

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N°: 03

**La Coagulation intravasculaire disséminée à propos de 30 cas
diagnostiqués au Laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire
d'instruction Mohammed V-Rabat**

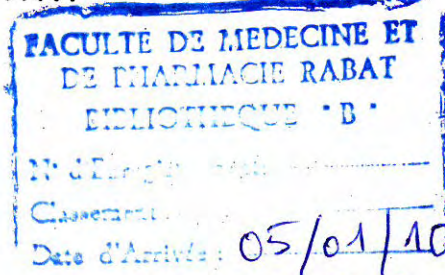
THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Benghanem Mehdi

Né le 7 Avril 1984 à Fès



Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Coagulation intravasculaire disséminée, facteur tissulaire, facteurs pronostics.

MEMBRES DE JURY

Mr. J. Charri

Professeur de Médecine interne

Mr. A. Belmekki

Professeur agrégé d'hématologie

Mme. N. Messaoudi

Professeur agrégé d'hématologie

Mr. M. Chakour

Professeur agrégé d'hématologie

Mr. H. Azendour

Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

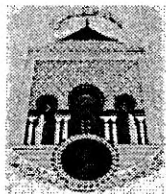
[Handwritten signature and faint red stamp]

﴿سُبْحَانَكَ﴾

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIH Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSODA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSAD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép. TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAQUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZA Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Iham
- 158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAoui Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 170. Pr. BENAZZOuz Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOuar Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesslem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANY Azzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUGHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi

Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie

293. Pr. BOUHOUC Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia
297. Pr. DAALI Mustapha*
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
300. Pr. EL HIJRI Ahmed
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
302. Pr. EL MADHI Tarik
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
304. Pr. EL OUNANI Mohamed
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
306. Pr. ETTAIR Said
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
308. Pr. GOURINDA Hassan
309. Pr. HRORA Abdelmalek
310. Pr. KABBAJ Saad
311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida
328. Pr. AOURARH Aziz*
329. Pr. BAMOU Youssef *
330. Pr. BELGHITI Laila
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
332. Pr. BENBOUAZZA Karima
333. Pr. BENZEKRI Laila
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
335. Pr. BERADY Samy*
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
339. Pr. CHKIRATE Bouchra
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
344. Pr. EL MANSARI Omar*

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro - Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOUE Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

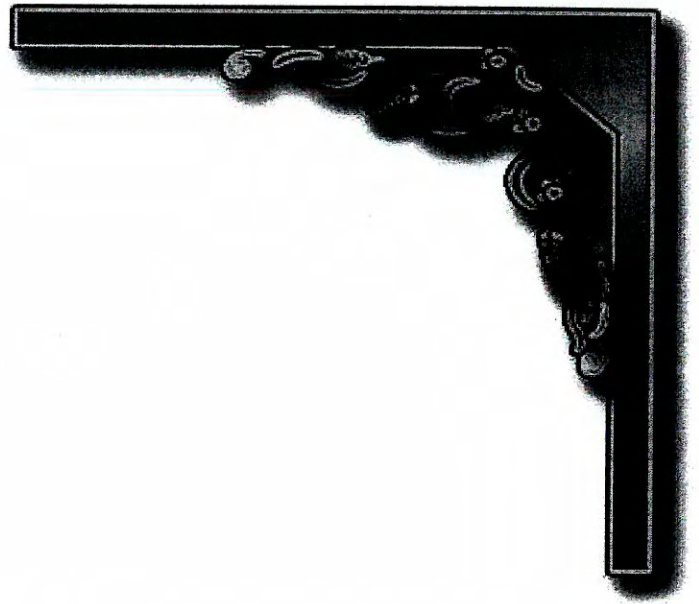
ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

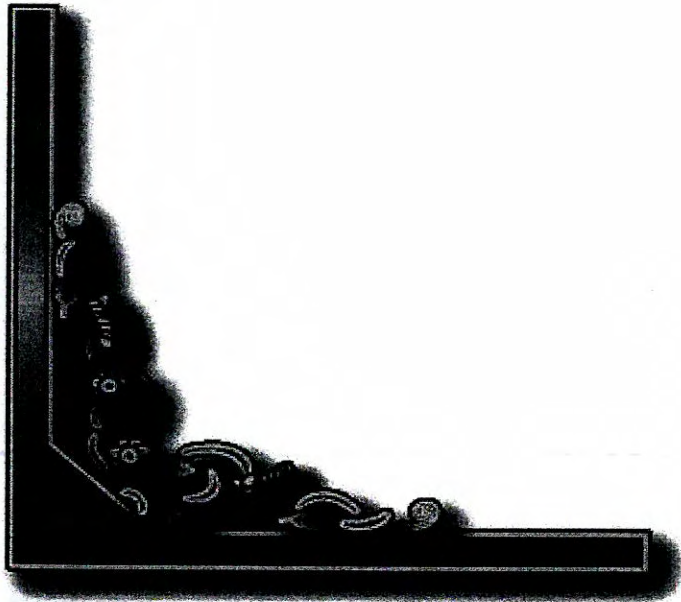
* Enseignants Militaires

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique



Dédicaces





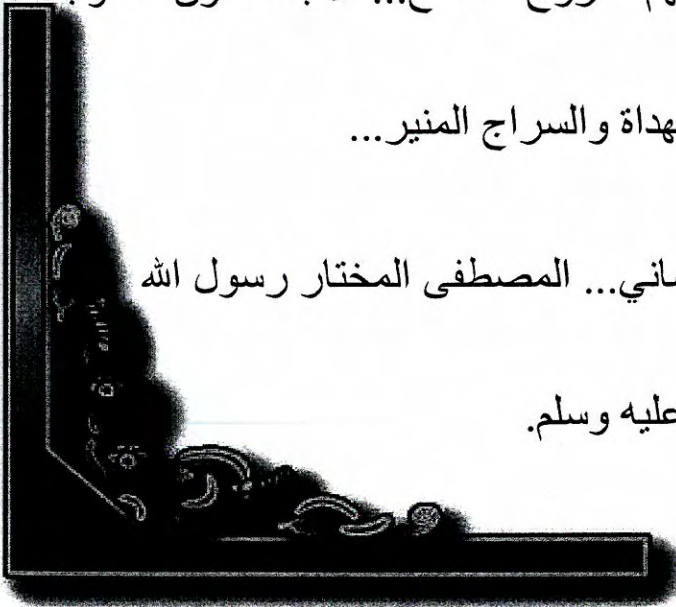
بسم الله الرحمن الرحيم
"لقد كان لكم في رسول الله أسوة حسنة لمن كان
يرجو الله واليوم الآخر وذكر الله كثيرا"
صدق الله العظيم.

إلى سيدي محمد طب القلوب ودوائها وعافية الأبدان وشفائها ونور الأبصار
وضيائها...

المربي الكبير، القائد المرشد... الطبيب الملهم، الزوج الصالح... الأب الحنون، الموجه
الرشيد... الرحمة المهداة والسراج المنير...

الذي جمع صفات الكمال الإنساني... المصطفى المختار رسول الله

صلى الله عليه وسلم.



*A mes très chers parents,
Benghanem Abdelfatah ET El Wazani Souad*

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Votre bonté et votre générosité sont sans limite.

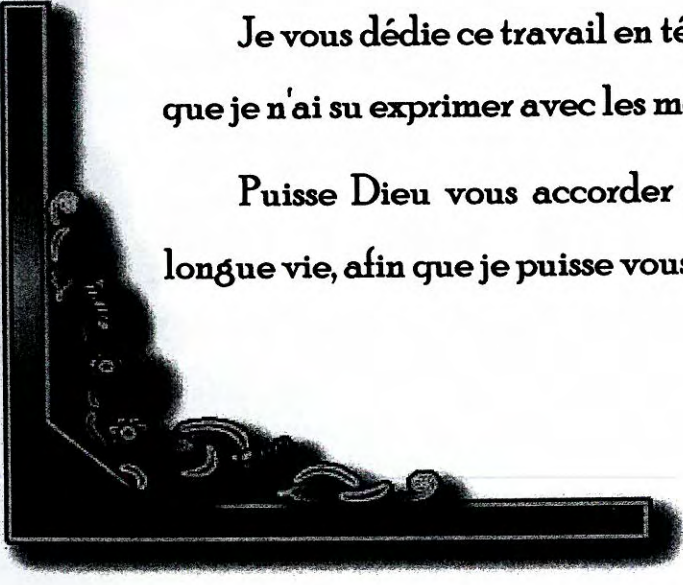
Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

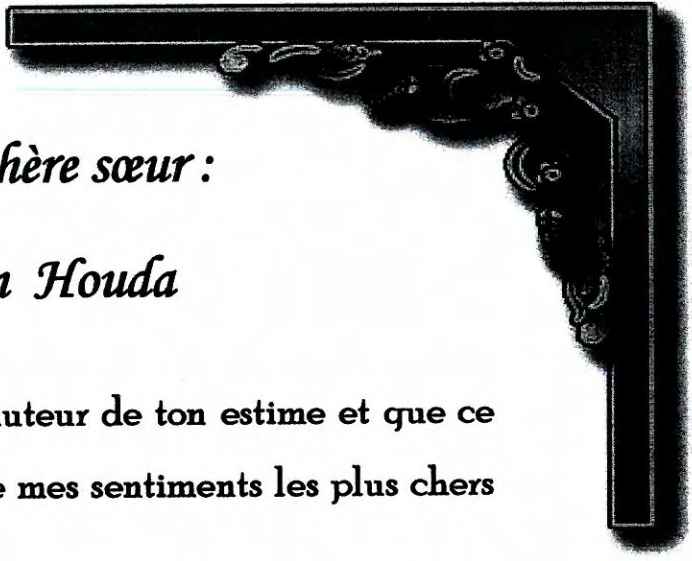
J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fière de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu vous accorder sa sainte miséricorde, santé et longue vie, afin que je puisse vous combler à mon tour.





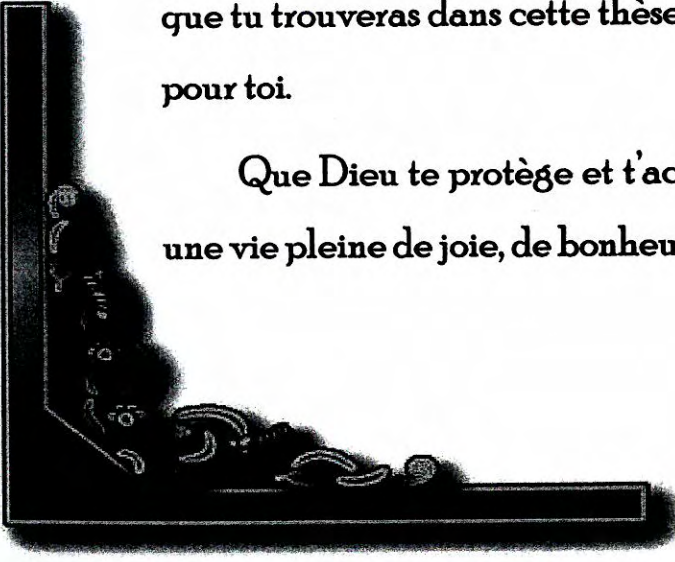
A ma très chère sœur :

Benghanem Houda

J'espère avoir été à la hauteur de ton estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour toi.

Je ne trouve pas les lettres pour t'exprimer tout ce que je ressens envers toi. Tu a toujours été à mes côtés, ton amour et ton confiance en moi m'ont poussé vers l'avant et j'espère être à la hauteur de tes espérances.

Je te remercie énormément pour ton soutien et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi.



Que Dieu te protège et t'accorde un brillant avenir avec une vie pleine de joie, de bonheur et succès.



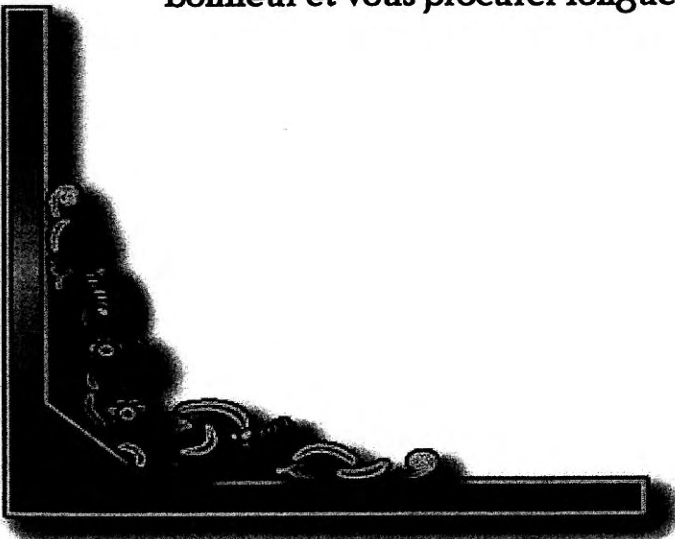
A tous les membres de ma famille :

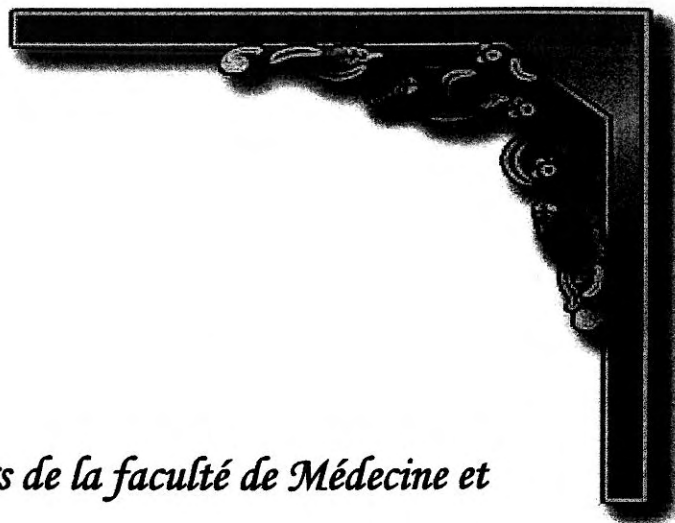
Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité, et de considération envers ma personne.

Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour.

Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.





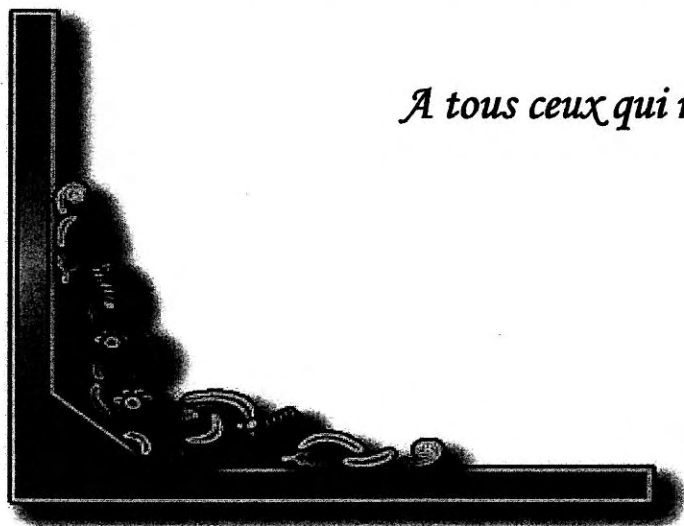
A tous mes maîtres, professeurs de la faculté de Médecine et

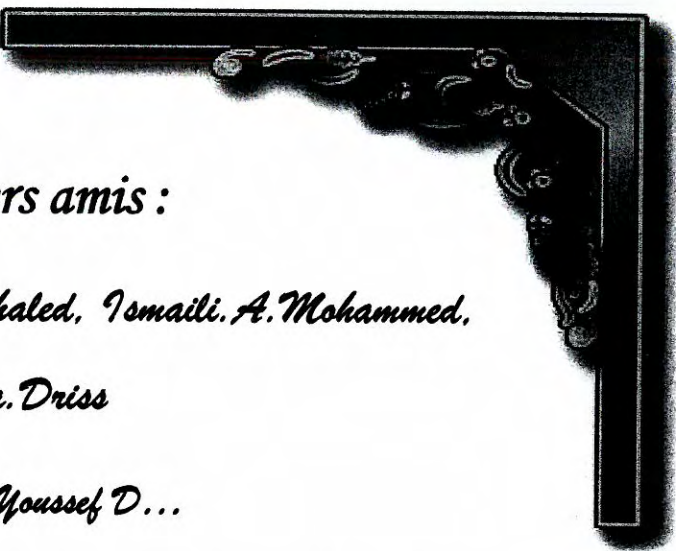
Pharmacie-Rabat.

A tous le personnel du laboratoire d'immuno-hématologie de

l'hôpital Militaire d'instruction Mohammed V-Rabat

A tous ceux qui me sont chers





A mes chers amis :

Soulaymani Omar, Bakraoui Khaled, Ismaili. A. Mohammed,

Benchafia. Driss

Abdessamad, Youssef D...

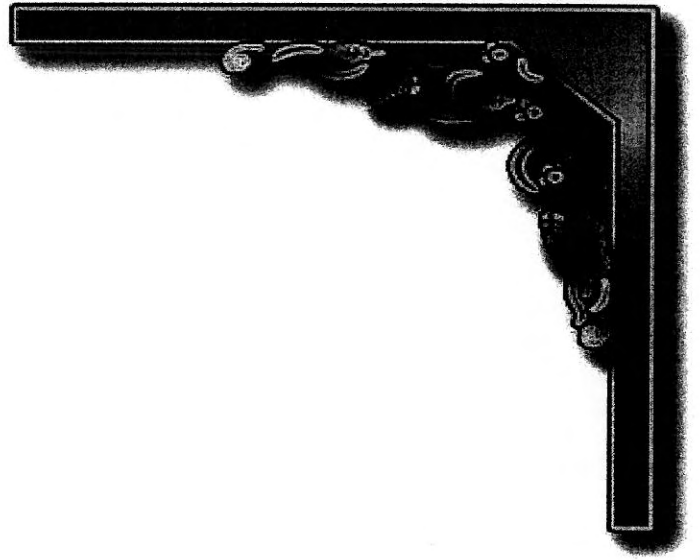
En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié.

Je vous exprime par ce travail toute mon affection et
j'espère que notre amitié restera intacte et éternelle

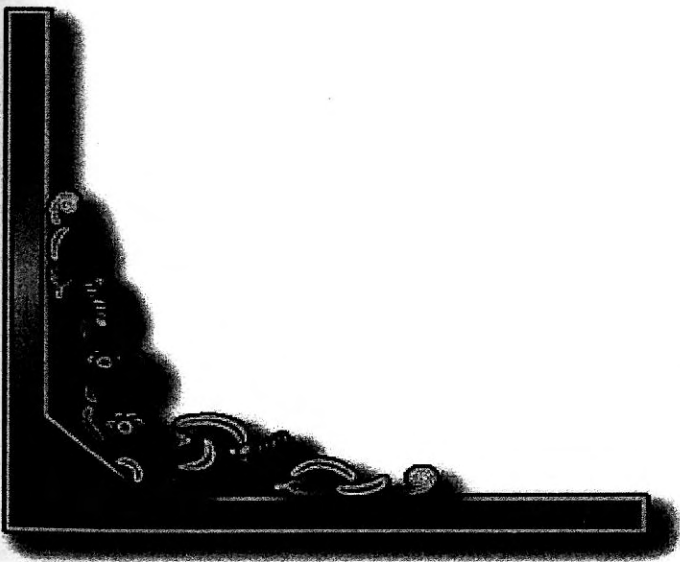
A tous mes collègues,

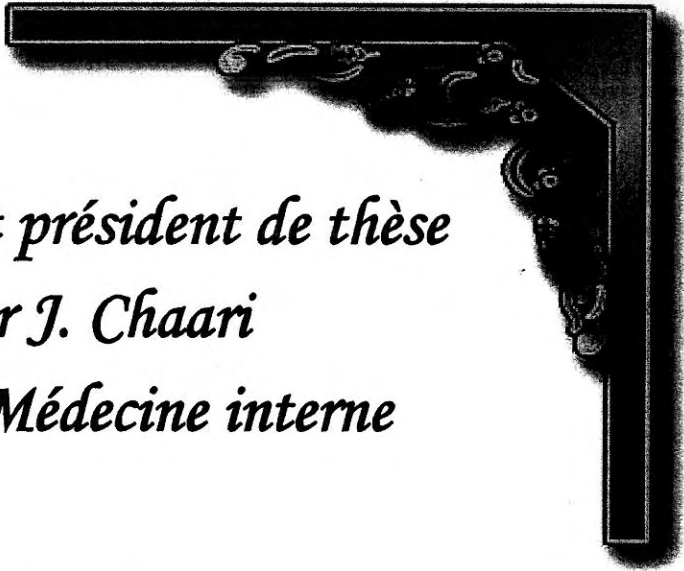


Je vous remercie pour votre soutien tout le long de
ces années de travail et pour les moments passés de joie
ou de tristesse toujours on a été épaulés l'un à l'autre.



