

SEED Hématologie

Développement et perfectionnement des connaissances Sysmex
Janvier 2015

Coagulation en urgence – comprendre pourquoi les délais de réaction sont vitaux.

Ce bulletin d'information vise à proposer une vision d'ensemble du rôle du laboratoire dans la prise en charge des pathologies cliniques associées à des troubles de la coagulation nécessitant des délais de réaction courts de la part du laboratoire.

Mots clés :

Hémorragie, délais de réaction, TP, APTT, D-dimères, CIVD, PTT, SHU, transfusion sanguine massive.

Introduction

Le processus d'hémostase est un ensemble hautement régulé, faisant interagir diverses procédures impliquant la paroi vasculaire, notamment l'endothélium, les plaquettes et les composants non cellulaires du sang. Lorsque cet équilibre est perturbé, les patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'hémorragie ou de thrombose pathologique. Le laboratoire joue un rôle crucial pour a) identifier la nature du déficit hémostatique sous-jacent et b) contrôler la réaction au traitement.

Pourquoi les délais de réaction sont-ils vitaux ?

La situation peut, selon la cause sous-jacente, se détériorer rapidement et devenir critique nécessitant une intervention clinique d'urgence. Ces patients se montrant intrinsèquement instables, il est primordial d'avoir un temps de rendu de résultat de tests de coagulation au clinicien demandeur qui soit le plus court possible.

Un des cas de coagulation en urgence les plus courants auquel un clinicien doit faire face se caractérise par un patient présentant une hémorragie importante pour une raison inexplicée. Une réaction instinctive serait d'administrer du sang au patient victime d'une hémorragie, mais une telle mesure pourrait dans certains cas aggraver la

situation plutôt que de l'améliorer. Pour déterminer si un apport de sang sera effectivement bénéfique pour le patient, et savoir quel composant du sang est nécessaire (plasma ou plaquettes), il faudrait savoir quelle est la nature du trouble hémostatique. L'hémostase primaire (plaquettes) est-elle affectée, s'agit-il de l'hémostase secondaire (facteurs plasmatiques), ou les deux processus sont-ils concernés? Même si les antécédents et la présentation clinique peuvent orienter, une confirmation rapide en laboratoire est essentielle pour mettre en place en urgence le traitement adapté. Par ailleurs, plus le délai entre la prélèvement de l'échantillon sanguin et la mise à disposition des résultats est long, plus la probabilité d'avoir des résultats ne reflétant plus fidèlement l'état clinique actuel du patient est grande ; ceci peut entraîner une prise en charge non optimale, avec des conséquences potentiellement néfastes pour le patient.

Le spectre clinique de la coagulation en urgence

L'équilibre hémostatique dépendant de l'interaction entre un grand nombre de paramètres, le spectre d'états cliniques susceptibles d'être associés à des troubles de la coagulation et dont l'évolution peut mener à des situations potentiellement mortelles est très vaste. Il peut s'étendre d'une hémorragie incontrôlable à une thrombose touchant un seul vaisseau sanguin majeur (comme c'est le cas pour

l'AVC ou l'infarctus du myocarde). Dans ce dernier cas, les patients peuvent bénéficier d'une intervention d'urgence pour désobstruer les vaisseaux concernés par un traitement thrombolytique afin de rétablir la circulation sanguine au niveau des organes vitaux et donc de minimiser l'étendue des dommages permanents affectant les tissus. À l'inverse, ce bulletin d'information se concentrera sur les états qui dépendent d'examen de laboratoire à la fois pour le diagnostic et le suivi de la réponse au traitement. Ceux-ci comprennent des troubles systémiques liés à une thrombose, tels qu'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ainsi que différents troubles de la coagulation héréditaires ou acquis.

Bien qu'ils soient relativement peu nombreux dans la population générale, on retrouve fréquemment les patients présentant des troubles hémorragiques héréditaires dans les services de traumatologie et d'urgence des hôpitaux. Cependant, l'hémophilie et la maladie de von Willebrand ayant déjà été décrites dans d'autres bulletins d'information SEED, cette édition se limitera uniquement aux troubles acquis.

