRINOLYTIQUES

Principales indications : IDM, EP massive

Complications hémorragiques _____ liées à l'état lytique systémique

Surveillance biologique :

Dosage du fibrinogène