Remerciements

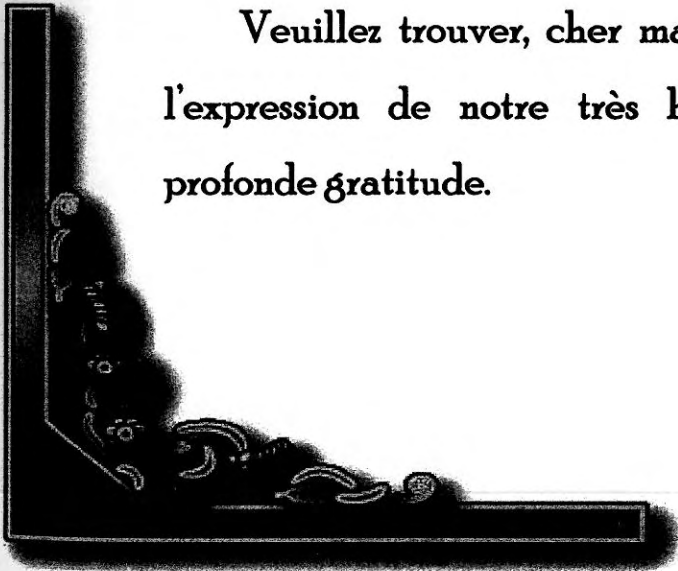




*A notre maître et président de thèse
Monsieur J. Chaari
Professeur de Médecine interne*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.



Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

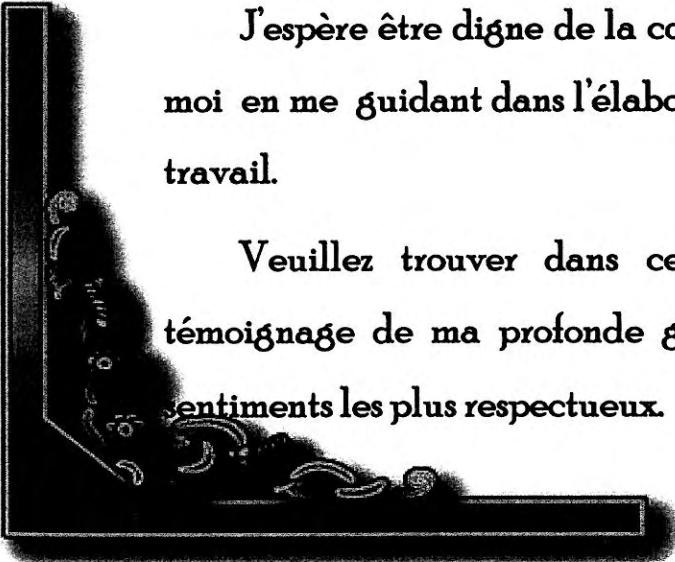
*A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur Abdelkader. Belmekki
Professeur agrégé d'hématologie*

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.

Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.



Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.



*A notre maître et juge de thèse
Monsieur N. Messaoudi
Professeur agrégé d'hématologie*

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.



Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

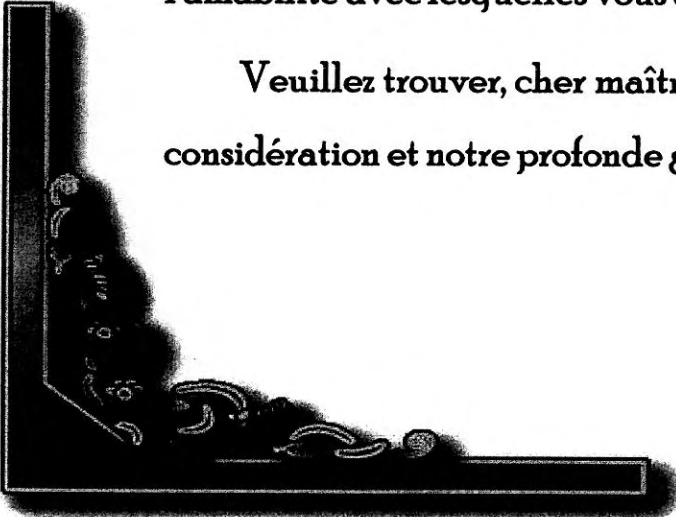


*À notre maître et juge De thèse
Monsieur M. Chaïour
Professeur agrégé d'hématologie*

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en acceptant de juger notre travail.

Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute
considération et notre profonde gratitude.



*A notre maître et juge De thèse
Monsieur H. Azendour
Professeur d'Anesthésie-Réanimation*

C'est un grand honneur pour nous que vous acceptiez de
siéger parmi nos honorables jurys.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence
professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice
de notre profession.

Permettez~ nous de vous présenter dans ce travail, le
témoignage de notre grand respect.



A decorative scroll frame with a black background and white border, featuring ornate scrollwork at the corners and ends.

*Listes des
abréviations,
Tableaux et Figures*

LISTE DES ABREVIATIONS

CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
DIC	disseminated intravascular coagulation
SDMV	syndrome de défaillance multiviscérale
PC	protéine C
PS	protéine S
AT	antithrombine
TP	temps de prothrombine
TCA	temps de céphaline + activateur
VWF	facteur von Willebrand
GP	glycoprotéine
ATP	adénosine triphosphate
ADP	adénosine biphosphate
TXA2	thromboxane A2
NO	monoxyde d'azote
FT	facteur tissulaire
PAR	récepteur activable par les protéases
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire
TM	thrombomoduline
TFPI	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
TAFI	Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine
PET	polyéthylène
ACC	Anticoagulant circulant
RPCa	Résistance à la protéine C activée
GBEA	guide de bonne exécution des analyses
GEHT	Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose
TQ	Temps de Quick
PAP	complexe plasmine-antiplasmine
TAT	complexe thrombine-antithrombine
PDF	produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine
SASC	syndrome d'activation systémique de la coagulation
MP	microparticules

MTHPM FW	multimères de très haut poids moléculaires du facteur von Willebrand
TNF	tissue necrosis factor
IL	interleukine
ICAM-1	inter-cellular adhesion molecule-1
CS	complexe soluble
FVIIIc	facteur VIII complexé
TLE	temps de lyse des euglobulines
JAAM	Japanese Association for Acute Medicine
ISTH	International Society for Thrombosis and Hemostasis
SRLF	société de réanimation de langue française
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment (Score)
Apachell	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (Score)
PFC	plasma frais congelé
CPA	concentrés plaquettaires d'aphérèse
PVA	plasma viroatténué
PPSB	Prothrombine Proconvertine Stuart et antihémophilique B
E.COLI BMR	E.COLI Bacille multirésistante
AVP	accident de la voie publique
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aigue

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Les facteurs de la coagulation	Page : 17
Tableau 2	Les inhibiteurs de la coagulation	Page : 26
Tableau 3	Protocole standard pour les tests courants d'hémostase	Page : 32
Tableau 4	Concentration plasmatique des protéines de la coagulation	Page : 41
Tableau 5	Situations cliniques pouvant être associées à une CIVD	Page : 49
Tableau 6	Score diagnostique de la CIVD selon la JAAM	Page : 92
Tableau 7	Algorithme diagnostique pour la CIVD « décompensée » selon l'ISTH	Page : 94 et 114
Tableau 8	Critères de consommation chez l'adulte cours des CIVD	Page : 97 et 113
Tableau 9	Critères de consommation chez le nouveau-né à terme cours des CIVD	Page : 97
Tableau 10	Critères de consommation chez le prématuré de poids < 1500 g cours des CIVD	Page : 97
Tableau 11	Diagnostic biologique des CIVD, fibrinogénolyse primitive, insuffisance hépatique sévère	Page : 101
Tableau 12	Le profil clinique des 30 patients	Page : 116
Tableau 13	Les motifs d'hospitalisation de nos patients	Page : 123
Tableau 14	Profil biologique des CIVD dans notre étude	Page : 128

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Schéma montrant les étapes de l'hémostase primaire	page : 7
Figure 2	Schéma synoptique de l'hémostase primaire	page : 12
Figure 3	Métabolisme des prostaglandines	page : 14
Figure 4	La conception classique du phénomène de coagulation	page : 20
Figure 5	La cascade enzymatique de la coagulation in vivo	page : 21
Figure 6	La fibrinoformation	page : 24
Figure 7	Action des inhibiteurs de la coagulation	page : 27
Figure 8	La fibrinolyse	page : 29
Figure 9	Concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation	page : 48
Figure 10	Schéma expliquant la physiopathologie de la CIVD	page : 57
Figure 11	Schéma montrant le cycle vicieux entretenant les CIVD	page : 58
Figure 12	Schéma physiopathologique des coagulations intravasculaires disséminées	page : 59
Figure 13	Action des venins sur la coagulation et la fibrinolyse	page : 63
Figure 14	Rôle des microparticules dans la genèse de la CIVD durant le sepsis et les traumatismes graves	page : 65
Figure 15	Structure et composition d'une microparticule	page : 65
Figure 16	Hémorragie conjonctivale	page : 75
Figure 17	Purpura vasculaire	page : 75
Figure 18	Nécroses hémorragiques cutanées.	page : 76
Figure 19	A et B Purpura fulminans	page : 77
Figure 20	Hémorragies cérébro-méningées avec présence de microthromboses diffuses	page : 78
Figure 21	Nécrose des pieds	page : 79

Figure 22	Purpura pétéchiale ecchymotique chez un malade en sepsis sévère	page : 80
Figure 23	Défaillance rénale associée à un choc septique	page : 80
Figure 24	Nécrose corticale rénale suite à une CIVD	page : 81
Figure 25	Images radiologiques d'infiltrats bilatéraux au cours du syndrome de détresse respiratoires aigus	page : 81
Figure 26	Conséquences cliniques et biologiques des microthromboses lors de la coagulation intravasculaire disséminée	page : 83
Figure 27	Stratégie de prise en charge d'une CIVD	page : 110
Figure 28	Diagramme montrant la répartition des patients par tranche d'âge	page : 119
Figure 29	Diagramme montrant la répartition des patients en fonction du sexe	page : 120
Figure 30	Diagramme montrant la répartition des femmes enceintes	page : 121
Figure 31	Diagramme montrant la répartition des patients en fonction du motif d'hospitalisation	page : 124
Figure 32	Diagramme montrant la répartition des patients en fonction de la symptomatologie clinique	page : 125
Figure 33	Diagramme montrant la répartition des patients selon les 3 formes de CIVD	page : 126
Figure 34	Diagramme montrant la répartition des patients selon le pronostic	page : 129

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	1
II. Rappel sur l'hémostase.....	5
A. Introduction	6
B.L'hémostase primaire	7
1) Définition.....	7
2) Partenaires de l'hémostase primaire	8
1. Paroi vasculaire.....	8
2. Plaquette.....	9
3. Facteur Von Willebrand.....	10
4. Fibrinogène	11
3) Différentes étapes de l'hémostase primaire	11
1. Temps vasculaire	11
2. Temps plaquettaire.....	11
C. La coagulation plasmatique	16
1) Facteurs impliqués dans la coagulation	16
1. Facteurs de la coagulation	16
2. Phospholipides	19
3. Ion calcium.....	19
2) Différentes étapes de la coagulation	20
1. Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire	22
2. Formation de la thrombine et amplification du processus	22
3. Activation du facteur XI et phase contact	23
4. Formation du caillot de fibrine.....	23
3) Régulation de la coagulation.....	26
1. Mécanismes non spécifiques	26
2. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation	26
D. La fibrinolyse	29
1) Définition.....	30
2) Organisation du système de la fibrinolyse.....	30
1. Plasminogène	30
2. Plasmine	30
3. Activateurs du plasminogène	30
4. Inhibiteurs de la fibrinolyse	31

E. La phase pré-analytique en hémostase	32
1) Définition	33
2) Recommandations du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose ...	33
1. Le prélèvement	33
2. Pendant le prélèvement	35
3. Après le prélèvement	36
4. Avant le dosage	36
F. Exploration de l'hémostase	37
1) Exploration de l'hémostase primaire	37
1. Numération plaquettaire	37
2. Temps de saignement	37
3. Temps d'occlusion (PFA-100®)	37
4. Etude du facteur Von Willebrand	37
5. Etude de l'activité ADAMTS-13	38
2) Exploration de la coagulation	38
1. Temps de céphaline + activateur	38
2. Temps de Quick	38
3. Temps de thrombine	39
4. Dosage du fibrinogène par technique de Clauss	39
5. Temps de reptilase	39
6. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation	40
7. Recherche d'un déficit en F XIII	42
8. Exploration des systèmes de régulation de la coagulation	42
3) Exploration de la fibrinolyse	42
1. Tests globaux	42
2. Tests analytiques	43
III. La coagulation intravasculaire disséminée	45
A. Définition	46
1) Selon la société internationale d'hémostase et thrombose	46
2) Selon la société de réanimation de langue française	46
B. Etiologies	48
1) Infections sévères	51
2) Pathologies tumorales malignes	51
1. Les tumeurs solides	51
2. Les hémopathies malignes	52
3) Pathologies obstétricales	52
4) Lésions tissulaires étendues	53

5) Insuffisance hépatocellulaire	53
6) Malformations vasculaires	53
7) Envenimations.....	54
8) Hémolyses intravasculaires aiguës ou intoxication	54
C. Existe-t-il une prédisposition génétique ? et celle-ci doit-elle être recherchée ?	55
D. Physiopathologie de la CIVD	56
1) Facteurs déclenchants	60
1. Lésions tissulaires	60
2. Lésions endothéliales	60
3. Autres mécanismes.....	61
4. Les microparticules.....	65
2) Conséquences.....	67
1. Activation de la coagulation et génération de thrombine	67
2. Mise en jeu et dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs de la coagulation	68
3. Activation et Défaillance de la fibrinolyse.....	69
4. Interaction inflammation-coagulation	70
5. Déficit en ADAMTS-13 et microthrombi	72
E. Manifestations cliniques de la CIVD	74
1) Les manifestations hémorragiques	82
2) Les manifestations thrombotiques.....	83
1. L'atteinte pulmonaire	84
2. L'atteinte rénale	84
3. L'atteinte hépatique	84
4. Les thromboses de la microvascularisation cérébrale	85
5. La peau	85
6. Les thromboses et les embolies	85
F. Diagnostic de la CIVD	87
1) Signes cliniques d'orientation	87
1. Contexte favorisant	87
2. CIVD clinique	87
3. CIVD compliquée	87
2) Signes biologiques.....	87
1. Tests d'hémostase classique	88
2. Examens spécialisés	89
3. Anomalies biologiques.....	90
3) Limite des examens biologiques.....	90

4) Principaux méthodes diagnostic de la CIVD	91
1. Score diagnostique de la CIVD selon la Japanese Association for Acute Medicine.....	91
2. Algorithme diagnostique pour la CIVD « décompensée » selon l'International Society for Thrombosis and Hemostasis	93
3. Principe du diagnostic de la CIVD selon le consensus de la SRLF	96
5) Techniques alternatives pour le diagnostic de CIV.....	99
G. Diagnostic différentiel de la CIVD	101
1) Les fibrinogénolyses primitives	102
2) L'insuffisance hépatique sévère.....	103
H. Prise en charge thérapeutique de la coagulation intravasculaire disséminée	104
1) Traitements substitutifs	104
1. Transfusions plaquettaires.....	104
2. Plasma frais congelé	105
3. Fibrinogène	105
4. Complexe prothrombique PPSB.....	106
2) Traitements spécifiques.....	106
1. Inhibiteurs de la coagulation	106
2. Inhibiteurs et activateurs de la fibrinolyse.....	108
3. Facteur VII recombinant	109
IV. Patients et méthodes	111
A. Notre étude	112
V. Résultats	116
1) Le profil clinique des patients.....	116
2) Diagnostic de la CIVD dans notre étude.....	119
3) Répartition des patients par tranche d'âge.....	119
4) Répartition des patients en fonction du sexe.....	120
5) Les femmes enceintes	121
6) Les antécédents personnels des patients	122
7) Répartition des patients en fonction du motif d'hospitalisation	123
8) Répartition des patients en fonction de la symptomatologie clinique	125
9) Bilan d'hémostase	127
10) Répartition des patients selon le pronostic	129
VI. Discussion.....	131
Conclusion.....	142

Introduction

I. Introduction :

La coagulation intravasculaire disséminée est un syndrome acquis au pronostic sévère et même mortel (DIC = Death Is Coming), caractérisé par l'activation systémique des mécanismes de la coagulation et rencontré dans de nombreux contextes médicaux et/ou chirurgicaux [1].

Les premières observations cliniques sur la CIVD ont été faites il ya plusieurs siècles par Celse, qui a décrit des saignements diffus provenant de plusieurs sites après une morsure de serpent. En 1834, Dupuy [2] remarqua qu'une coagulation intravasculaire généralisée est déclenchée chez le chien après une injection de matières cérébrales. En 1875[2], Landois a noté que les chiens ayant reçu du sang humain par voie intraveineuse développèrent des thrombi hyalins dans les vaisseaux mésentériques.

En 1951[2], Schneider a noté une diminution du taux fibrinogène et des dépôts de fibrine microscopiques chez une patiente avec décollement placentaire. Découverte par Hardaway et Mac Kay en 1961, la CIVD était liée à la septicémie et la défaillance d'organe.

En littérature ancienne, la CIVD était appelée « Coagulopathie de consommation » qui définit une entité biologique généralement fausse car la consommation des facteurs est souvent inférieure à leur dégradation, Plus tard le terme « Syndrome de défibrination » a été utilisé, mais le plus approprié est le « Syndrome de défibrinogénéation » lui aussi discutable car l'abaissement du taux de fibrinogène est variable [2].

Quant au concept de « Coagulation intravasculaire disséminée », il est consacré par l'usage et ne peut être démontré que par des images anatomopathologiques rarement obtenus en pratique, et qui montrent la présence de microthrombi intravasculaires disséminés [3].

La physiopathologie des CIVD, très complexe passe par une génération intense de la thrombine.

Quelles que soient leurs étiologies, les CIVD sont associées à une grande variété de manifestations, depuis de modestes altérations de la coagulation uniquement biologiques jusqu'à des états très sévères où les complications hémorragiques peuvent être au premier plan, alors que les microthrombi contribuent à la constitution de défaillances multiviscérales, dont l'aspect le plus caricatural est représenté par le purpura fulminans [4].

Les signes biologiques associent typiquement un polydéficit en facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs II, V, VIII) et en inhibiteurs physiologiques (protéine C, protéine S et antithrombine), une thrombopénie avec une élévation du taux des D-dimères et des produits de dégradation du fibrinogène. Le diagnostic, parfois difficile, en effet parmi les différents paramètres de l'hémostase, nombre d'entre eux sont anormaux, mais aucun ne permet de manière isolée de porter le diagnostic de CIVD. Les tests « globaux » de la coagulation, taux de prothrombine, temps de céphaline + activateur et la numération plaquettaire permettent une première évaluation. Toutefois, ces tests ne sont pas spécifiques de la CIVD et manquent de sensibilité.

Ainsi, lorsqu'ils sont normaux, on ne peut exclure une activation débutante de l'hémostase, qui ne sera détectable qu'ultérieurement lors de la répétition de ces tests [5].

Ce diagnostic tend à être simplifié par l'application de système de scores d'imputabilité basés sur des critères anamnestiques cliniques et sur des tests biologiques simples.

La pierre angulaire de la prise en charge de patients ayant une CIVD reste le traitement étiologique.

De nouveaux outils thérapeutiques prenant pour cible l'initiation de la coagulation (inhibition du facteur tissulaire) ou limitant l'amplification de la génération de thrombine en restaurant les systèmes inhibiteurs (antithrombine, protéine C activée) semblent prometteurs mais leur efficacité reste à prouver [1].

A travers 30 cas diagnostiqués au sein du laboratoire d'immuno-hématologie, nous mettons le point sur les particularités clinico-biologiques, les données consensuelles et l'évolution souvent péjorative des CIVD.

Rappel sur l'hémostase

II. Rappel sur l'hémostase :

A. Introduction :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et prévenir les thromboses [6].

C'est une série de réactions cellulaires et biochimiques qui vise à l'obturation et au colmatage de la fuite sanguine par deux premières étapes distinctes mais intriquées et dépendantes l'une de l'autre [7] : l'hémostase primaire qui forme un "thrombus blanc" (clou plaquettaire) et la coagulation qui consolide ce thrombus par un réseau de fibrine (thrombus rouge) [6].

La fibrinolyse, troisième étape de l'hémostase met en œuvre la plasmine qui résorbe le thrombus fibrinoplaquettaire.

L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système d'activateurs et d'inhibiteurs, permettant à l'hémostase de se développer au foyer même de la brèche vasculaire sans extension à distance. C'est un phénomène limité dans le temps et dans l'espace [7].

B. L'hémostase primaire :

1) Définition : (voir la figure 1)

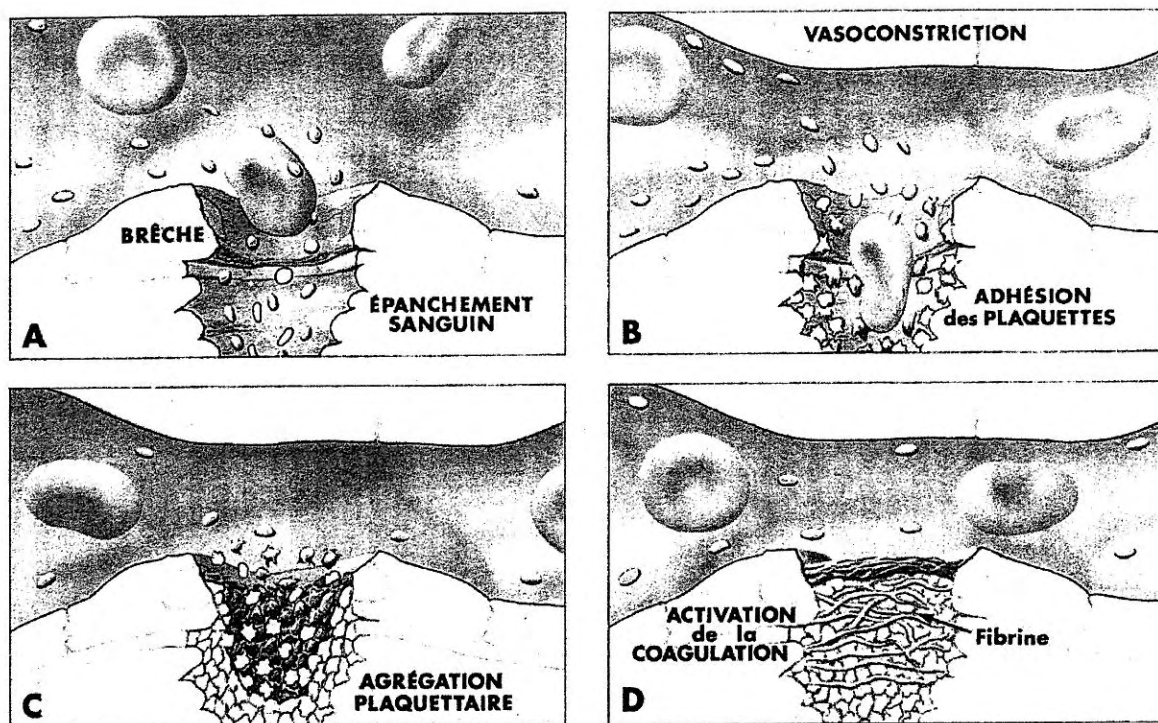


Figure 1: schéma montrant les étapes de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui aboutissent au colmatage initial d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot essentiellement plaquettaire ou « clou plaquettaire » [8]. Elle suffit à arrêter le saignement au niveau des capillaires et doit être renforcée par la coagulation si le vaisseau endommagé est de gros calibre.