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La CIVD est un syndrome clinique associant thrombose et hémorragie, causé par la libération incontrôlée de thrombine dans la circulation globale. Celle-ci donne lieu à la formation de micro-caillots microvasculaires étendus, qui à leur tour induisent une ischémie tissulaire se traduisant par des dommages aux organes. Le corps réagit à cette situation en activant le système fibrinolytique. De la plasmine est formée, qui dégrade la fibrine pour tenter de préserver l'ouverture vasculaire. Toutefois, le fibrinogène est également dégradé à cette étape et provoque un phénomène hémorragique exacerbé par une baisse concomitante des taux de facteurs de coagulation, consommés par la formation incontrôlée de caillots. La CIVD n'est pas une maladie en soi, mais une manifestation d'un autre trouble sous-jacent. Les états associés à une CIVD sont présentés au tableau 1.

Tableau 1: États associés à une CIVD

a) Infection sévère	Septicémie bactérienne Infections virales hémorragiques (par ex. ebola, dengue) Paludisme grave
b) Complications obstétriques	Rupture placentaire Conservation des produits de la conception / mort fœtale Embolie amniotique Éclampsie / pré-éclampsie
c) Traumatisme majeur	Tout dommage tissulaire grave Embolie graisseuse Blessure à la tête
d) Tumeur maligne	Leucémies (notamment la leucémie promyélocytaire aiguë) Tumeurs solides
e) Réaction immunologique / allergique / toxique grave	Transfusion sanguine incompatible Morsures de serpent ou d'araignée Ingestion de plantes toxiques
f) Troubles vasculaires	Toute malformation vasculaire

Selon la cause sous-jacente, le spectre clinique peut varier de valeurs de laboratoires anormales subcliniques jusqu'à une insuffisance affectant plusieurs organes, une instabilité hémodynamique, une hémorragie marquée, voire le décès. Dans le milieu médical, la CIVD reste malheureusement largement perçue comme un trouble hémorragique avant tout : lorsque l'hémorragie devient manifeste, les dommages causés par la thrombose à l'organe sont déjà bien étendus. Les signes et les symptômes de la CIVD à un stade précoce étant difficiles à discerner et sa progression pouvant se révéler très rapide, l'angle de diagnostic a évolué. Un examen de laboratoire urgent en quête d'une possible CIVD sous-jacente doit être conduit pour tout patient présentant une affection dont on sait qu'elle cause une CIVD et toute suspicion de détérioration, qu'il s'agisse d'un léger changement dans le degré de réponse, d'une légère baisse de la saturation en oxygène, d'une réduction des volumes urinaires ou d'un exsudat au niveau du site de ponction veineuse (signe d'une progression déjà avancée).

Des systèmes de notations multiples existent, mais on mesure dans un premier temps la numération plaquettaire,

les D-dimères, le temps de prothrombine (TP), le temps de thromboplastine partielle activée (APTT) et le fibrinogène. Les patients avec une CIVD présentent des taux élevés de D-dimères, une thrombocytopénie (ou tout du moins une chute de la numération plaquettaire), des délais de coagulation prolongés et une chute des taux de fibrinogènes. Plusieurs études de correction confirment qu'un TP et un APTT prolongés sont la conséquence de déficits factoriels. Des examens approfondis par analyses des différents facteurs confirmeront une consommation généralisée. Le degré de prolongation du TP et de l'APTT dépendent du degré de compensation du facteur de coagulation consommé par le rythme de synthèse. De même, la vitesse à laquelle les analyses des différents facteurs de coagulation deviennent progressivement anormales dépend de la demi-vie de chaque protéine. Dans ce contexte, le facteur VII (T½ ~5 heures) est le premier facteur épuisé, tandis que le facteur II est conservé le plus longtemps (T½ ~65 heures). La mesure de l'antithrombine (ou ATIII) est également utile, cet anticoagulant naturel étant consommé parallèlement à la progression de la coagulopathie. Des valeurs basses sont associées à un diagnostic défavorable.

Le suivi continu des tests initiaux mentionnés ci-dessus est vital, les tendances se montrant souvent bien plus riches en informations que les résultats de tests séparés. En outre, la présence d'atteintes sous-jacentes peut prédisposer à plusieurs syndromes clinico-pathologiques. Par exemple, les complications liées à la grossesse sont une cause de CIVD fréquemment observée en pratique clinique. De même, la grossesse est l'un des états les plus couramment associés à des microangiopathies thrombotiques acquises, notamment le purpura thrombotique thrombocytopénique qui présente un taux de mortalité élevé. Il est vital de distinguer ces deux possibilités, risquant toutes deux présenter des caractéristiques similaires, susceptibles de entraîner une détérioration rapide et de provoquer le décès du patient, mais doivent être traitées différemment. Le laboratoire joue ici un rôle vital. Dans le cas du PTT, la valeur de laboratoire anormale capitale est une thrombocytopénie avec ou sans taux modérément élevé de D-dimères, mais les tests initiaux de coagulation sont normaux.