2) Partenaires de l'hémostase primaire :

Quatre acteurs principaux dominent cette phase : les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur von Willebrand [7].

1. Paroi vasculaire :

La propriété fondamentale de la paroi vasculaire, est l'hémocompatibilité de la cellule endothéliale au repos qui est ainsi thromborésistante en prévenant l'activation du système de la coagulation. En revanche, la cellule endothéliale activée et surtout les structures sous endothéliales sont hautement thrombogènes.

a) La cellule endothéliale :

La thromborésistance de la cellule endothéliale est assurée par des propriétés actives et passives qui sont la charge ionique négative de la membrane, l'agencement antiadhésif des protéines de surface, la production locale de médiateurs antiagrégants plaquettaires, d'inhibiteurs de la coagulation ou encore d'activateurs de la fibrinolyse.

La cellule endothéliale activée exprime des protéines prothrombotiques (phospholipides, facteur tissulaire) à sa surface membranaire.

b) Le sous endothélium :

Les cellules endothéliales sont arrimées sur une couche de macromolécules qu'elles synthétisent elles-mêmes et qui sont très thrombogènes : collagène, fibronectine, laminine, VWF, glycosaminoglycanes.

2. Plaquette :

Il s'agit de cellules discoïdes anucléées de 2 à 3 μm de diamètre. Leur taux varie de 150 à 400 Giga/l [7].

Leur durée de vie est courte 4 à 8 jours. Cette durée se raccourcit dès qu'il y a activation de l'hémostase [6].

Elles présentent une structure très particulière en accord avec leurs fonctions; de l'extérieur vers l'intérieur elles comportent :

Une membrane riche en acide arachidonique, composée d'une double couche de phospholipides répartis de façon asymétrique [6], au sein de laquelle viennent s'arrimer des glycoprotéines [7].

Les phospholipides anioniques sont prédominants à l'intérieur de la plaquette et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire [6], au contact des composants plasmatiques, assurant ainsi leur fonction procoagulante. Les principales glycoprotéines sont le complexe GP Ib, récepteur de VWF impliqué dans l'adhésion plaquettaire à l'endothélium et le complexe GP IIb/IIIa, récepteur du fibrinogène impliqué dans le processus d'agrégation plaquettaire.

Un système membranaire complexe intracytoplasmique caractérise la cellule plaquettaire et ses fonctions de sécrétion :

Le système canaliculaire ouvert est un réseau membranaire constitué à partir d'invaginations de la membrane plasmique, dont le rôle est de permettre le déversement et le stockage des substances des granulations plaquettaires.

Le système tubulaire dense n'est pas ouvert sur l'extérieur et consiste en un lieu de stockage du calcium [7].

Sous la membrane plaquettaire on trouve un réseau musculo-squelettique (micro fibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette (micro-tubules) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette.

Trois types de granules intracytoplasmiques sont individualisables ;

- granules denses (ATP, ADP, sérotonine et calcium),
- granules alpha (facteur 4 plaquettaire, beta thromboglobuline, facteur Willebrand),
- grains lysosomiaux (protéases, hydrolases, phosphatases).

Ces produits stockés pourront être libérés et en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase [6].

3. Facteur Von Willebrand :

C'est une glycoprotéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes, Il est stocké par la cellule endothéliale, au sein des corps de Weibel-Palade, ou par les plaquettes, au sein des granules α .

Son rôle est double. Il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire GP Ib.

Le VWF représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII (facteur anti-hémophilique A).

4. Fibrinogène :

Protéine soluble synthétisée par le foie, substrat final de la coagulation. Il exerce en outre un rôle important au niveau de l'hémostase primaire en assurant les ponts moléculaires interplaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires.

3) Différentes étapes de l'hémostase primaire :

L'hémostase primaire se divise en deux temps [7] :

1. Temps vasculaire :

Il consiste en une vasoconstriction localisée [6].

De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou la thromboxane A₂, entretiennent ou accroissent cette vasoconstriction [7].

2. Temps plaquettaire : (voir la figure 2)

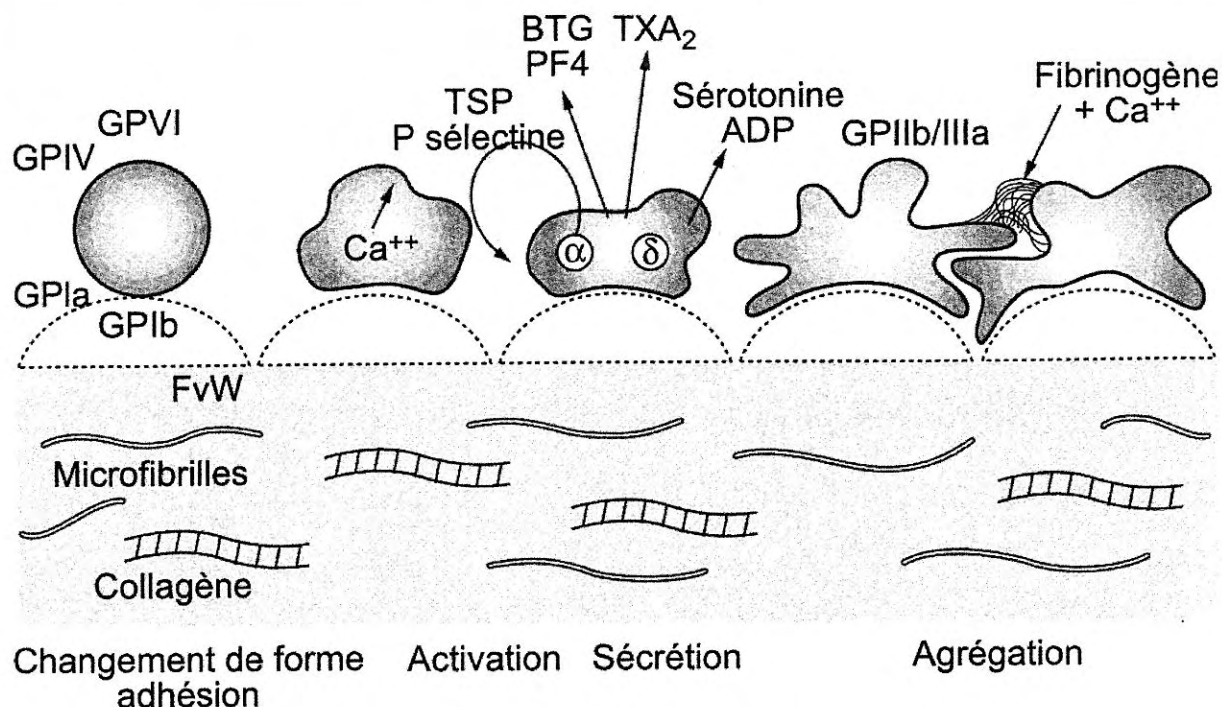


Figure 2 : Schéma synoptique de l'hémostase primaire [8]

GP : glycoprotéine ; VWF : facteur von Willebrand ; TSP : thrombospondine ; bTG : bêtathromboglobuline ; PF4 : facteur 4 plaquettaire ; TXA₂ : thromboxane A₂ ; ADP : acide adénosine diphosphate.

a) Adhésion plaquettaire au sous endothélium :

L'adhésion se produit par la GPIb qui se colle au sous endothélium grâce au VWF qui sert de ciment. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi [6].

b) Activation plaquettaire :

Les plaquettes ainsi activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion. Les granules

intracytoplasmiques fusionnent avec le système canaliculaire ouvert et y libèrent leur contenu, qui se déverse ainsi dans le plasma environnant.

Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, Fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (Facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA2) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique.

La plaquette activée génère la TXA2 à partir de ses phospholipides membranaires. (**Voir la figure 3**)

Phospholipides membranaires

Phospholipides membranaires des

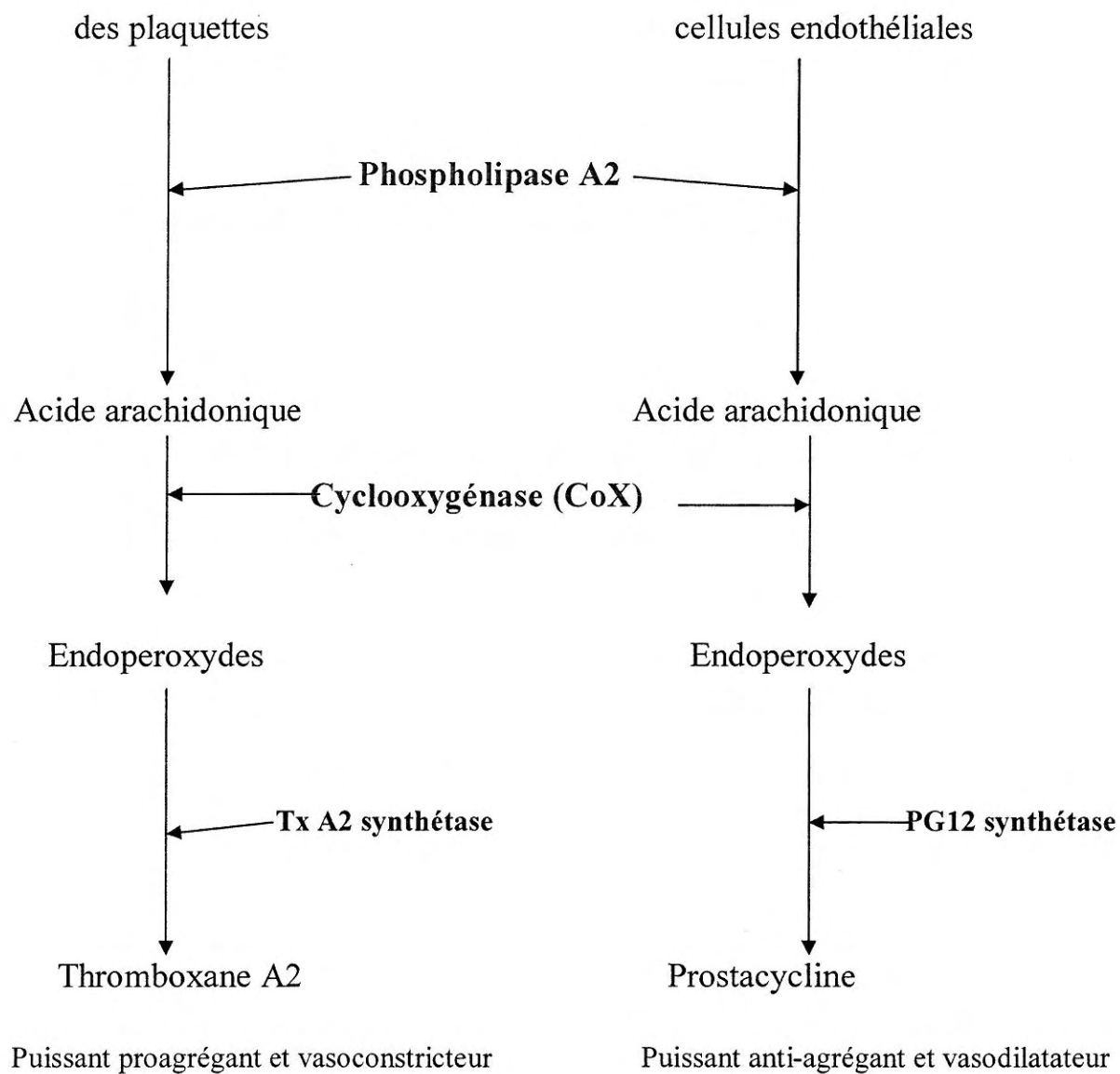


Figure 3 : Métabolisme des prostaglandines

c) Agrégation plaquettaire :

L'ADP et les premières traces de thrombine sont les principaux agonistes de l'agrégation plaquettaire, qui est ensuite amplifiée par d'autres substances telles que la TXA₂, l'adrénaline ou la sérotonine [7].

Les GP IIb/IIIa plaquettaire leur permettent de fixer le fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus [6].

d) Interaction hémostase primaire coagulation: fonction procoagulante des plaquettes :

Lors de l'activation plaquettaire, après exposition des plaquettes au collagène et/ou fixation du F XI [8], un autre phénomène essentiel se déroule, c'est le phénomène de « flip-flop » membranaire, permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma. Cette modification permet aux phospholipides chargés négativement, et notamment la phosphatidylsérine, de s'extérioriser et de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant par là considérablement les processus enzymatiques de la cascade de coagulation [7].

La fonction procoagulante peut être assurée par les plaquettes activées ou les microparticules qu'elles libèrent [9].

C. La coagulation plasmatique :

Le processus central de la coagulation est la génération de la thrombine, enzyme clé permettant la transformation du fibrinogène en fibrine [7]. Le processus de coagulation est localisé dans l'espace au site de la brèche vasculaire, et dans le temps, puisqu'il s'éteint sitôt que la brèche est obstruée [10].

1) Facteurs impliqués dans la coagulation :

1. Facteurs de la coagulation : (voir tableau 1)

Tableau 1: Les facteurs de la coagulation [6,10,11]

N° Facteur	Nom	Fonction	Synthèse	Demi-vie plasmatique (heure)	Particularité
Facteur I	Fibrinogène	Substrat	Hépatocyte et méga caryocyte	120	Absent du sérum
Facteur II	Prothrombine	Zymogène	Hépatocyte	80	Vit K dépendant
Facteur V	Proaccélérine	Cofacteur	Hépatocyte et méga caryocyte	24	Absent du sérum
Facteur VII	Proconvertine	Zymogène	Hépatocyte	6	Vit K dépendant
Facteur VIII	Anti- hémophilique A	Cofacteur	Endothélium	12	Absent du sérum
Facteur IX	Anti- hémophilique B	Zymogène	Hépatocyte	24	Vit K dépendant
Facteur X	Stuart	Zymogène	Hépatocyte	48	Vit K dépendant
Facteur XI	Rosenthal	Zymogène	Hépatocyte	60	---
Facteur XII	Flageman	Zymogène	Hépatocyte	60	---
Facteur XIII	Stabilisant fibrine	Zymogène	Hépatocyte	240	---
	Prékallikréine	Zymogène	Hépatocyte	35	---
	Kininogène de haut poids moléculaire	Cofacteur	Hépatocyte	150	---
	Facteur tissulaire	Cofacteur	Tissus	---	---

Les protéines de la coagulation plasmatique peuvent être regroupées, selon leur fonction en trois groupes : les précurseurs enzymatiques, les protéines dénuées d'activité enzymatique (cofacteurs) et les protéines ayant un rôle de substrat.

a) Précurseurs enzymatiques :

▪ **Zymogènes de sérine protéases :**

Les facteurs vitamine K-dépendants II, VII, IX, X d'une part, et les facteurs contacts XI, XII, prékallicréine d'autre part, circulent dans le plasma sous la forme d'un précurseur enzymatique inactif, ou proenzyme [7]. Dans le cas des facteurs II, VII, IX et X, la région N terminale est d'abord constituée d'un domaine riche en acide c-carboxyglutamique, acide aminé caractéristique des protéines vitamine K-dépendantes, impliqué dans la fixation calcium dépendante de ces protéines aux phospholipides membranaires des plaquettes activées.

Les facteurs XI, XII et la prékallicréine possèdent dans leur région N terminale des domaines qui leur permettent d'établir des interactions protéine-protéine.

▪ **Zymogène d'une transglutaminase :**

Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase. Il intervient pour stabiliser le caillot de fibrine.

b) Cofacteurs :

Le F V, le facteur VIII et le kininogène de haut poids moléculaire jouent le rôle de cofacteur [11].

Les facteurs Va et VIIIa ont un rôle de potentialisateur des interactions enzymatiques et interviennent respectivement au sein de deux complexes enzymatiques de la cascade de la coagulation, le complexe tenase (VIIIa) et le complexe prothrombinase (Va).

c) Fibrinogène :

Le fibrinogène représente le troisième type de facteur de la coagulation, jouant un rôle de substrat sans activité enzymatique ou catalytique propre.

2. Phospholipides:

Ils constituent une surface moléculaire catalytique, ce sont la phosphatidylsérine plaquettaire et le facteur tissulaire.

La phosphatidylsérine plaquettaire est exprimée à la surface de la membrane plaquettaire lors de son activation.

Le FT, protéine transmembranaire, est exprimé de façon inductible par la cellule endothéliale activée, et de façon constitutive par les cellules sous-endothéliales, fibroblastes et cellules musculaires lisses [7].

3. Ion calcium :

Cet ion est indispensable à la coagulation, car il permet la fixation des facteurs vitamine K-dépendants sur les phospholipides plaquettaires [12].

2) Différentes étapes de la coagulation : (voir les figures 4 et 5)

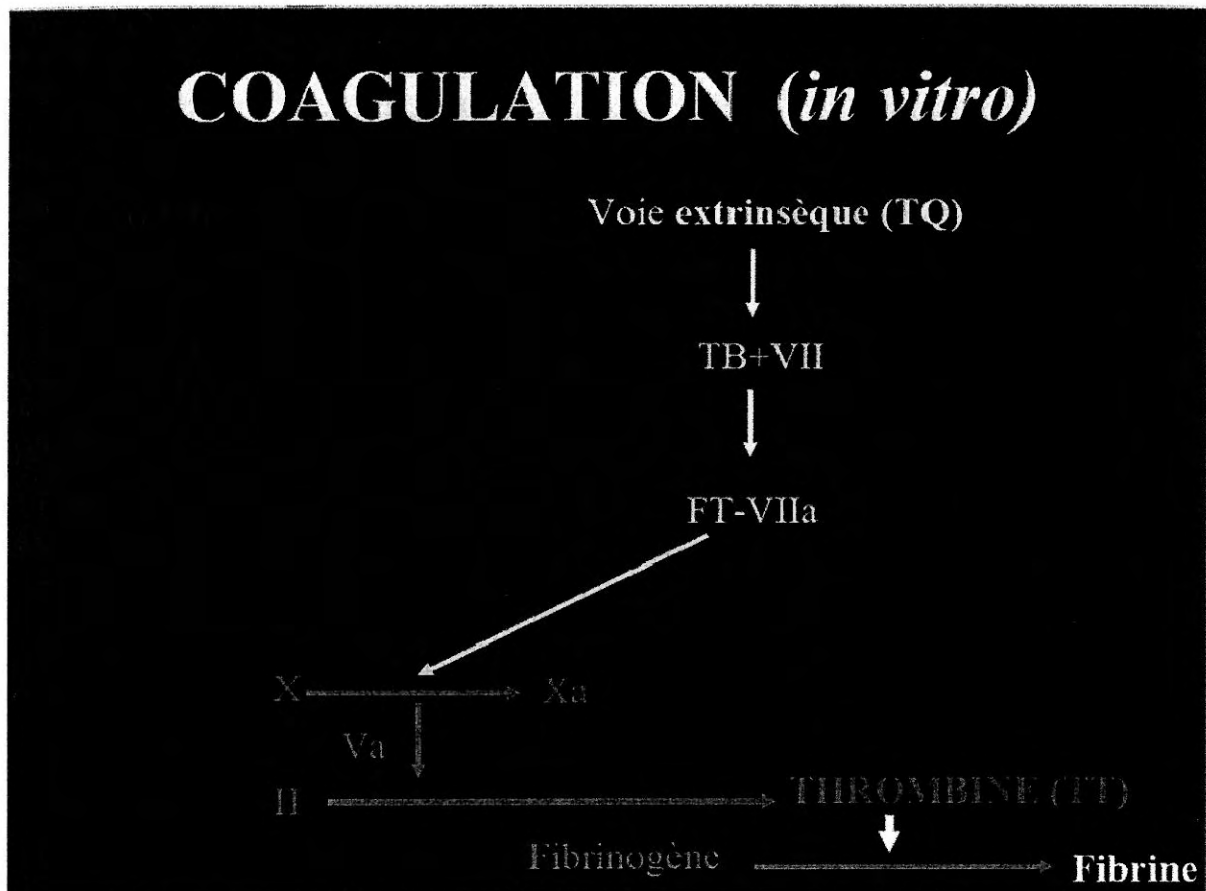


Figure 4 : La conception classique du phénomène de coagulation [13]

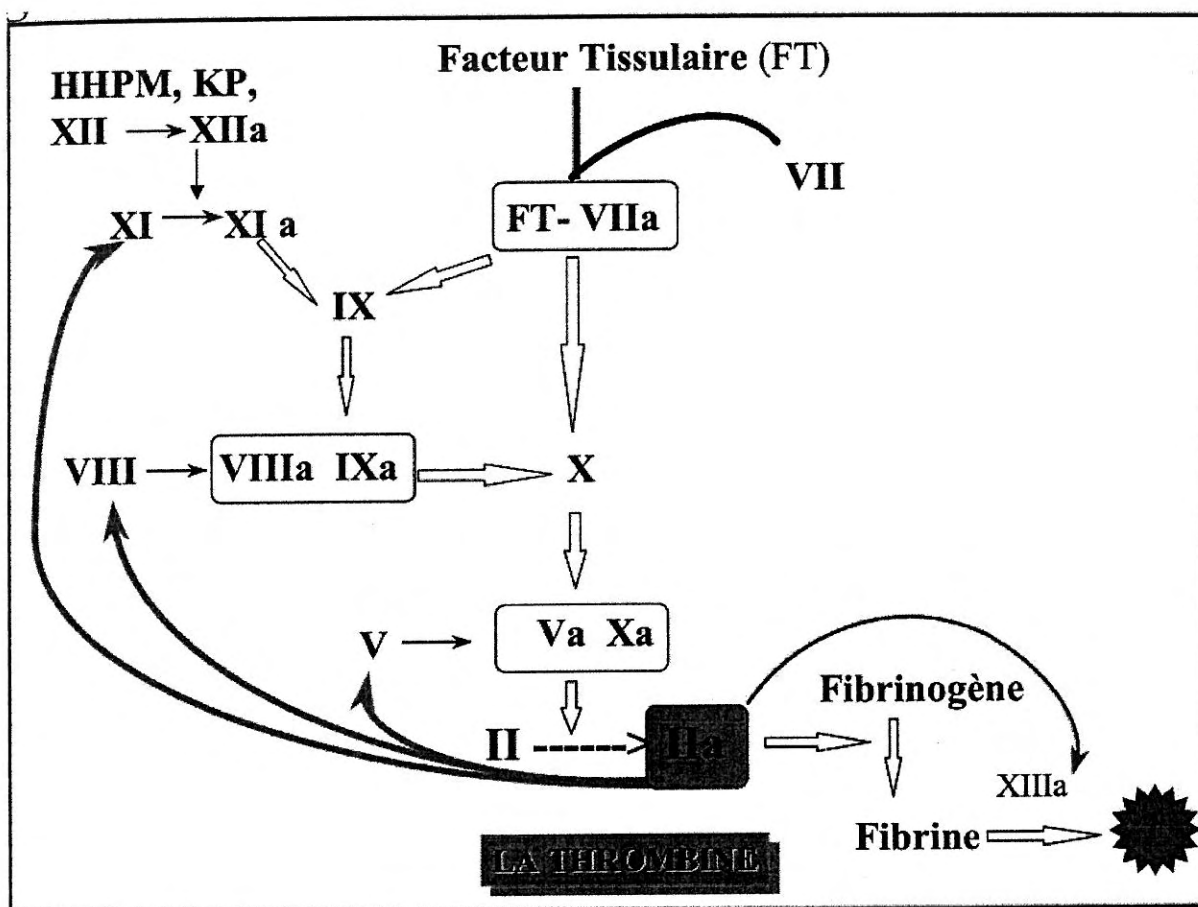


Figure 5 : La cascade enzymatique de la coagulation in vivo [6]

La conception classique du phénomène de coagulation comportait deux voies d'activation :

- La voie intrinsèque (lente) dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur, c'est la voie du système contact.
- La voie extrinsèque (rapide) qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire.

Le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque-voie extrinsèque [6].

1. Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire :

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire est mis en contact avec le sang circulant. Celui-ci contient à la fois le facteur VII et des traces de facteur VIIa.

Le facteur tissulaire exposé capte à la fois le facteur VII et le facteur VIIa et il en résulte une auto-activation immédiate du facteur VII. Le complexe binaire FT /VIIa active ensuite les facteurs IX et X fixés à proximité sur les surfaces membranaires.

2. Formation de la thrombine et amplification du processus :

Les facteurs IXa et Xa activent leurs substrats respectifs (facteurs X et II). Au terme de ces réactions, les premières molécules de thrombine sont formées.

La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation.

– Elle va stimuler les plaquettes qui passent à proximité en se fixant sur son récepteur activable par les protéases. Elle permet ainsi le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes et l'accroissement du thrombus plaquettaire pour une exposition plus grande de phospholipides membranaires.

– Elle active les cofacteurs VIII et V leur permettant de remplir leur fonction : le facteur VIIIa vient accélérer l'activation du facteur X par le facteur IXa et le facteur Va vient accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa. Elle est aussi capable d'activer le facteur XI (phénomène lent), renforçant les réactions qui mènent à sa propre production.

3. Activation du facteur XI et phase contact :

La voie intrinsèque ou endogène : Elle est la conséquence du contact de protéines plasmatiques avec le sous-endothélium.

En cas de lésion de l'endothélium, le facteur XII et le KHPM se fixent au sous-endothélium.

La prékallikréine est alors transformée en kallikréine par une protéase de la paroi vasculaire. La kallikréine active à son tour le facteur XII qui lui-même active le facteur XI, qui active en retour le facteur IX pour renforcer la génération du complexe tenase [7].

Le rôle de cette voie d'activation dans la coagulation est mineur.

4. Formation du caillot de fibrine : (voir la figure 6)

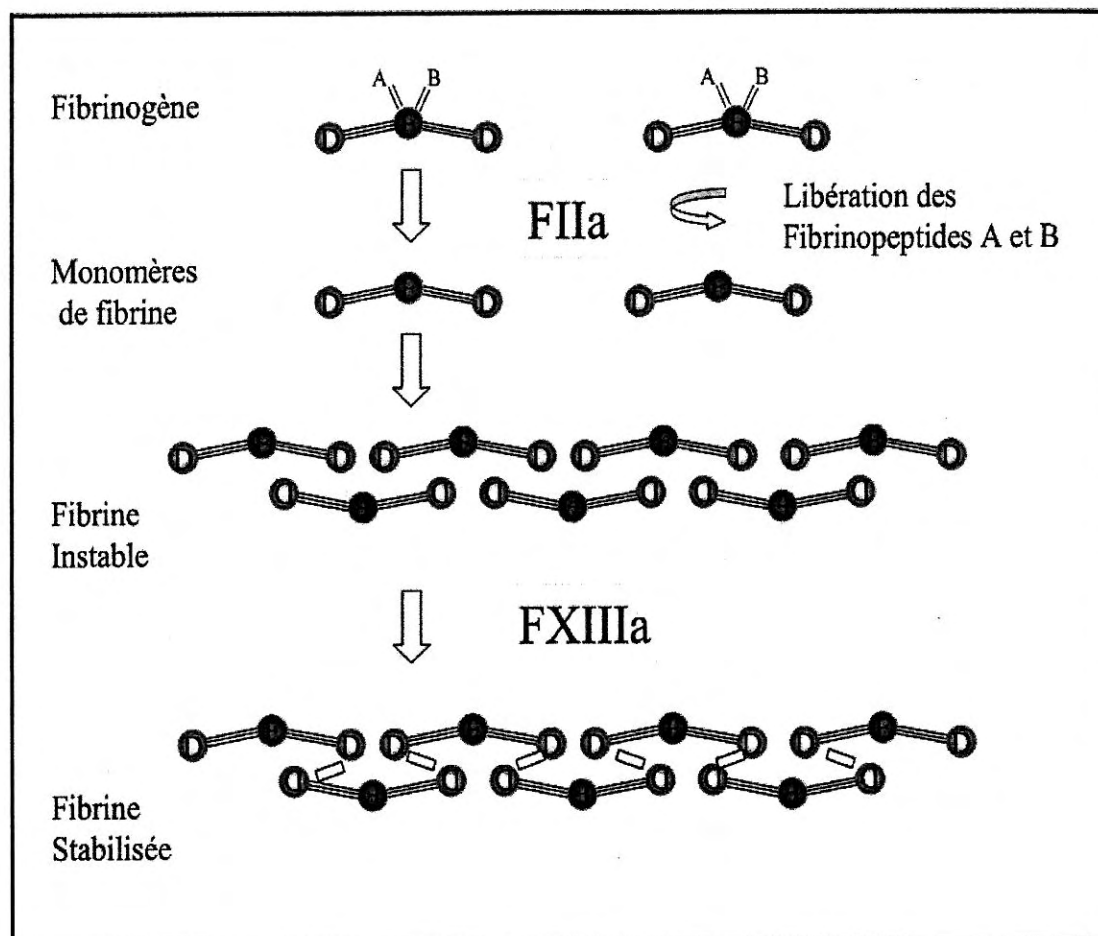


Figure 6 : la fibrinoformation [6]

Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, la thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

a) Protéolyse du fibrinogène :

Le Fg est constitué de trois paires de chaînes Aa, Bb et c.

La thrombine clive l'extrémité N terminale des chaînes Aa et Bb et sépare ainsi les fibrinopeptides A et B des monomères de fibrine.

b) Polymérisation de la fibrine :

La libération des fibrinopeptides donne naissance à de nouvelles séquences sur les chaînes a et b des monomères de fibrine.

Ces séquences s'apparient avec des séquences complémentaires sur les chaînes a et b d'un monomère voisin, ce qui entraîne la formation d'un polymère de fibrine.

c) Stabilisation de la fibrine :

Le polymère de fibrine instable doit être stabilisé par le facteur XIIIa qui crêe des liaisons covalentes entre les chaînes c de deux monomères de fibrine adjacents et entre les chaînes a de plusieurs monomères. Cette liaison conduit à la formation d'un caillot de fibrine très solide et stable [11].

3) Régulation de la coagulation :

Un système physiologique de régulation de la coagulation est mis en œuvre.

1. Mécanismes non spécifiques :

L'extension des réactions de la coagulation à distance de la brèche vasculaire est limitée par l'effet de dilution, dû au flux sanguin, qui empêche l'accumulation locale de thrombine et la coagulation de proche en proche [7].

2. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation : (voir le tableau 2 et la figure 7)

Tableau 2: Les inhibiteurs de la coagulation [10]

Protéine	Fonction	Synthèse	Demi-vie plasmatique (heure)
Antithrombine	Inhibiteur	Hépatocyte	60
Protéine C	Proenzyme	Hépatocyte	6
Protéine S	Cofacteur	Hépatocyte- mégacaryocyte	Non déterminée
TFPI (inhibiteur facteur tissulaire)	Inhibiteur	Endothélium	Non déterminée

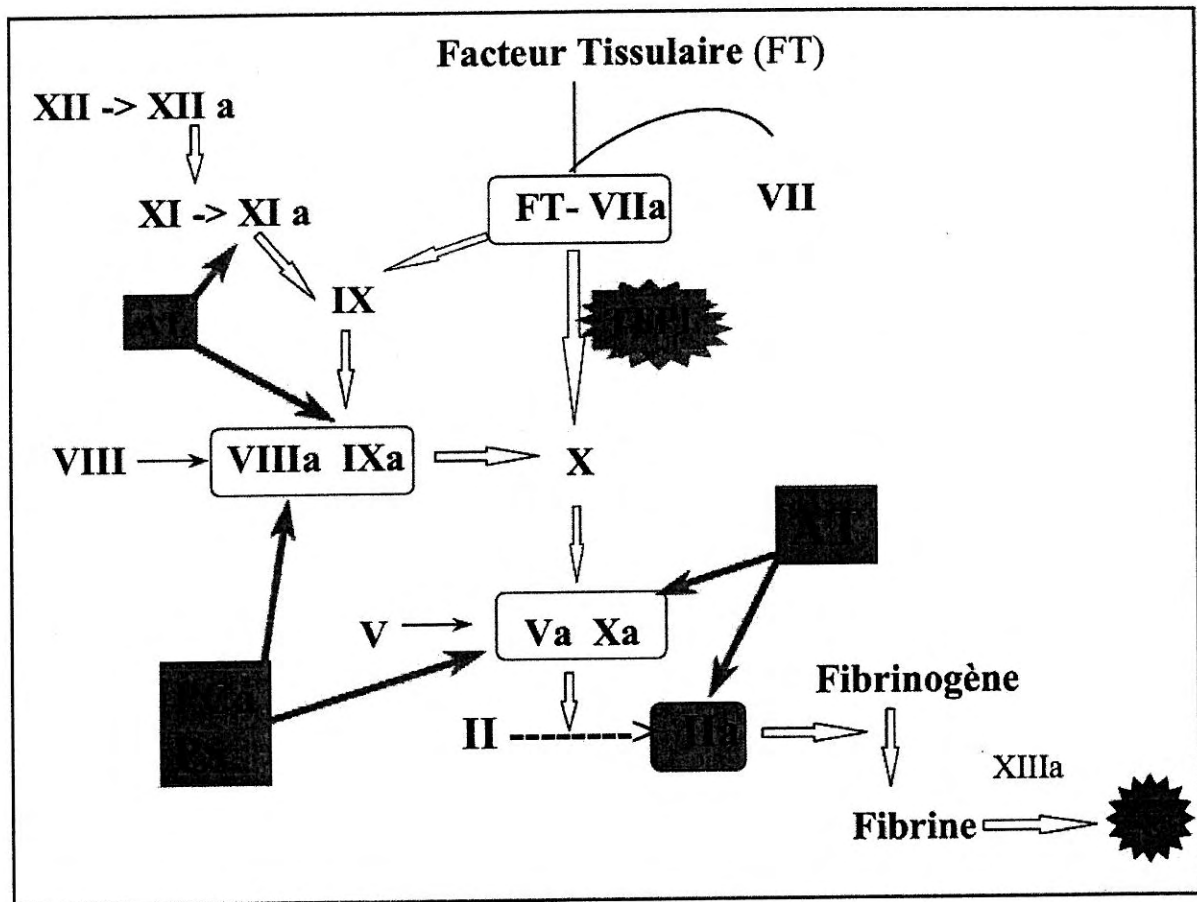


Figure 7: Action des inhibiteurs de la coagulation [6]

a) Antithrombine :

L'AT est une serpine synthétisée par le foie, pour être active elle doit se lier à son substrat et aux héparanes sulfates du vaisseau.

Elle neutralise préférentiellement l'activité de la thrombine (IIa) mais aussi celle des autres facteurs de la coagulation à activité enzymatique (VIIa, IXa, Xa), à distance du caillot de fibrine.

b) Système de la protéine C :

La PC est activée par la thrombine après sa liaison à la TM exprimée par la membrane endothéliale [7].

La PCa est une sérine protéase vitamine K-dépendante, a besoin pour agir de son cofacteur, la protéine S.

La PCa, va exercer son effet anticoagulant en inactivant par protéolyse les facteurs Va et VIIIa.

c) Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire :

La voie du FT est régulée par un inhibiteur plasmatique produit par la cellule endothéliale, le TFPI.

Le rôle du TFPI devient important après la génération de faibles quantités de facteur Xa sur lequel il se fixe. Il se forme ainsi un complexe quaternaire Xa-TFPI-VIIa-FT.

Le complexe VIIa-FT est inhibé, bloquant ainsi la production de Xa et de IXa [11].

D. La fibrinolyse : (voir la figure 8)

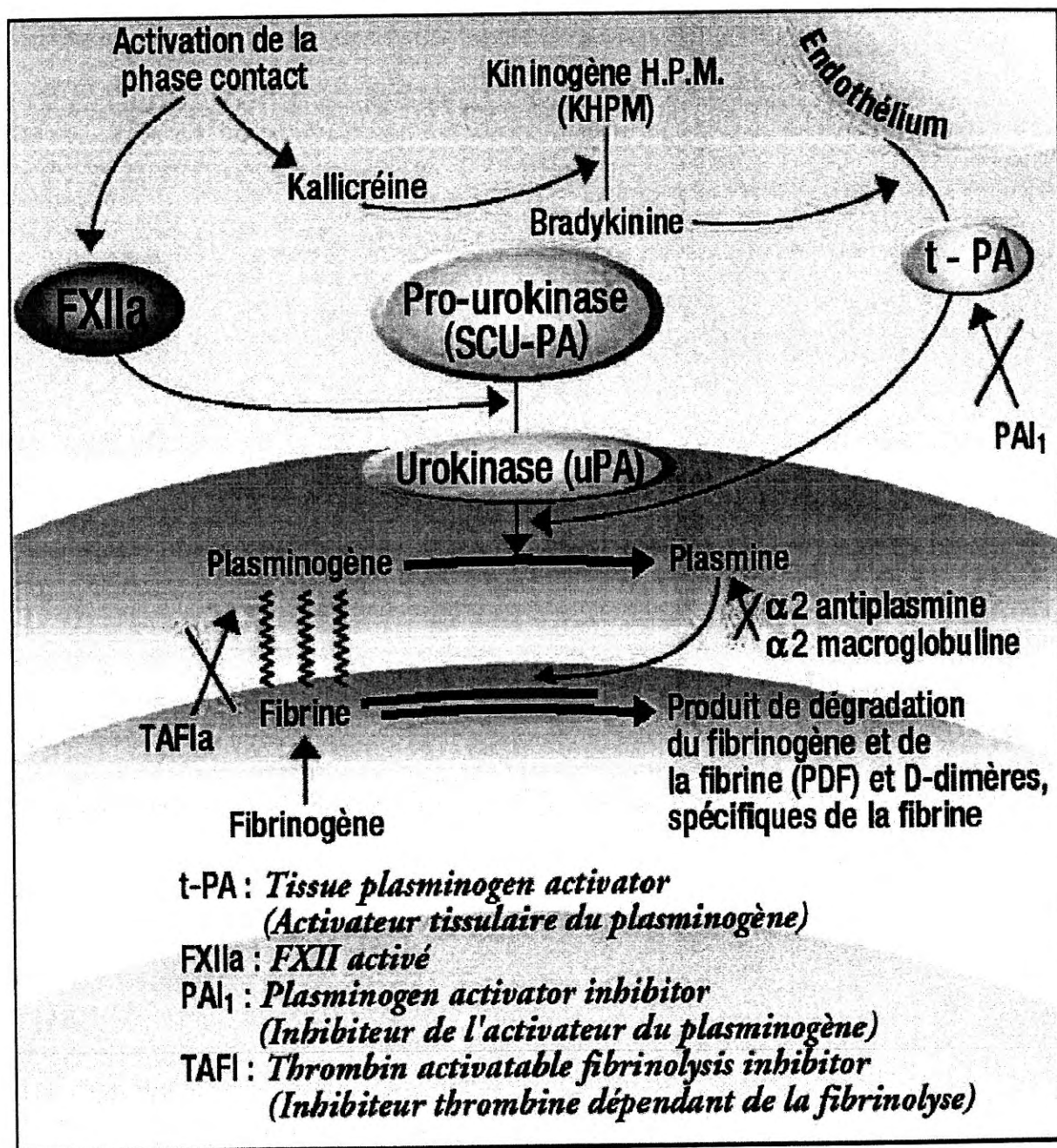


Figure 8 : La fibrinolyse [14]

1) Définition :

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine.

2) Organisation du système de la fibrinolyse:

1. Plasminogène :

Le plasminogène, glycoprotéine d'origine hépatique, qui se fixe sur la fibrine stabilisée permettant la génération locale de plasmine.

2. Plasmine :

L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine, elle protéolyse la fibrine, mais en excès elle peut dégrader:

- Le fibrinogène en produits de dégradation du fibrinogène.
- Les FV, FVIII, FXIII, VWF.

3. Activateurs du plasminogène :

a) L'activateur tissulaire du plasminogène :

Le t-PA active le plasminogène par protéolyse, sa sécrétion vasculaire est initiée par de nombreux stimuli d'activation de la cellule endothéliale : thrombine, cytokines pro-inflammatoires, anoxie, acidose, stase [7].

b) La pro-urokinase :

La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine [6].

c) Le système contact :

Il peut activer directement le plasminogène. La formation de kallicréine permet l'activation de l'u-PA.

Elle conduit également à la synthèse de bradykinine qui stimule la sécrétion du t-PA [15].

4. Inhibiteurs de la fibrinolyse :

a) L' α 2- antiplasmine :

Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule hépatique qui neutralise la plasmine non liée à la fibrine.

b) PAI (inhibiteur des activateurs du plasminogène) :

Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule endothéliale qui inhibe le t-PA et l'u-PA [7].

Le PAI-1 est l'inhibiteur surtout du t-PA et le PAI-2, présent essentiellement chez la femme enceinte, est l'inhibiteur de l'urokinase [6].

c) Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine :

Le TAFI est une glycoprotéine de synthèse hépatique, il inhibe la fibrinolyse en réduisant la fixation du plasminogène à la fibrine [16].