La prise en charge de la CIVD met l'accent sur le traitement de la cause sous-jacente : le dire est une chose aisée, la mise en pratique en est une autre. En cas d'hémorragie incontrôlable, un recours au produit sanguin peut s'avérer nécessaire. L'approche générale consiste à administrer uniquement les composants manquants, et seulement dans les quantités nécessaires. Pour déterminer si la CIVD est sous contrôle, la meilleure méthode consiste à mesurer une chute dans les D-dimères. Une amélioration observée sur d'autres paramètres (TP, APTT, fibrinogène, plaquettes, AT) peut simplement refléter l'apport de produit sanguin.

Microangiopathies thrombotiques

Les microangiopathies thrombotiques sont un groupe de troubles associés, caractérisé par une occlusion étendue des petits vaisseaux. Ses caractéristiques marquantes sont une thrombocytopénie, les thrombus étant traditionnellement riches en plaquettes, et une fragmentation des globules rouges causée par la destruction des globules rouges lors de leur passage au travers du vaisseau de microcirculation obstrué. La progression de cette hémolyse mécanique entraîne une anémie, appelée anémie hémolytique microangiopathique (MAHA). Il existe différentes causes à la MAHA, qui présentent toutes des caractéristiques cliniques très similaires, par conséquent le traitement nécessaire sera différent selon la cause. Les états cités ci-dessous n'ont pas été soulignés pour leur fréquence, mais en raison de leur association à un taux de mortalité élevé ; le traitement diffère largement de celui d'une CIVD et doit être mis en œuvre rapidement pour assurer la survie.

a) Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Des caillots riches en plaquettes se forment dans les micro-vaisseaux du fait de la sécrétion de multimères du VWF de taille inhabituellement élevée, qui présentent une affinité accrue aux plaquettes. À leur sécrétion par les cellules endothéliales, ces multimères sont généralement réduits en des molécules plus petites par un enzyme, l'ADAMTS-13. Si cet enzyme manque (situation de cause soit héréditaire soit acquise), ces multimères ultra-larges s'agglutinent sur l'endothélium et forment des agrégats plaquettaires. La forme acquise du PTT est plus courante que sa forme héréditaire et présente une association avec

la grossesse et les infections par VIH. Les caractéristiques cliniques habituelles sont présentées au tableau 2.

b) Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Une infection gastro-intestinale par une bactérie productrice de toxines, dont le principal représentant est E.coli O157:H7, précède l'apparition d'une insuffisance rénale consécutive à la formation de microthrombus provoqués par des dommages de la toxine sur l'endothélium au niveau du rein. La consommation des plaquettes résulte en une thrombocytopénie.

Tableau 2: Caractéristiques cliniques classiques du PTT et du SHU

Purpura thrombotique thrombocytopénique	Syndrome hémolytique et urémique
Thrombocytopénie	Thrombocytopénie
Anémie hémolytique microangiopathique	Anémie hémolytique microangiopathique
Insuffisance rénale	Insuffisance rénale importante (suit généralement un épisode de diarrhées aiguës)
Troubles neurologiques	
Fièvre	

c) HELLP syndrome

Ce syndrome survient pendant la grossesse (haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets, hémolyse, enzymes hépatiques élevées et numération plaquettaire diminuée), suivant le plus souvent une pré-éclampsie. La pré-éclampsie est une hypertension induite par la grossesse et survenant après 20 semaines de gestation ; elle est associée à une protéinurie et souvent par un retard de croissance du fœtus. Selon nos connaissances, la pathologie, qui peut avoir des conséquences mortelles pour la mère comme pour le bébé, est due à des lésions endothéliales dans le placenta, les reins et d'autres organes.