E. La phase pré-analytique en hémostase : (voir le tableau 3)

Tableau 3 : Protocole standard pour les tests courants d'hémostase [18]

	Recommandé	Acceptable	Non conforme
Tube	Sous vide stérile Verre silicone ou PET étanche Bouchon inerté Volume résiduel d'air < 20 %		Autres
Anticoagulant	Citrate 0,109 M (3,2 %) CTAD 0,105 M	Citrate 0,129 M (3,8 %)	Autres
pH plasma anticoagulé	7,3 à 7,45		< 7,3 et > 7,45
Hématocrite	0,30 à 0,55	Résultats sous réserve si > 0,55 ou < 0,30	
Taille de l'aiguille	19 à 22 gauge	23 gauge en pédiatrie Tubulure avec volume mort < 150 ml	Autres
Garrot	< 1 min	> 3 min	
Site de ponction	Veineux éloigné de toute perfusion	Artériel Prélèvement sur cathéter après rejet de 5 à 10 ml	Autres
Place du tube	2 ^{ème} tube après tube de purge ou après tube sec sans activateur	1 ^{er} tube	Après tube sec avec activateur ou anticoagulant autre que citrate
Remplissage	> 90 %		< 80 %
Transport	18 à 22 °C Position verticale si possible		< 4 et > 30 °C
Délai	< 2 h < 4 h si CTAD	< 4 h < 6 h pour TP	> 4 h > 6 h pour TP
Centrifugation	2 000 à 2 500 g, 15 min	4 500 à 11 000 g, 2 min	< 1 500 g
Double centrifugation	Pour ACC-LA, RPCa et avant congélation		
Température de centrifugation	Thermostatée 18 à 22 °C		Non thermostatée
Congélation	Rapide à - 70 °C	Rapide à - 20 °C	
Conservation	- 70 °C tube non mouillable avec bouchon à vis Capacité adaptée au volume	- 20 °C, < 15 j	> - 20 °C
Transport congelé	Carboglace		
Décongélation	Rapide à 37 °C	Température ambiante ou > 37 °C	

La phase pré-analytique est une étape cruciale de la réalisation de l'examen biologique, elle conditionne la validité du résultat.

Les analyses de biologie médicale font partie intégrante de la chaîne de soins.

1) Définition :

La phase pré-analytique comporte le prélèvement, le transport et la conservation de l'échantillon, sa centrifugation et éventuellement son prétraitement jusqu'à l'analyse proprement dite.

Cette étape pré-analytique est sous la responsabilité du biologiste (conformément au GBEA) qu'elle soit traitée par des personnes placées sous sa responsabilité (techniciens, préleveurs) ou non (infirmières des services cliniques) [17].

2) Recommandations du GEHT:

Les recommandations du GEHT fixent un certain nombre de points sur cette phase pré-analytique :

1. Le prélèvement :

a) Les préconisations au patient :

Les conditions idéales requièrent un patient au repos depuis plus de 5 minutes, le matin à jeun, voire après un déjeuner léger sans matière grasse.

La caféine, le tabac sont déconseillés. L'exercice physique provoque une élévation des globules blancs par démarginalisation et une augmentation également des plaquettes (mais inférieure à 600 000). Une activation statistiquement significative de la coagulation et de la fibrinolyse peut être constatée par une augmentation des D-dimères, du t-PA, PAI et une

modification du TEG (thromboélastogramme) et du test de génération de thrombine.

b) Le matériel de prélèvement :

Le diamètre d'aiguille est préférentiellement de 1 à 0,7 mm. Pour les patients avec des veines difficiles et pour les enfants, les aiguilles à ailettes type "épicrâniennes" sont utilisables à condition que la tubulure soit courte (longueur inférieure à 6 cm et volume mort inférieur à 150 μ L).

c) Le choix du tube :

Le tube utilisé pour les tests d'hémostase sera sous vide, en verre siliconé ou PET (polyéthylène téréphtalate) "étanchéifié" portant le marquage CE. L'anticoagulant sera préférentiellement du citrate de sodium 0,109 M (recommandé), la concentration de 0,129 M est cependant considérée comme acceptable par le GEHT.

Le mélange CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole), utile à l'étude des glycoprotéines membranaires des plaquettes en cryométrie de flux, doit être conservé à l'abri de la lumière. Tout autre anticoagulant est non conforme.

Il est aisé de s'assurer de ce premier point dès lors que l'on travaille sur le tube primaire, la vigilance sera donc de mise si le service d'hémostase travaille sur tube décanté.

2. Pendant le prélèvement :

Si une perfusion est posée, le site de prélèvement choisi en est éloigné. Le garrot doit être peu serré et posé peu longtemps afin d'éviter toute activation des cellules endothéliales et donc de la fibrinolyse.

L'ordre des tubes est fondamental : le tube citraté doit être prélevé en deuxième position après un tube dit de purge. Si le bilan nécessite par ailleurs de prélever un tube sec, il est classique de prélever celui-ci en premier, assurant ainsi ce rôle de purge. Attention, seuls les tubes secs sans activateur peuvent être utilisés comme tubes de purge. En effet, certains tubes secs contiennent des activateurs puissants de la coagulation qui peuvent contaminer facilement le tube d'hémostase si celui-ci est prélevé en deuxième position. Si la ponction veineuse est franche et que la prescription ne comporte que des analyses courantes d'hémostase, le premier tube peut être le tube citraté (absence de tube de purge). Si le préleveur est un membre du personnel du laboratoire, il est sensibilisé à l'impact du prélèvement sur la qualité du résultat s'il s'agit de personnel externe au laboratoire, le laboratoire doit lui fournir toutes les informations nécessaires aux bonnes pratiques de prélèvement (comme par exemple changer l'ordre des tubes, si nécessaire).

❖ Le remplissage du tube citraté :

Pour respecter la dilution finale attendue, le tube doit être idéalement rempli à plus de 90 %, et tout remplissage inférieur à 80 % doit faire refuser l'échantillon.

3. Après le prélèvement :

Si les échantillons doivent être transportés jusqu'au laboratoire, ils doivent l'être en position verticale afin d'éviter au maximum le contact du sang avec le bouchon (qui doit être inerte), à température ambiante maîtrisée. Une température de + 2 à + 4 °C est à proscrire. Un délai maximum de 6 h pour un temps de Quick est accepté. Au-delà les tubes doivent être centrifugés, les plasmas décantés et congelés, sinon les analyses peuvent donner des résultats d'interprétation difficile.

Toute congélation est faite sous faible volume (500 à 1200 µL) dans des tubes en matériau non mouillable et à bouchons à vis, le plus rapidement possible et de préférence à -70 °C plutôt qu'à - 20 °C. La décongélation doit également être rapide au bain-marie à 37 °C, et non à température ambiante sur la paillasse ou au four microonde.

Le plasma décongelé est homogénéisé et le test réalisé immédiatement après, la recongélation est contre-indiquée pour les tests fonctionnels.

4. Avant le dosage :

Une seule centrifugation (2 000 à 2 500 g, 15 min, 18-22 °C) est suffisante pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes sur lequel réaliser les tests de pratique courante.

Une double centrifugation est recommandée, avec décantation du plasma entre les deux, pour le test de résistance à la PC activée, et pour tout plasma devant être congelé.

Ceci pour obtenir un nombre de plaquettes résiduelles inférieur à 10 G/L [18].

F. Exploration de l'hémostase :

1) Exploration de l'hémostase primaire :

1. Numération plaquettaire :

La numération se fait par méthode automatique, le taux plaquettaire normal est compris entre 150 et 400 G/L. Le sang prélevé par ponction veineuse franche est recueilli dans des tubes contenant un anticoagulant, l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) [19].

2. Temps de saignement :

C'est le temps nécessaire à l'arrêt spontané d'un saignement provoqué par une petite coupure superficielle.

Il explore les différents éléments concourant à l'hémostase primaire [7].

3. Temps d'occlusion (PFA-100®) :

Il consiste en une simulation de l'hémostase primaire, réalisée par l'écoulement forcé de l'échantillon sanguin dans un tube capillaire aboutissant à une membrane couverte de collagène et d'adénosine disphosphate, ou de collagène et d'épinéphrine.

4. Etude du facteur Von Willebrand :

Le dosage de l'activité VWF est réalisé par mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine, qui dépend de l'affinité du VWF à la glycoprotéine Ib plaquettaire [19].

5. Etude de l'activité ADAMTS-13 :

La quantification de l'activité ADAMTS-13 peut se faire soit par la technique de liaison VWF collagène [20], ou en utilisant des kits commerciaux basés sur la technique de transfert d'énergie de résonance fluorescence [21].

2) Exploration de la coagulation :

1. Temps de céphaline + activateur :

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, célite ou autre) et de calcium.

Le temps normal varie de 30 à 40 secondes. On utilise aussi le rapport TCA patient /TCA témoin qui doit être inférieur à 1,2-1,5 [22].

Le TCA explore les facteurs contacts (facteurs XII, XI, kininogène de haut poids moléculaire et prékallikréine) et les facteurs du tronc commun IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène [7].

2. Temps de Quick :

Le correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaqueté, en présence de thromboplastine (source de facteur tissulaire) et de calcium.

Le TQ explore le facteur VII, facteurs de la voie extrinsèque, et les facteurs de la voie commune IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène.

Il est compris entre 10 et 13 secondes en fonction de la thromboplastine utilisée, et est exprimé en pourcentage par rapport à un pool de plasma calculé selon une

courbe de référence, on le nomme alors taux de prothrombine dont la normalité se situe entre 70 et 100 %.

Le TQ pratiqué dans le cadre de la surveillance d'un traitement anticoagulant par antivitamine K doit s'exprimer en INR (international normalized ratio) calculé selon un index international permettant de s'affranchir des variations de sensibilité des différents réactifs utilisés [7].

3. Temps de thrombine :

C'est la mesure du temps de coagulation d'un plasma après l'apport d'une quantité connue de thrombine. Les résultats sont exprimés en secondes, par référence à un témoin.

Valeur normale : 20 s / témoin (pathologique: > témoin +6s)

4. Dosage du fibrinogène par technique de Clauss :

Temps de coagulation d'un plasma dilué ajouté d'un excès de thrombine. Son taux est normalement compris entre 2 à 4 g/L.

5. Temps de reptilase :

La reptilase est une enzyme extraite d'un venin de serpent : elle transforme le fibrinogène en fibrine et elle est insensible à l'héparine.

Ce test permet d'identifier les allongements du temps de thrombine dus à la présence d'héparine [22].

6. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation: (Voir le tableau 4)

Il repose sur la capacité du plasma à tester à corriger le temps de coagulation d'un plasma spécifiquement déficitaire du facteur à doser [7].

Tableau 4 : Concentration plasmatique des protéines de la coagulation [11]

Proteine	Concentration plasmatique (mg/L)
Fibrinogène	2-4.10 ³
Prothrombine	100-150
Proaccélérine	5-10
Proconvertine	0,35-0,6
Anti-hémophilique A	0.1-0.2
Anti-hémophilique B	7-17
Stuart	3-5
Rosenthal	3-6
Hageman	30-40
Stabilisant fibrine	20-30
Prékallikréine	25-50
Kininogène de haut poids moléculaire	60-90
Facteur tissulaire	---
Antithrombine	180-300
Protéine C	2.7-6
Protéine S	25
TFPI	0.1

7. Recherche d'un déficit en F XIII :

Le déficit en FXIII est étudié par redissolution du caillot de fibrine par l'acide monochloracétique à 1 % : un caillot non stabilisé par le facteur XIII se dissout en moins de 10 minutes [23].

8. Exploration des systèmes de régulation de la coagulation :

L'exploration des inhibiteurs de la coagulation est nécessaire pour dépister des facteurs de risque de la thrombose.

Pas de tests globaux et chaque protéine doit être dosée séparément : AT, PC, protéine S [22].

3) Exploration de la fibrinolyse :

1. Tests globaux :

a) Lyse du caillot sanguin.

b) Temps de lyse du caillot des euglobulines ou test de von Kaulla :

La précipitation des euglobulines plasmatiques à pH 5,9 entraîne une élimination incomplète des inhibiteurs de la lyse tels que l' α 2- antiplasmine, l' α 2-macroglobuline, le PAI-1 en partie et l'AT.

Cette élimination importante des inhibiteurs du système fibrinolytique permet d'obtenir des temps de lyse plus courts.

Ainsi, le temps de dissolution du caillot des euglobulines chez un sujet normal est supérieur à 3 heures.

2. Tests analytiques :

a) Dosage du plasminogène :

Technique chromogénique pour dosage fonctionnel, elle repose sur l'activation du plasminogène par la streptokinase.

La valeur normale : 0.8 à 1.20 UI/ml.

b) Dosage des antiplasmines :

Surtout de l' α 2-antiplasmine se fait par une technique colorimétrique basée sur un test d'inhibition rapide de la plasmine avec quantification de la plasmine résiduelle.

c) Recherche des complexes plasmine-antiplasmine :

Elle est basée sur le fait qu'il existe dans PAP des déterminants antigéniques absents du plasminogène. La recherche se fait par des méthodes immunoenzymatiques.

Les résultats, comparés à ceux des TAT, permettent d'évaluer l'importance respective de l'activation de la coagulation et de celle de la fibrinolyse. Cette comparaison est utile en particulier dans les CIVD.

d) Temps de thrombine et dosage du fibrinogène :

Décrit ci-dessus.

e) Dosage des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine sériques :

Les PDF sont dosés par la technique d'agglutination de particules de latex sur plaque.

f) Dosage des D-dimères :

Les D-dimères peuvent être dosés de manière semi-quantitative, en utilisant le test d'agglutination de particules de latex sensibilisées avec un anticorps monoclonal anti-D-dimère humain [16].

Un taux de D-dimères $< 500 \text{ ng / ml}$ a une valeur prédictive négative de thrombose.

g) Recherche des complexes solubles :

Formés par l'association des PDF aux monomères de fibrine, ils sont détectés par réaction d'héماغglutination.

La coagulation intravasculaire disséminée

III. La coagulation intravasculaire disséminée :

A. Définition :

1) Selon la société internationale d'hémostase et thrombose [2]:

La CIVD est un syndrome acquis caractérisé par l'activation intravasculaire et non focalisée de la coagulation, répondant à des causes diverses. La CIVD peut être déclenchée par ou provoquer des lésions microvasculaires qui peuvent induire une dysfonction d'organe lorsqu'elles sont suffisamment sévères [2].

2) Selon la société de réanimation de langue française [24]:

La CIVD est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation rencontré dans de nombreuses situations cliniques. Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine, et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation. La CIVD s'inclut dans un processus complexe qui commence par un syndrome d'activation systémique de la coagulation difficile à mettre en évidence. Il se poursuit par l'apparition de troubles patents biologiques puis cliniques de l'hémostase qui peuvent engager le pronostic vital.

Les termes de CIVD compensée/décompensée, latente/patente, subclinique /symptomatique doivent être abandonnés.

On retient les termes de CIVD biologique lorsqu'il n'existe pas de manifestations cliniques et de CIVD clinique lorsqu'il existe des manifestations hémorragiques ou ischémiques.

La CIVD est dite compliquée lorsque ces manifestations engagent le pronostic fonctionnel ou vital ou si elle s'associe à une ou plusieurs défaillances d'organe [24].

B. Etiologies : (voir la figure 9 et le tableau 5)

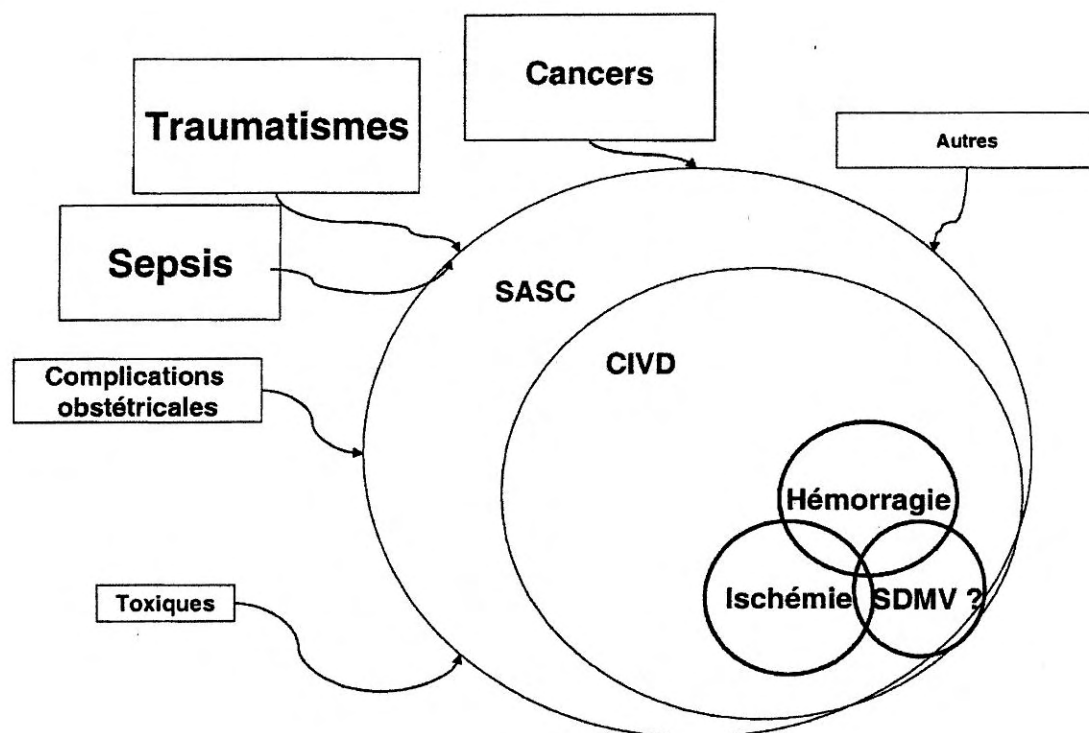


Figure 9 : Concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation [1]

B. Etiologies : (voir la figure 9 et le tableau 5)

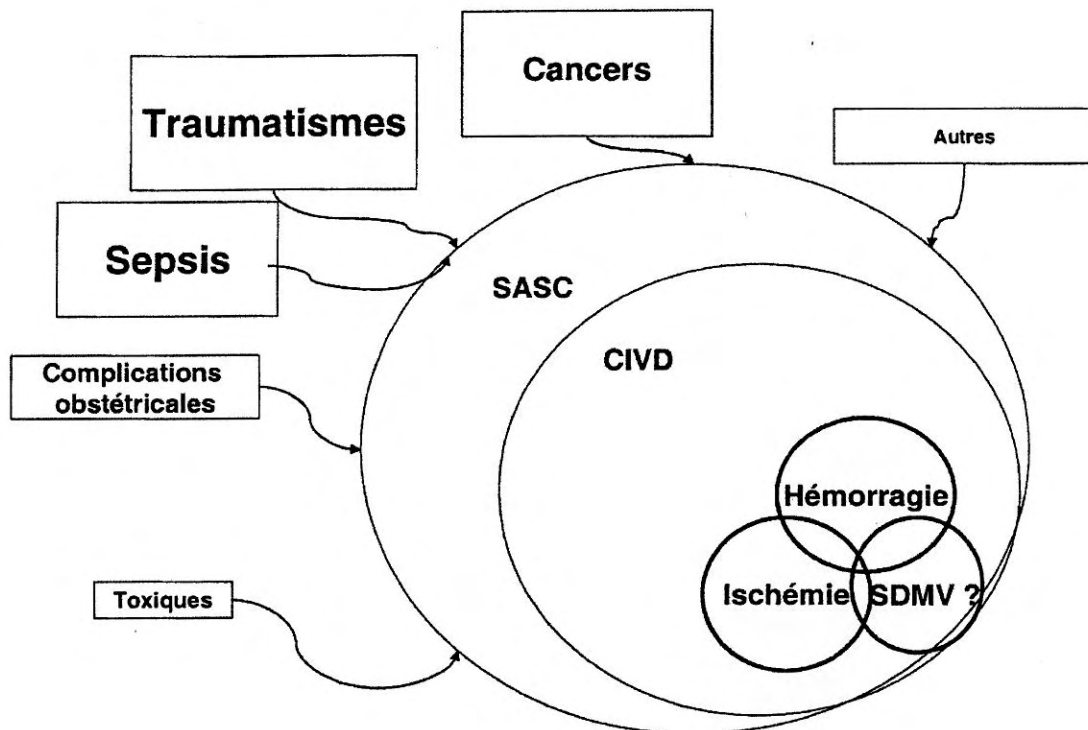


Figure 9 : Concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation [1]

Tableau 5 : Situations cliniques pouvant être associées à une CIVD [1]

Contexte	Étiologies
Infections sévères et sepsis	Bactériennes À Gram négatif (endotoxines) : <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Salmonella typhi</i>,... À Gram positif (mucopolysaccharides) : <i>Streptococcus pneumoniae</i> Virales Fièvres hémorragiques : dengue, Ebola, Marburg, Hantaan Epstein-Barr, cytomegalovirus, varicelle-zona, VIH, hépatites... Parasitaires <i>Plasmodium falciparum</i> Fongiques
Cancers	Tumeurs solides Prostate, sein, ovaire, poumon, intestin, pancréas Hémopathies Leucémies aiguës myéloblastiques (L AM4) Leucémies aiguës lymphoblastiques Lymphomes
Pathologies obstétricales	Prééclampsie Éclampsie et syndrome HELLP Rupture placentaire Embolie amniotique Rétention de fœtus mort Hématome rétroplacentaire Stéatose hépatique aiguë gravidique Hémorragies du péripartum
Domage tissulaire	Traumatisme Embolie graisseuse Brûlures étendues Incompatibilité transfusionnelle Pancréatites
Atteintes vasculaires	Hémangiome géant (syndrome de Kasabach-Merritt)

Envenimation	Anévrismes aortiques ou des gros vaisseaux
Syndromes hémophagocytose	Télangiectasie hémorragique héréditaire
Troubles de la régulation thermique	Hyperthermie maligne
	Hypothermie
Allergie	Vasculite allergique
Microangiopathies thrombotiques	Purpura thrombotique thrombopénique
	Syndrome hémolytique et urémique
	Hypertension maligne
Causes néonatales et pédiatriques	Déficit congénital en protéine C ou S
	Entérocolite ulcéronécrosante du prématuré
Hémolyse ou causes toxiques	Chimiothérapie
	Amphétamines

Les CIVD ne représentent pas une entité particulière mais un processus intermédiaire compliquant de nombreuses pathologies bien définies [25].

1) Infections sévères :

Les sepsis sont les pathologies les plus fréquemment rapportées en cas de CIVD. Les bacilles à Gram positif ou à Gram négatif sont impliqués de façon équivalente, aussi les infections virales, fongiques ou parasitaires [26]. De nombreuses infections virales sont aussi responsables de cette atteinte endothéliale procoagulante : herpès simplex virus, adénovirus, para-influenza, échovirus, cytomégalovirus, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de la dengue ou virus Ebola (fièvre hémorragique virale)... Plus occasionnellement, les infections à rotavirus, par le virus de la varicelle ou de la rubéole peuvent induire un état de CIVD.

L'accès palustre à *Plasmodium falciparum* est associé à une authentique CIVD dans près de 30 % des cas.

2) Pathologies tumorales malignes :

1. Les tumeurs solides :

Certaines tumeurs solides sont particulièrement riches en FT (sein, ovaires, pancréas, rein).

Elles s'accompagnent d'une CIVD chronique, sa libération, lors de phénomènes de lyse spontanée ou thérapeutique ou d'apoptose, est alors responsable d'une activation de la coagulation [1].

La survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée est une complication rare au cours de l'évolution des cancers de prostate. Survenant dans la majorité des cas lors de la phase d'hormonorésistance, elle est le plus souvent infraclinique [27].

Le traitement de la tumeur améliore la symptomatologie, sauf en cas de tumeur prostatique dont la lyse s'accompagne d'une exacerbation du processus [28].

2. Les hémopathies malignes :

Les hémopathies malignes peuvent aussi se compliquer de CIVD. Il s'agit surtout des leucémies aiguës granuleuses, tout particulièrement celles de type promyélocytaire (LAM3), mais aussi monoblastique (LAM5) ou myélomonoblastique (LAM4).

Des CIVD majeures ont aussi été rapportées dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Alors que la CIVD n'est détectée que dans près de 10 % des cas lors du diagnostic, elle l'est dans 80 % des cas durant le traitement d'induction [1].

3) Pathologies obstétricales :

La grossesse et l'accouchement sont des périodes de modification du profil hémostatique dans le sens du développement d'un état d'hypercoagulabilité. Les modifications de l'hémostase observées au cours de la grossesse normale sont proches de celles décrites dans la coagulation intravasculaire disséminée et le terme « pré-CIVD » pourrait être employé [29].

La libération de FT, très abondant dans le placenta ou dans certains tissus fœtaux, peut être à l'origine des CIVD obstétricales décrites dans diverses

circonstances : rétention de fœtus mort, hématome rétroplacentaire, môle hydatiforme, embolie amniotique, avortement septique, toxémie gravidique ou syndrome HELLP.

Le liquide amniotique est particulièrement riche en FT. En cas d'embolisation dans la circulation maternelle, il déclenche une coagulopathie de consommation dramatique et l'obstruction mécanique de la circulation pulmonaire au pronostic sévère, conduisant au décès dans plus de la moitié des cas.

4) Lésions tissulaires étendues :

En cas d'atteinte lésionnelle étendue, une CIVD peut être provoquée, Ceci est décrit dans diverses circonstances : brûlures étendues, polytraumatisme avec fracas osseux, écrasement des membres, engelures, embolie graisseuse, coup de chaleur ou choc hyperthermique.

Les traumatismes crâniens s'accompagnent d'une CIVD dans 10 à 20 % des cas.

5) Insuffisance hépatocellulaire :

En cas d'atteinte hépatique sévère, de cirrhose décompensée, il a été décrit d'authentiques CIVD. Plus rarement, en cas de mise en place de shunts péritonéaux pour ascite (shunt de LeVeen ou de type Denver), une coagulopathie de consommation pouvait être déclenchée.

6) Malformations vasculaires :

Les anévrismes aortiques et les hémangiomes géants (syndrome de Kasabach-Merritt, syndrome de Klippel-Trenaunay) peuvent être responsables d'une activation locale de la coagulation avec une consommation des facteurs et une fibrinolyse exagérée au sein des lésions vasculaires.

7) Envenimations :

Certains venins de serpents contiennent des activateurs puissants de la coagulation et/ou de la fibrinolyse.

8) Hémolyses intravasculaires aiguës ou intoxication [1].

C. Existe-t-il une prédisposition génétique ? et celle-ci doit-elle être recherchée ?

Quelques études de polymorphismes génétiques de facteurs de l'hémostase ont suggéré l'association de certains d'entre eux avec une évolution défavorable dans des pathologies à risque de CIVD : gène promoteur du PAI-1 et méningococcémie, gène promoteur de PAI-1 et traumatismes crâniens sévères, mutation Leiden du facteur V et mutation G20210A du gène de la prothrombine (hématome rétroplacentaire et purpura fulminans post-infectieux). Cependant, l'association de ces polymorphismes avec la CIVD n'a pas été spécifiquement étudiée et reste du domaine de la recherche.

Le purpura fulminans néonatal est une situation exceptionnelle qui doit faire évoquer un déficit congénital homozygote ou hétérozygote composite en protéine C ou en protéine S. En faveur de ces diagnostics, plaident le début du purpura fulminans dans les 12 premières heures de vie et la découverte chez les parents de taux de PC ou de protéines S proches de 50 %. Le purpura fulminans néonatal est la seule situation clinique où une pathologie génétique est clairement en cause [24].

D. Physiopathologie de la CIVD :

Le processus mis en œuvre dans les CIVD sont primitivement ceux de l'hémostase normale : adhésion et agrégation plaquettaire ; activation des voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation, activation des inhibiteurs physiologiques. Il y a cependant un phénomène d'échappement aux systèmes de contrôle aboutissant à la production permanente ou récurrente de thrombine et la formation excessive de fibrine. La fibrinolyse secondaire entraîne la dégradation de la fibrine mais aussi du fibrinogène aggravant ainsi l'hypofibrinogénémie. La CIVD est donc l'association d'un syndrome d'activation systémique de la coagulation et d'un syndrome de consommation excessive des facteurs de la coagulation et des plaquettes. Plusieurs étapes sont simultanément intriquées [1].
(Voir les figures 10-11-12)

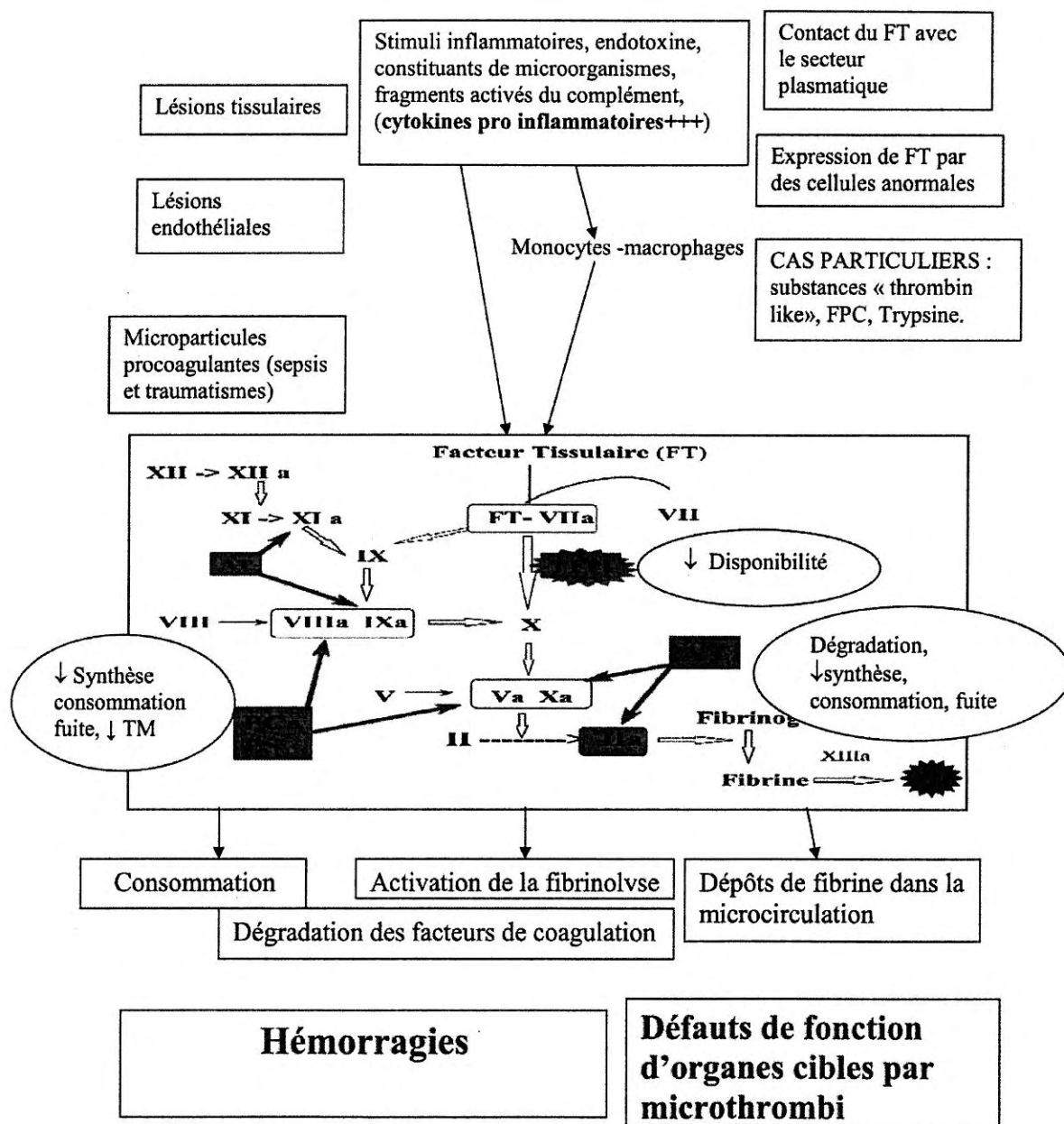


Figure 10 : Schéma expliquant la physiopathologie de la CIVD

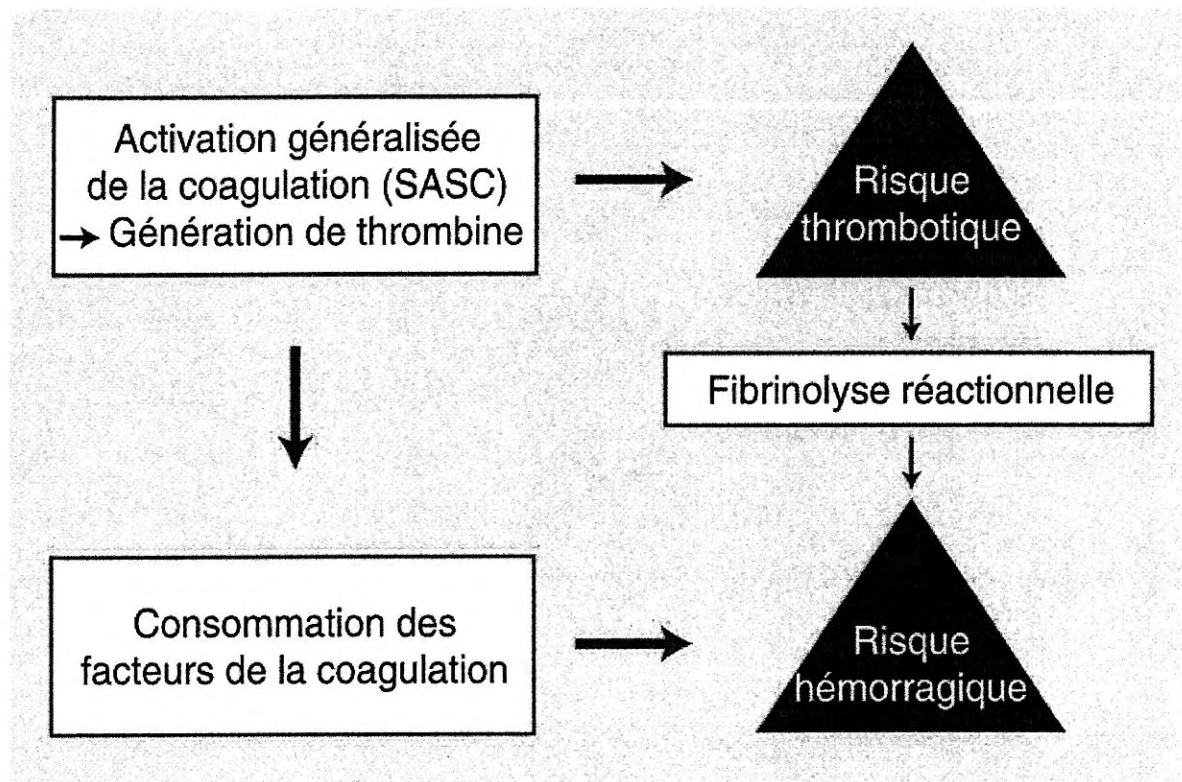


Figure 11 : Schéma montrant le cycle vicieux entretenant les CIVD [1]

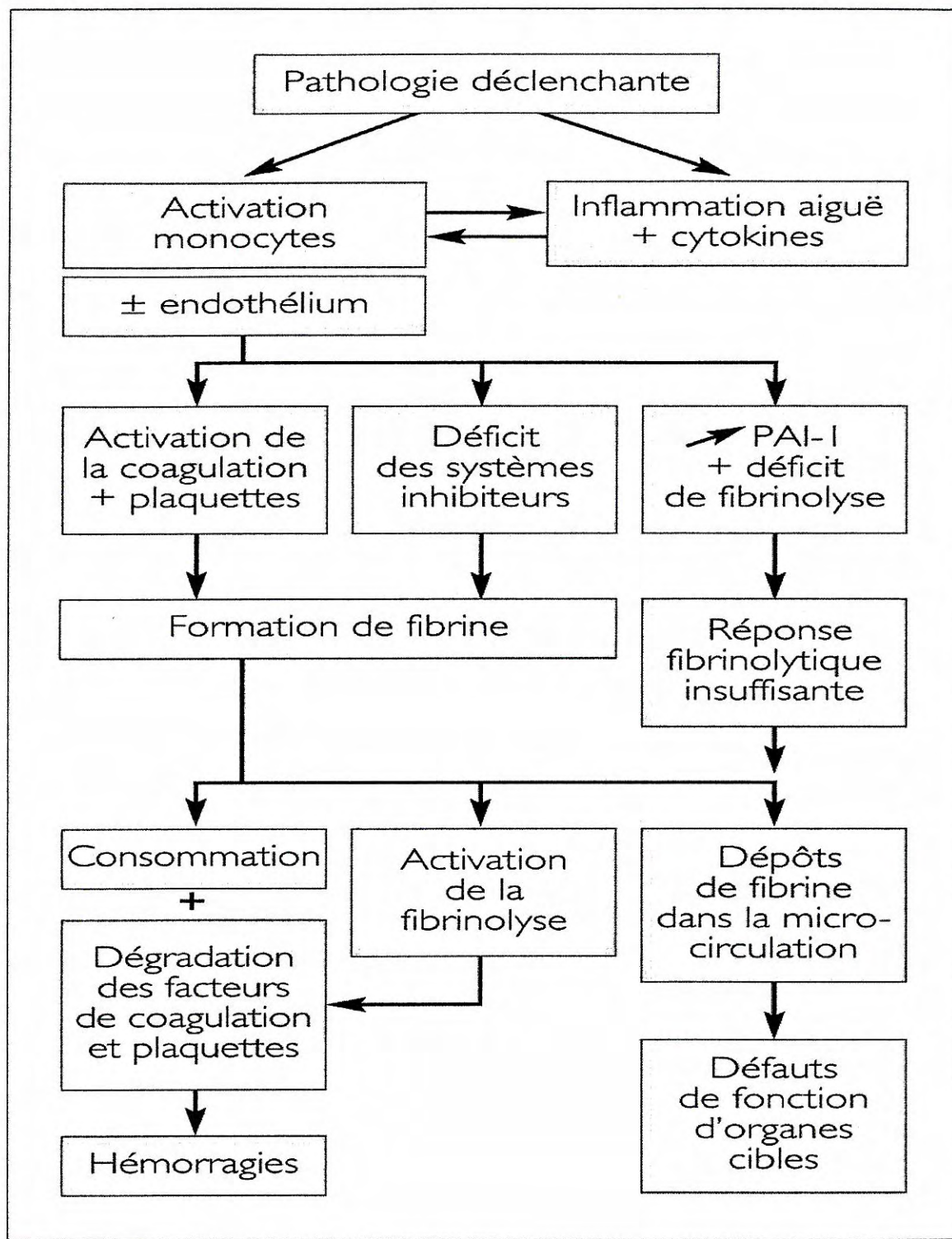


Figure 12: Schéma physiopathologique des coagulations intravasculaires disséminées [30]

1) Facteurs déclenchants :

1. Lésions tissulaires :

Les lésions tissulaires libèrent dans la circulation des substances à activité thromboplastinique de type FT, qui activent la voie extrinsèque de la coagulation par la constitution de complexes FT-FVIIa [28]. Certaines tumeurs solides sont particulièrement riches en FT (prostate, sein, ovaires, pancréas, rein). Sa libération, lors de phénomènes de lyse spontanée ou thérapeutique ou d'apoptose, est alors responsable d'une activation de la coagulation. Le taux de facteur tissulaire s'avère corrélé aux dépôts de fibrine dans le stroma tumoral, à l'infiltration métastatique et au potentiel angiogénétique de la tumeur, influençant l'évolution tumorale et la survenue de thromboses (syndrome de Trousseau) [1].

Certaines cellules, principalement les monocytes et les macrophages mais aussi les fibroblastes, les cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires synthétisent le FT sous l'effet de différents stimuli, en particulier inflammatoires: l'endotoxine, d'autres constituants de microorganismes, des fragments activés du complément, les cytokines pro-inflammatoires ainsi que certaines protéines de la phase aiguë de l'inflammation, des antigènes tumoraux [1,24].

2. Lésions endothéliales :

Tous les agents infectieux sont susceptibles d'altérer l'endothélium soit directement par leur présence soit par les substances qu'ils libèrent (endotoxine, exotoxine) ou par les réactions immunitaires (activation du complément,

complexe antigène anticorps, activation des neutrophiles) ou inflammatoires qu'ils induisent. En outre le collagène mis à nu est capable d'activer l'hémostase et d'initier la coagulation, de même dans la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.

Dans les malformations vasculaires (hémangiome géant ou anévrisme des gros vaisseaux), l'exposition du sous-endothélium de la paroi aortique et la stase vasculaire sont à l'origine d'une activation locale de la coagulation par l'adhérence des plaquettes et le dépôt de fibrine sur la paroi remaniée de l'aorte. Il en résulte une consommation in-situ des facteurs de la coagulation avec une fibrinolyse secondaire [31].

En cas d'éclampsie ou de syndrome HELLP, il existe une atteinte endothéliale, médiée par les cytokines consécutives à l'activation leucocytaire et macrophagique placentaire, combinée à une anémie hémolytique microangiopathique et à une activation plaquettaire provoquant la formation systémique de fibrine [29].

3. Autres mécanismes :

Il existe quelques situations pour lesquelles le mécanisme d'activation de la coagulation est indépendant du FT comme :

Dans les pancréatites (par la présence de la trypsine) ou en cas de transfusion incompatible (phospholipides anioniques du feuillet interne des globules rouges en cas d'hémolyse intravasculaire aigue) [24].

Un facteur procoagulant du cancer (FPC) a été décrit. Il s'agit d'une protéinase à cystéine activant le facteur X rapportée dans certains cancers (carcinomes mammaires ou pulmonaires, adénocarcinomes rénaux ou colorectaux, certaines leucémies ou choriocarcinomes).

D'autres mécanismes peuvent contribuer à majorer l'hypercoagulabilité du cancer : adhésivité et hyperréactivité plaquettaires, sécrétion de substances mucine-like procoagulantes [1].

La survenue d'une CIVD est traditionnelle à la suite d'une morsure de serpent. (Voir la figure 13).