Du point de vue clinique, ces microangiopathies

thrombotiques peuvent être très difficiles à distinguer d'une CIVD. La première et principale étape consiste à réaliser les tests initiaux de dépistage de la coagulation, déjà mentionnés précédemment : ils donneront des résultats normaux dans le cas de syndromes MAHA mais anormaux dans le cas d'une CIVD, auquel cas ils feraient apparaître un résultat progressivement plus long en cas de suivi en continu. La thrombocytopénie est une caractéristique fréquente et tous peuvent présenter une certaine augmentation des D-dimères, même si ce phénomène est plus prononcé dans le cas d'une CIVD, par paliers progressifs. Les patientes enceintes constituent des cas particulièrement complexes, tous les états mentionnés étant alors possibles. L'accouchement permettra la disparition rapide des symptômes associés au HELLP syndrome, qui persisteront au contraire en cas de PTT / SHU. Le PTT / SHU nécessite quant à lui un échange plasmatique d'urgence ou une perfusion de plasma. Le bénéfice thérapeutique de cette mesure repose sur le remplacement de l'enzyme ADAMTS-13 manquant dans le cas du PTT et sur l'élimination ou la dilution de la toxine dans le SHU.

Transfusion sanguine massive

On parle de transfusion sanguine massive en cas de remplacement de 50 % du volume total de sang en 4 heures ou de 1 volume de sang en 24 heures. Chez l'adulte, le volume de sang total est d'environ 70 ml/kg et atteint environ 80 ml/kg chez l'enfant. Un adulte recevant 4 culots globulaires ou plus en 4 heures présentera un risque de développer une coagulopathie liée à la transfusion, qui se manifestera par une hémorragie.

Une transfusion sanguine massive est effectuée pour compenser une perte rapide de sang. Il convient en premier lieu de restaurer les capacités de transport d'oxygène, c'est pourquoi on transfuse des culots globulaires. Le problème réside

cependant dans le fait de remplacer le sang total par des culots globulaires dépourvus de plasma ou de plaquettes. Une thrombocytopenie et une coagulopathie de dilution peuvent alors en résulter. Ceci peut encore être accentué si le sang n'est pas réchauffé convenablement (situation courante en cas de nécessité d'une perfusion rapide), les facteurs de coagulation présentant une efficacité suboptimale en conditions d'hypothermie. Les patients peuvent présenter un début d'exsudat au niveau des sites de chirurgie ou de ponction veineuse. La tendance hémorragique ne présente en soi aucun risque mortel, mais les patients nécessitant une transfusion massive sont par nature instables ; c'est pourquoi toute aberration physiologique doit être rectifiée sans délai. Les bénéficiaires de transfusions massives doivent faire l'objet d'un suivi pendant et immédiatement après la transfusion par l'intermédiaire de tests initiaux de coagulation, à savoir le TP, l'APTT, le fibrinogène et les plaquettes.

Certains ont plaidé en faveur d'une perfusion empirique de concentrés de plasma et plaquettes dans des proportions fixes, selon le nombre de culots globulaires. L'influence sur la morbidité et la mortalité du recours au substitut de produit sanguin selon un rapport fixe érythrocytes / composant sanguin (plasma frais congelé, plaquettes, cryoprécipité) n'est pas suffisamment démontrée. Bien sûr, le problème sous-jacent ayant initialement nécessité la transfusion (par ex. traumatisme, chirurgie, obstétrique, hémorragie gastro-intestinale, etc.) ainsi que les états concomitants, tels qu'une hypothermie et une acidose métabolique, auront une influence sur le résultat. Dans ce contexte, il convient de décider une perfusion de plasma, de plaquettes ou de cryoprécipité selon les examens de laboratoire. L'équilibre de l'hémostase se révélant précaire, susceptible de varier rapidement chez ces patients, il est crucial pour les laboratoires d'offrir des délais de réaction rapides pour ces tests de coagulation.