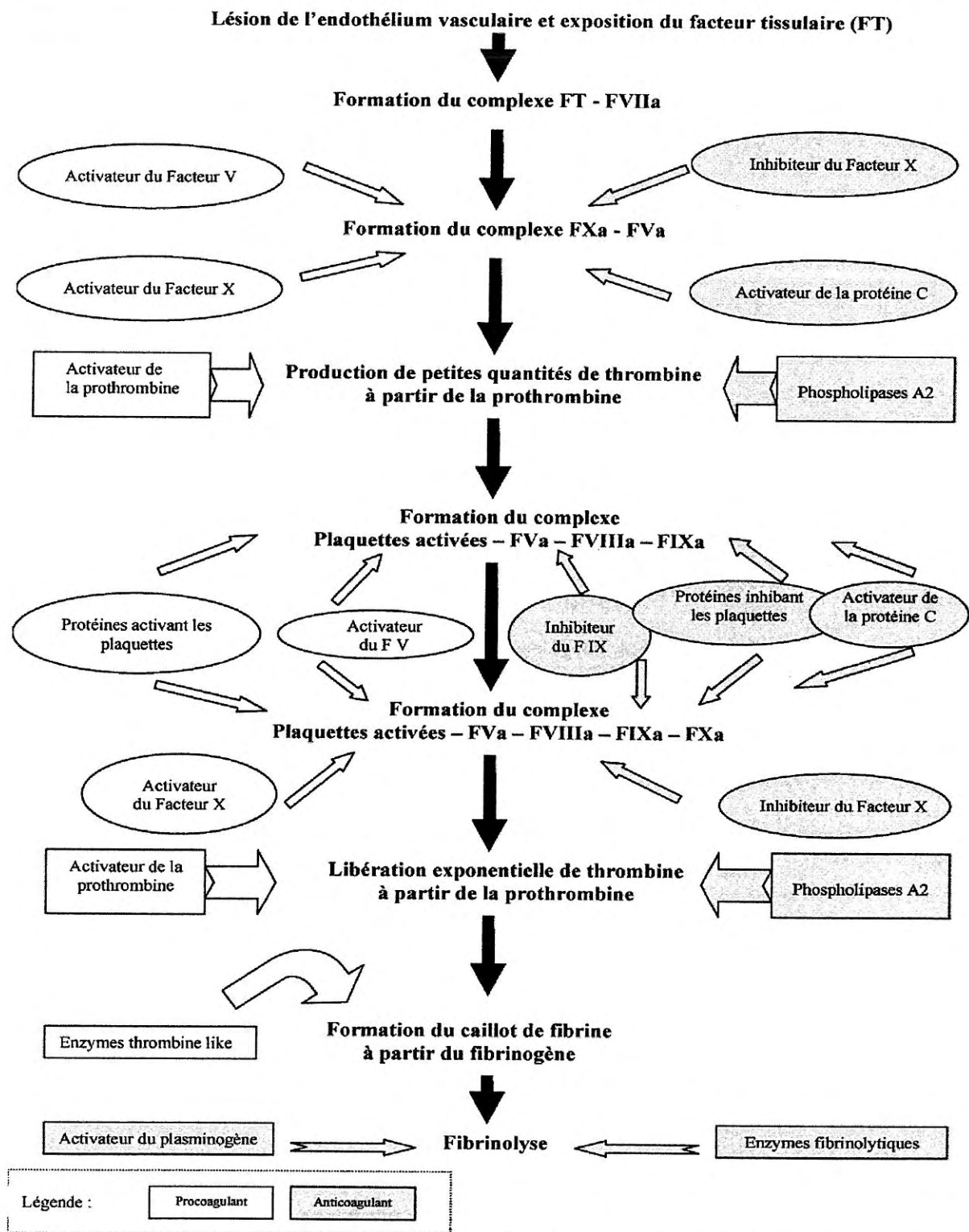


Figure 13 : Action des venins sur la coagulation et la fibrinolyse [32]

En effet les venins des serpents sont riches en protéines agissant sur l'hémostase, notamment de nombreuses enzymes qui peuvent être classées en quatre groupes selon leur action :

- celles qui induisent des troubles de la perméabilité capillaire ;
- celles qui perturbent l'hémostase primaire ;
- celles qui interfèrent avec la coagulation ;
- et celles qui activent la fibrinolyse.

Les venins agissent sur l'ensemble des étapes de la coagulation. Chaque protéase procoagulante possède des propriétés analogues à l'un des facteurs de la coagulation dont elle prend la place : c'est le principe de substitution [32]. Par exemple pour les venins contenant des substances « thrombin like » activatrices de la fibrinoformation (batroxobin ou reptilase) et des activateurs de la prothrombine (ecarin) [1].

Lorsque le processus de coagulation est activé, il persiste jusqu'à épuisement d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation (consommation) et conduit à un syndrome hémorragique dû, le plus souvent, à une afibrinogénémie [32].

4. Les microparticules : (voir figures 14 et 15)

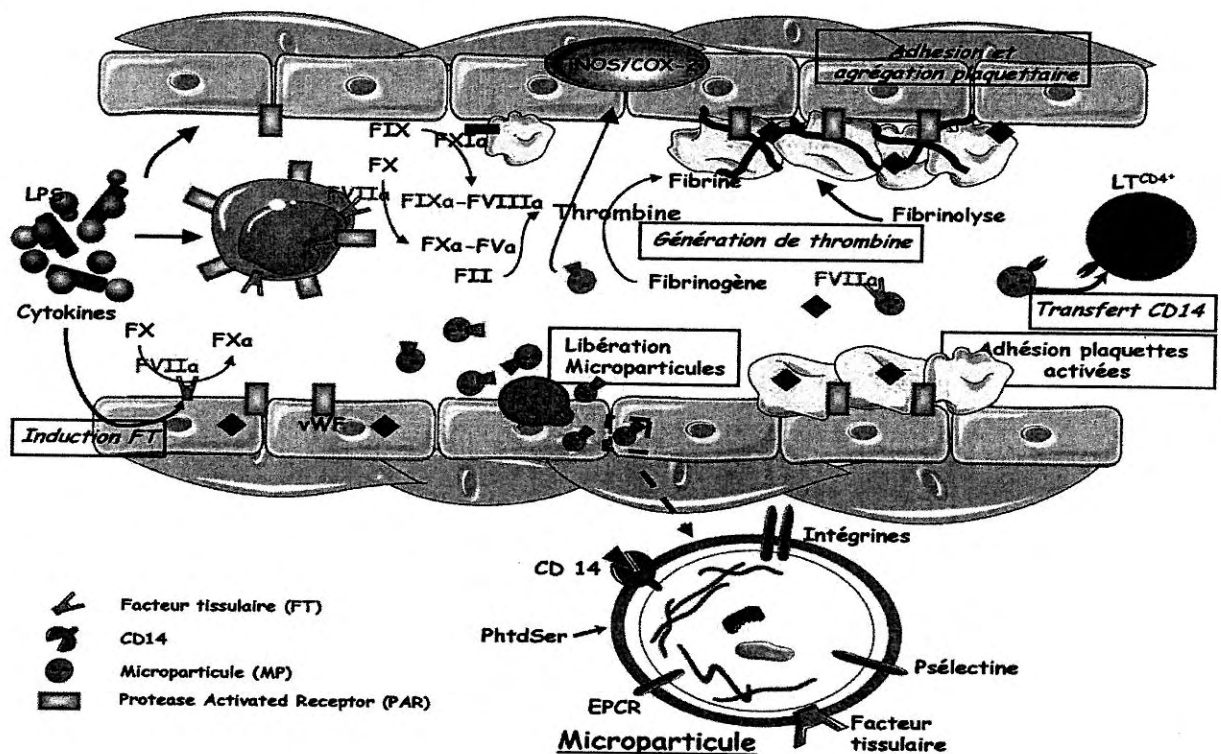


Figure 14 : Rôle des microparticules dans la genèse de la CIVD durant le sepsis et les traumatismes graves [9]

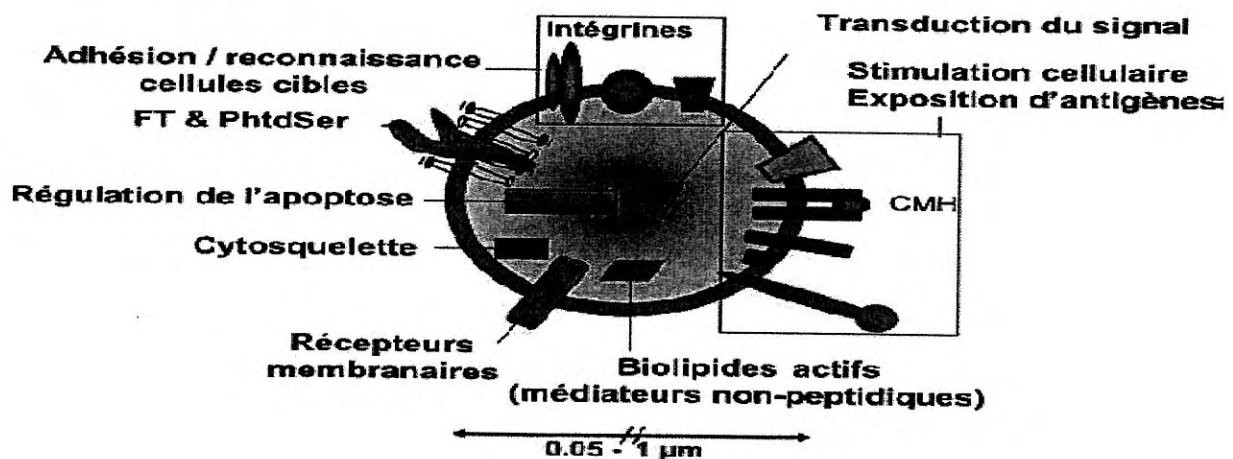


Figure 15 : Structure et composition d'une microparticule [35]

Les sepsis et les traumatismes graves s'accompagnent d'une activation endothéliale et monocyttaire intense conduisant à la libération de microparticules (MP) procoagulantes.

Les MP sont des vésicules membranaires pro-inflammatoires et procoagulantes, générées par ce type d'activation cellulaire [9]. Elles portent des déterminants phénotypiques caractéristiques de la lignée cellulaire émettrice et diffusent un potentiel pathogène oxydatif, proadhésif, pro-inflammatoire et prothrombotique susceptible de pérenniser l'atteinte vasculaire.

Elles constituent un réservoir de facteur tissulaire biologiquement actif. Ces MP circulantes recrutées précocement au site de la lésion vasculaire pourraient permettre localement à l'activité facteur tissulaire d'atteindre des concentrations suffisantes entraînant l'initiation des processus de coagulation prélude au déclenchement d'une CIVD [35].

2) Conséquences :

1. Activation de la coagulation et génération de thrombine:

La génération de thrombine induite par la voie du FT joue un rôle central dans la pathogénie de la CIVD. Le complexe FT-FVIIa est le déclencheur exclusif de la cascade de la coagulation in vivo [1].

Le contact entre le FT et le FVIIa peut résulter de trois mécanismes potentiellement associés dans certaines situations cliniques :

- l'induction de la synthèse et de l'expression membranaire de FT par des cellules au contact du sang, en réponse à des stimuli inflammatoires ;
- le contact entre le FT constitutif extravasculaire et le FVIIa lié à une effraction vasculaire ;
- le contact entre le FVIIa et FT exprimé à la surface de cellules anormales (leucémiques ou cancéreuses) [24].

La thrombine est issue de l'activation de la prothrombine par le complexe enzymatique de la prothrombinase. Elle agit sur son substrat naturel, le fibrinogène soluble, qu'elle transforme en fibrine insoluble. La thrombine non inhibée est alors capable d'amplifier sa propre génération. Elle active les plaquettes et les autres facteurs de la coagulation (V, VIII, XI et XIII...), contribuant à la dissémination explosive de la coagulation dans le compartiment vasculaire.

2. Mise en jeu et dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs de la coagulation :

Pour limiter la génération de thrombine intravasculaire, divers systèmes inhibiteurs sont mis en jeu : système de l'AT, système de la PC – PS, TFPI) [1]. L'AT est l'inhibiteur majeur de la thrombine et du facteur Xa, dont les taux sont régulièrement effondrés en cas de CIVD.

Sa consommation, sa dégradation par les élastases leucocytaires combinées au défaut de sa synthèse hépatique et d'une fuite dans les milieux extravasculaires contribuent au débordement des potentialités frénatrices [2].

L'atteinte endothéliale, avec une diminution de la TM par les cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL1- β), contribue au dysfonctionnement du système PC-PS. Une consommation accrue, une synthèse hépatique diminuée et une fuite dans les milieux extravasculaires amplifient aussi ce déséquilibre procoagulant [1].

Les modifications portant sur la PS sont plus complexes : seule la fraction libre (qui est la forme fonctionnelle) non liée à la C4BP, est en général diminuée alors que le taux de la protéine S totale est normal, voire augmenté.

Les taux de TFPI apparaissent normaux voire augmentés dans la CIVD probablement du fait de la mobilisation du TFPI du pool endothélial [28].

3. Activation et Défaillance de la fibrinolyse :

En réponse à l'activation de la coagulation, la fibrinolyse est activée. Dans les conditions physiologiques, cette réponse fibrinolytique est essentielle à la disparition des dépôts de fibrine.

La fibrinolyse se trouvant activée en permanence, l' α 2-antiplasmine ne suffit plus à neutraliser toute la plasmine produite, celle-ci dégrade, outre son substrat naturel (la fibrine), le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation, aggravant la consommation et la tendance hémorragique, de plus elle active le complément, favorisant les troubles de la perméabilité vasculaire. L'intensité de la réponse fibrinolytique va dépendre de l'étiologie de la CIVD, certains tissus étant plus ou moins riches en activateurs du plasminogène, certaines étiologies étant plus ou moins propices à l'induction de cytokines pro-inflammatoires [33].

Les PDF vont exercer plusieurs effets négatifs : Inhibition de la polymérisation de la fibrine, action antithrombine, occupation du récepteur plaquettaire du fibrinogène et troubles de l'agrégation plaquettaire [28].

Divers facteurs sont responsables de la symptomatologie hémorragique sévère des leucémies avec CIVD, hyperfibrinolyse, protéolyse non spécifique et thrombopénie. Les concentrations plasmatiques élevées des activateurs du plasminogène (l'urokinase et t-PA), et les élastases leucocytaires.

Un rapport plus récent met les points sur un récepteur des protéines fibrinolytiques, l'Anexine II qui est exprimée à la surface des cellules leucémiques.

Il peut faciliter la génération de plasmine à la surface des cellules, et de jouer ainsi un rôle pivot dans le développement d'un état hyperfibrinolytique [34].

Les modèles expérimentaux animaux ont montré qu'après l'activation majeure de la coagulation, le système fibrinolytique activé par le t-PA était très rapidement inhibé par des taux plasmatiques particulièrement accrus de PAI-1, avec une diminution des taux des complexes α 2-antiplasmine-plasmine. L'augmentation précoce du PAI-1 est due à son relargage par les cellules endothéliales et les plaquettes activées. La thrombine générée inactive aussi l'u-PA, ce qui contribue à la défaillance du système de la fibrinolyse.

4. Interaction inflammation-coagulation :

L'activation de la coagulation engendre des protéases interagissant à la fois avec les zymogènes de la coagulation et les récepteurs cellulaires impliqués dans les voies de signalisation pro-inflammatoires [1].

In vitro, la thrombine induit la génération d'IL-6 et d'IL-8 par les cellules endothéliales.

Des études récentes ont montré que la thrombine facilite l'adhésion leucocytaire par l'expression de la P-sélectine et d'ICAM-1. La thrombine stimule la formation du PAF, puissant activateur des fonctions leucocytaires et est capable d'augmenter la production de TNF- α , d'IL-1, d'IL-6, d'IL-8 et du monocyte chemoattractant protein (MCP) par les leucocytes [4].

Les PAR couplés à des protéines G sont importants dans ce processus. Quatre types de récepteurs sont actuellement décrits : PAR-1, 3 et 4 sont activés par la thrombine tandis que les PAR-2 se lient aux complexes TF-FVIIa [1].

De même, la fixation du FXa sur son récepteur EPR-1 (effector protease receptor) exprimé sur de nombreuses cellules, incluant monocytes et cellules endothéliales, induit une réponse inflammatoire (libération du NO, IL-6 et IL-8). Le complexe TF/FVIIa est responsable de la production de radicaux libres de l'oxygène par les monocytes et de l'expression de complexe majeur d'histocompatibilité CMH de classe II et de la molécule d'adhésion CD 18. Il est intéressant de noter que l'expression de PAR2 des cellules endothéliales peut être accentuée par le TNF- α et l'IL-1, et ainsi augmenter la réponse inflammatoire secondaire au complexe TF/FVIIa.

L'activation du système contact est responsable de la libération de la bradykinine puissant vasodilatateur, qui augmente aussi la perméabilité vasculaire.

Ce médiateur est un puissant stimulateur de la prostacycline et du NO, tous deux inhibent les fonctions plaquettaires et participent à l'effet vasodilatateur de la bradykinine. Kallikréine et facteur XIIa sont chémo-attractants et activent les neutrophiles.

Enfin, le FXII induit la libération d'IL-1 et d'IL-6 par les monocytes et peut activer la cascade du complément.

Les D-dimères peuvent aussi induire la synthèse et la libération d'IL-1, d'IL-6 et de PAI-1 à partir des monocytes in vitro [4].

5. Déficit en ADAMTS-13 et microthrombi :

L'ADAMTS-13 est une glycoprotéine plasmatique de synthèse hépatique, responsable du clivage des multimères de très haut poids moléculaires du VWF en multimères de bas poids moléculaire.

Cette protéine est le treizième membre d'une famille de protéines appelée ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1 like domain), d'où son nom ADAMTS-13[20].

Selon une étude récente réalisée à l'université nationale de la médecine de Séoul, On a constaté que l'activité ADAMTS-13 diminue parallèlement à l'augmentation de l'algorithmme de l'ISTH du diagnostic de la CIVD et des taux de D-dimères et à la diminution de l'antithrombine au cours de cette coagulopathie.

Il' y a plusieurs mécanismes potentiels de la diminution de l'activité de cette protéine au cours de la CIVD :

- Consommation de l'ADAMTS-13 par le clivage continue des MTHPM FW libérés par l'endothélium activé.
- Inhibition de l'ADAMTS-13 par l'IL-6 libéré par la réaction inflammatoire.
- Elle peut être clivée par les protéases (élastases) libérés par les neutrophiles.
- Elle peut subir une protéolyse par la thrombine formée [21].

Un déficit en cette protéine est responsable d'une accumulation plasmatique de MTHPM du FW et d'une hyperagréabilité plaquettaire à l'origine des

microthrombi, en effet Chez un sujet normal, en conditions de flux, les MTHPM sont étirés. Lorsqu'ADAMTS 13 est présent, il transforme rapidement les MTHPM en multimères de bas poids moléculaire, sans activation des plaquettes. En l'absence d'ADAMTS 13, les MTHPM "étirés" sont très réactifs vis-à-vis des sites de liaison plaquettaire du VWF et ils activent les plaquettes, d'où la formation de thrombus [20].

Au total, du fait de son caractère non contrôlé, diffus, excessif et de ses conséquences, la CIVD peut être considérée comme la défaillance du système de la coagulation, et peut participer ainsi à un syndrome de défaillance multiviscérale [5].

E. Manifestations cliniques de la CIVD:(voir les figures: 16-25)

L'expression clinique de la CIVD varie particulièrement selon le contexte. Ainsi, en chirurgie, il sera surtout question du caractère hémorragique en période périopératoire, alors qu'en unité de soins intensifs, l'aspect thrombotique avec l'ischémie et la défaillance d'organes apparaît au premier plan.

Les éléments qui conditionnent la clinique sont : les symptômes liés à l'étiologie, les déficits des organes, la gravité du phénomène déclenchant, l'efficacité du traitement étiologique et de la réanimation, expliquant le nombre croissant de formes chroniques.

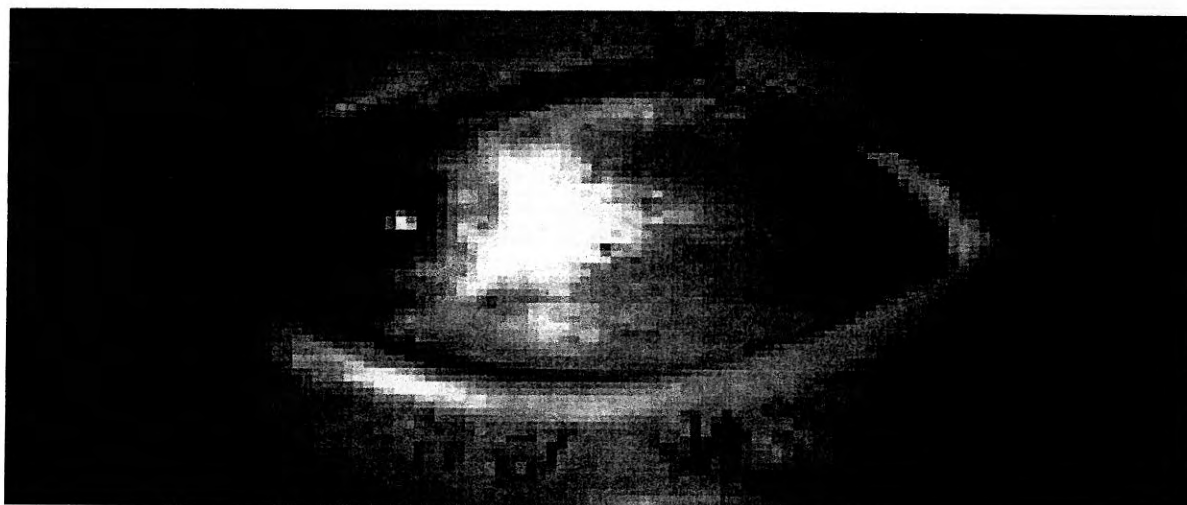


Figure 16 : Hémorragie conjonctivale.