Overdose d'antagonistes de la vitamine K

Les antagonistes de la vitamine K comme la warfarine sont des médicaments prescrits fréquemment, tant dans le traitement de la thrombose que dans sa prophylaxie à long terme. Les états nécessitant une anticoagulation sont plus courants chez les personnes âgées, également plus susceptibles de prendre des traitements chroniques contre d'autres troubles. La warfarine est un médicament offrant une fenêtre thérapeutique très étroite (voir SEED N° 3 2011), dont l'activité biologique est altérée par différents facteurs, notamment l'usage concomitant d'autres médicaments. Par conséquent, des examens de laboratoire sont obligatoires dans le cadre du suivi afin de minimiser le risque de complications hémorragiques ou de persistance de l'hypercoagulabilité. Bien qu'un accent fort ait été porté sur l'importance de respecter les intervalles de test et sur la sensibilisation des patients aux éventuelles interférences et à la nécessité de demander un test en cas de modification dans leur traitement médicamenteux (qu'il s'agisse de produits sur prescription ou en vente libre), les cas d'hémorragie induits par une anticoagulation excessive restent un motif fréquent de consultation aux urgences. Dans la plupart des cas, le patient informera son médecin qu'il est sous warfarine. La prise en charge consistera alors à interrompre la prise de warfarine et de vitamine K par voie orale et intraveineuse, voire même la perfusion de plasma (ou de concentré de complexe prothrombique) dans les cas graves. Le rôle du laboratoire consiste à déterminer l'INR initial puis à contrôler son retour dans la plage thérapeutique. On peut penser instinctivement que si un patient dont on sait qu'il est sous warfarine présente un problème à caractère hémorragique, la cause s'en trouve évidente et les tests en laboratoire ne sont pas une priorité. Il convient de garder à l'esprit que ces patients ne sont pas immunisés contre les autres troubles et partir du principe que la cause de l'hémorragie est une overdose de warfarine sans autre confirmation

constituerait un acte de négligence. Par ailleurs, le traitement institué pour permettre un retour à la normale serait influencé par le résultat INR initial, puisque normaliser totalement l'INR présente un danger similaire. Si cela devait se produire, le patient présenterait un risque de thrombose (par ex. AVC), raison pour laquelle il prend de la warfarine en premier lieu.

L'ingestion accidentelle de comprimés de warfarine ou de mort-aux-rats (qui contient des anticoagulants de seconde génération à action longue) est bien documentée chez les jeunes enfants. Si l'enfant était vu ingérant le médicament ou le poison, il était emmené aux urgences et pris en charge avant le développement de l'effet de la warfarine. Ainsi, la cause de l'hémorragie n'est habituellement pas évidente, car elle ne survient que quelques jours après l'ingestion. Dans un tel cas, le rôle du laboratoire est vital pour établir la cause de l'hémorragie. Un bilan sanguin initial complet est nécessaire, avec numération plaquettaire, TP, APTT et fibrinogène. En cas d'overdose de warfarine, le TP et l'APTT seront prolongés et se normaliseront par des études de correction. La prise en charge consiste en l'administration de vitamine K, ainsi que de plasma (concentré de complexe prothrombique) si l'hémorragie présente un risque mortel. En cas d'empoisonnement par un anticoagulant de seconde génération, de la vitamine K à haute dose est nécessaire pendant plusieurs mois, les effets anticoagulants persistant longtemps. Un contrôle fréquent du TP sera nécessaire.

Même si l'hémorragie semble ne pas présenter un risque mortel, il convient de garder à l'esprit qu'une hémorragie interne, notamment cérébrale (les personnes âgées et les enfants ont tendance à chuter), peut ne pas être immédiatement évidente et sa présence doit être exclue dans tous les cas.

Autres urgences hémorragiques

Les anomalies héréditaires de la fonction plaquettaire (tels que le syndrome de Bernard-Soulier et la thrombasthénie de Glanzmann) ainsi que les troubles plaquettaires acquis comme le purpura thrombocytopenique immunologique peuvent également se présenter sous forme d'hémorragies sévères nécessitant une prise en charge en urgence, mais ne sont pas couvertes par ce bulletin d'information.

Informations à se rappeler

- Il existe un chevauchement significatif dans les manifestations cliniques des coagulopathies acquises, elles touchent des patients par nature instables et s'accompagnent d'un risque mortel élevé. Pour que le traitement soit salvateur, il doit être initié de façon précoce.
- Seuls des tests de coagulation initiaux permettent de différencier la CIVD de la MAHA. Au minimum, il convient d'effectuer une numération plaquettaire, celle des D-dimères, une mesure du TP, de l'APTT et du fibrinogène en situation d'urgence ; ces valeurs doivent ensuite être contrôlées à intervalles réguliers.
- Une confirmation en laboratoire est vitale, le traitement variant significativement selon la physiopathologie sous-jacente.
- Le laboratoire doit assurer un rendu rapide des résultats pour ces tests, car les patients sont instables et nécessitent une intervention d'urgence et un suivi de leur réponse au traitement.

Compilé par

Dr Marion Münster