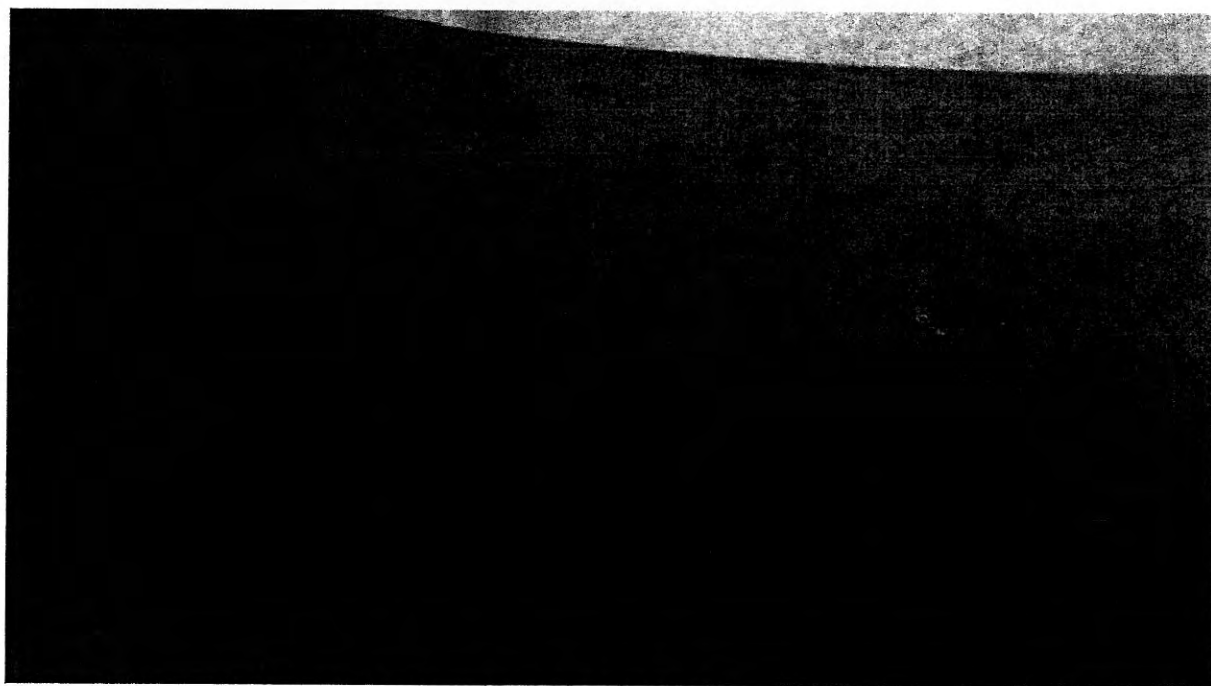


Figure 17 : Purpura vasculaire [36]



Figure 18: Nécroses hémorragiques cutanées [1]



Figure 19 : A et B Purpura fulminans [1]



Figure 20 : Hémorragies cérébro-méningées avec présence de microthromboses diffuses [1]

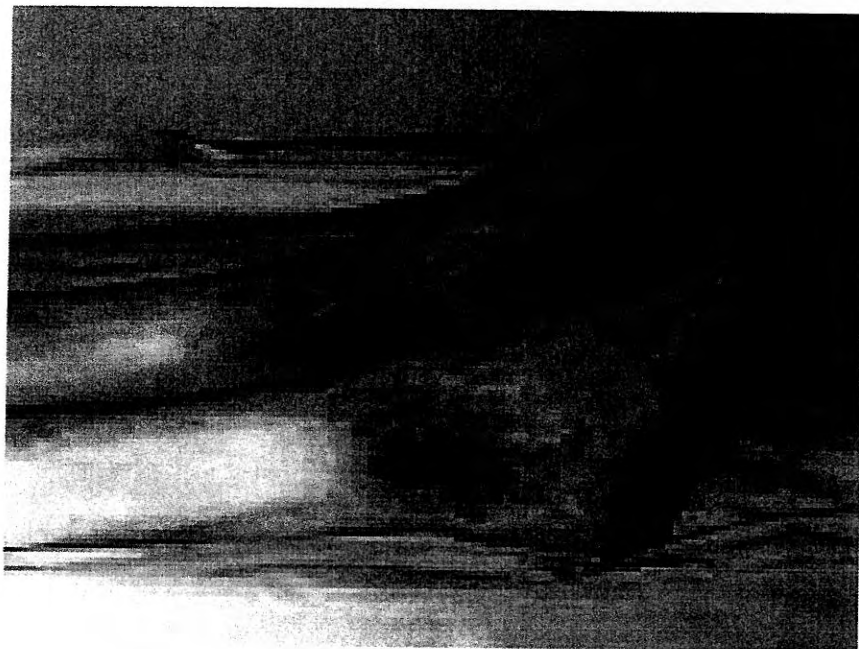


Figure 21 : Nécrose des pieds [13]

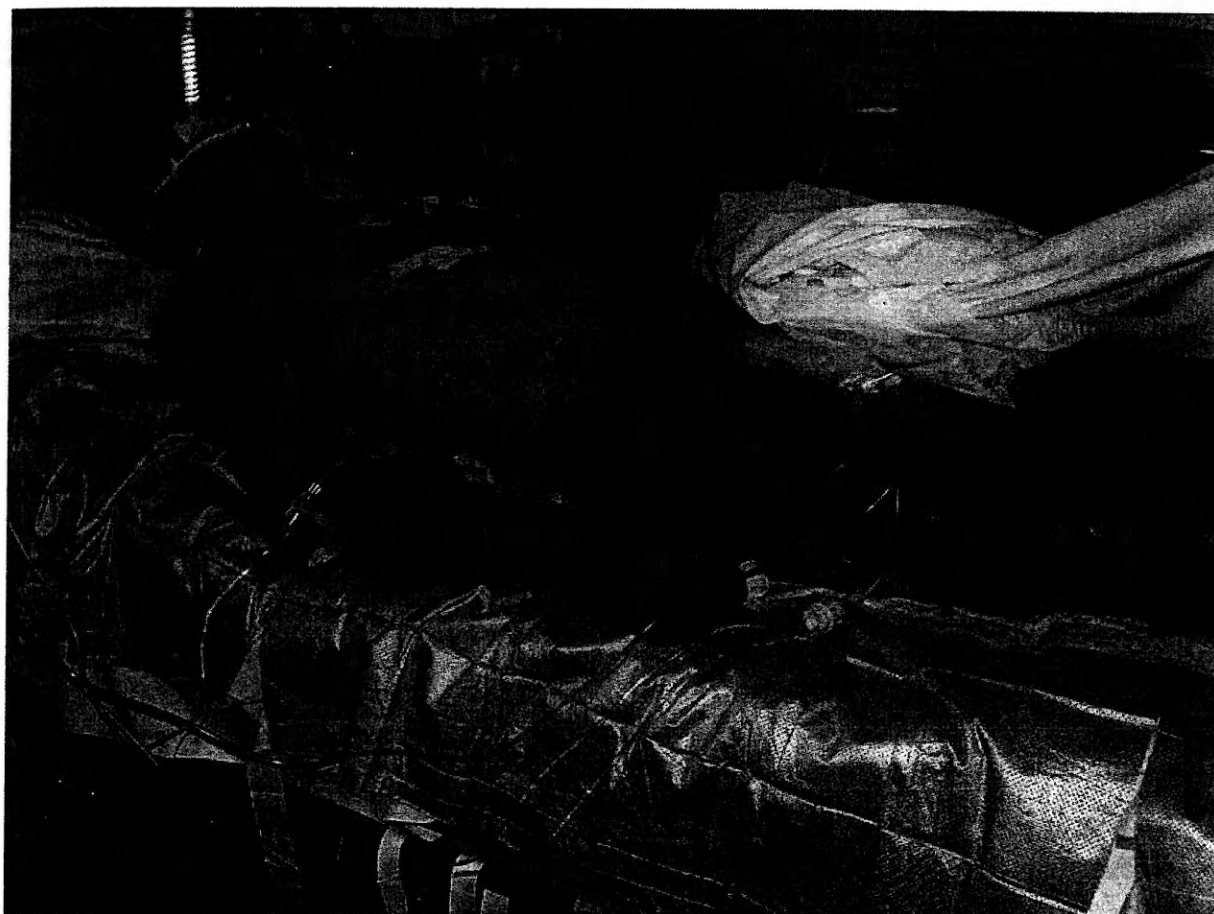


Figure 22 : Purpura pétéchiALE ecchymotique chez un malade en sepsis sévère [37]



Figure 23 : Défaillance rénale associée à un choc septique [38]



Figure 24 : Nécrose corticale rénale suite à une CIVD [13]

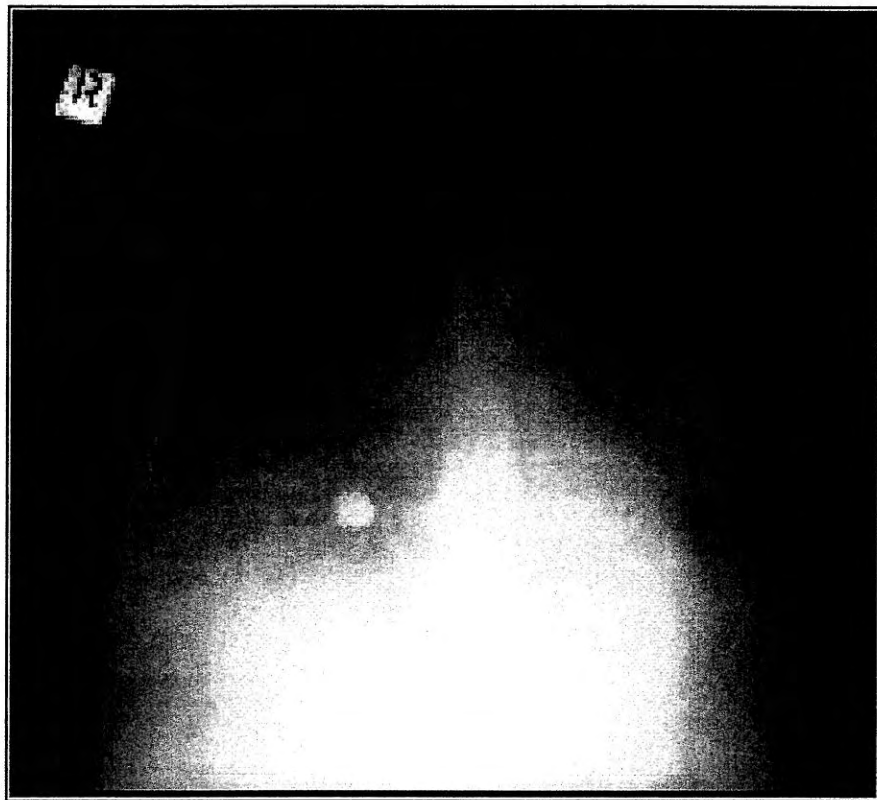


Figure 25 : Images radiologiques d'infiltrats bilatéraux au cours du syndrome de détresse respiratoires aigus [39]

1) Les manifestations hémorragiques :

Le syndrome hémorragique grave constitue l'une des complications majeures du processus de CIVD [1] ; Il se traduit par :

- Des hémorragies cutané-muqueuses (ecchymoses, pétéchies, épistaxis, gingivorragies, saignement des points de ponction), des ecchymoses extensives à évolution nécrotique pouvant se constituer (purpura fulminans), des hématomes volumineux aux points de ponction, des hémorragies obstétricales ou rétinienne [24].
- Des hémorragies gastro-intestinales, des hématuries, des hémoptysies, des hémorragies intracrâniennes [28].

2) Les manifestations thrombotiques : (voir la figure 26)

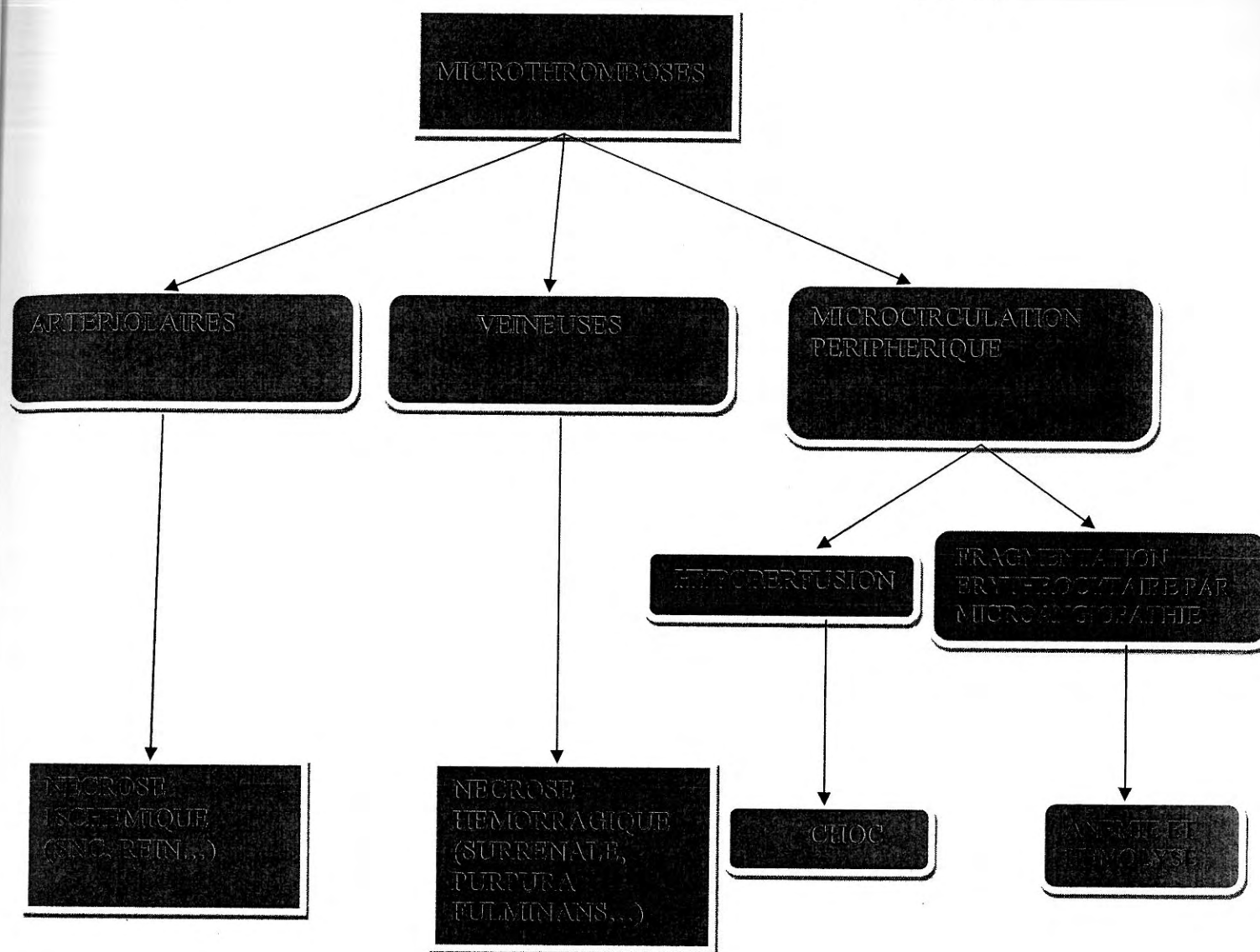


Figure 26: Conséquences cliniques et biologiques des microthromboses lors de la coagulation intravasculaire disséminée [40]

Les dépôts de fibrine engendrent des microthromboses diffuses dans différents tissus [1], ils sont associés à l'inflammation et vont contribuer ainsi à la physiopathologie des défaillances d'organes [5].

1. L'atteinte pulmonaire :

Elle est souvent révélée par la dyspnée. Un syndrome de micro-embolisme, une hypertension pulmonaire et une augmentation de la résistance à l'air apparaissent.

Le syndrome micro-embolique pulmonaire est la cause des syndromes aigus de détresses respiratoires avec des images radiologiques d'infiltrats bilatéraux ressemblant à de la « laine de coton » [30].

2. L'atteinte rénale :

Elle est caractérisée par les dépôts de fibrine dans les capillaires glomérulaires qui entraînent une oligurie souvent précédée de polyurie. Dans la forme typique, apparaissent des nécroses corticales bilatérales multiples avec hématurie micro-voire macroscopique pouvant donner l'insuffisance rénale aiguë [38].

3. L'atteinte hépatique :

Elle est souvent découverte biologiquement sauf dysfonctionnement majeur. Elle aggrave les lésions de l'hémostase par défaut de synthèse des facteurs et des inhibiteurs. Apparaissant généralement après les atteintes des autres organes, elle dure plus longtemps [30].

4. Les thromboses de la microvascularisation cérébrale :

Les complications neurologiques dans un contexte de CIVD sont bien connues et se présentent habituellement comme première manifestation d'un cancer sous jacent, sous forme de déficits multifocaux [41].

Elles entraînent confusion et défaut de conscience. Dans les formes fulminantes peuvent apparaître des hémorragies méningées.

Des signes neurologiques focaux peuvent évoquer des hématomes intracrâniens ou médullaires.

5. La peau :

Elle est le siège d'un purpura extensif nécrotique d'abord rougeâtre puis noirâtre évoluant en quelques jours vers des ulcérations profondes et se voit surtout au niveau des membres inférieurs et de l'abdomen. L'acrocyanosis est une cyanose avec oedème douloureux siégeant au niveau des doigts, des orteils, des oreilles et du nez. Il peut évoluer soit vers la guérison soit vers une polygangrène.

6. Les thromboses et les embolies :

Ils atteignent les plus gros troncs et ne sont pas l'apanage des formes graves.

Les localisations sus-hépatiques ou rénales (parfois décrites) aggravent le pronostic [30].

Les défaillances multiples d'organes sont surtout le fait des CIVD aiguës avec décompensation brutale des moyens hémostatiques, dont l'exemple le plus impressionnant est le purpura fulminans.

Des cas de CIVD chronique plus ou moins compensée avec une libération localisée et/ou en plus faible quantité de FT, liés à certaines tumeurs, à un hémangiome géant ou à la rétention d'un fœtus mort, sont décrits. Le syndrome hémorragique est discret limité à quelques ecchymoses et épistaxis des thromboses touchant aussi bien les petits que les gros vaisseaux [28]. Une hyperthermie est rapportée dans près de 60 % des cas, une hypotension chez la moitié des patients et une anémie hémolytique par microangiopathie avec une fragmentation des hématies sur le réseau de fibrine dans 15 %.

F. Diagnostic de la CIVD :

1) Signes cliniques d'orientation :

1. Contexte favorisant :

Le terrain et la pathologie sous-jacente sont essentiels pour la survenue d'une CIVD. L'existence d'une situation connue pour induire un état d'hypercoagulabilité systémique, la comorbidité et le traitement reçu sont donc des arguments à analyser pour établir l'imputabilité de ce syndrome [1].

2. CIVD clinique :

Les signes de la CIVD clinique sont hémorragiques ou thrombotiques et peuvent la révéler. Ils n'ont pas de caractères spécifiques.

Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée. Les manifestations hémorragiques se caractérisent par des saignements prolongés, inattendus et en nappe.

3. CIVD compliquée :

Les manifestations cliniques hémorragiques et thrombotiques mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (choc hémorragique, hémorragie intracérébrale, embolie pulmonaire, infarctus viscéraux, purpura fulminans, ischémie des extrémités) [24].

2) Signes biologiques :

Le diagnostic est surtout biologique + + +

Différents niveaux d'exploration sont préconisés pour établir le diagnostic :

1. Tests d'hémostase classique :

a) Temps de coagulation :

Un allongement plus ou moins important du TCA, du TQ (chute du TP) et du temps de thrombine : cette prolongation nette des temps de coagulation globaux est retrouvée chez 50 à 70 % des patients. Ainsi des valeurs sensiblement normales ou à la limite des fourchettes dites physiologiques n'excluent pas l'éventualité d'une CIVD. Le dosage des cofacteurs de la coagulation sera alors discriminant [1].

b) Numération plaquettaire :

On a une thrombopénie, le plus souvent comprise entre 50 et 100 Giga/l et elle peut être plus sévère [28].

Elle est liée à l'activation par la thrombine et à la consommation intravasculaire des plaquettes. La diminution périphérique de la numération plaquettaire peut être aggravée par un mécanisme central, une dysmégacaryopoïèse ayant été décrite chez les patients sévères en réanimation (troubles respiratoires, myélodysplasie, carence en folates...) [1].

c) Facteurs de la coagulation :

L'hypofibrinogénémie peut rester longtemps modérée (> 1 g/l) voir absente, mais il faut tenir compte de son taux initial [28].

L'abaissement du fibrinogène, qui nécessite un suivi évolutif, peut être le témoin de la consommation comme de la fibrinolyse et du défaut ou de l'excès de sa synthèse par le foie.

Le fibrinogène et le FVIII (facteur antihémophilique A) sont parfois augmentés

secondairement à l'inflammation fréquente dans ce contexte et peuvent rester dans des valeurs normales [1].

Les facteurs V, X, XII, XIII et la prékallikréine sont plus diminués que les facteurs VII, IX et XI. Le taux de facteurs II est variable [28].

d) Témoins d'hyperfibrinolyse :

Augmentation des PDF (action de la thrombine).

Augmentation des produits de dégradation de la fibrine : D-dimères.

La présence de CS (formé par l'association des PDF aux monomères de fibrine)

Le TLE est normal, ou peu raccourci.

Les taux de plasminogène et d' α 2-antiplasminine sont diminués [1]. Dans les formes chroniques et de diagnostic difficile, le suivi de l'abaissement du plasminogène ou de l' α 2-antiplasminine peut avoir un intérêt mais n'est réalisé que dans les laboratoires spécialisés [30].

L'augmentation des taux de PAI-1 serait un facteur de pronostic péjoratif.

2. Examens spécialisés :

Ils sont inutiles au diagnostic mais démontrent la génération accrue de thrombine.

La chute des taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, tels que l'AT et la P C, est un marqueur indirect de l'activation de la coagulation. Le déficit en PC serait même un facteur de mauvais pronostic.

Une chute du facteur XIII est aussi logiquement décrite.

Une élévation des marqueurs d'activation de l'hémostase et de la génération de thrombine : facteur 4 plaquettaire ; bêtathromboglobuline, FVII a, les fragments 1+2 de la prothrombine, les TAT et les taux de fibrinopeptide A.

Les complexes PAP sont augmentés.

3. Anomalies biologiques :

En association aux troubles de l'hémostase, d'autres anomalies biologiques peuvent être décrites et qu'il faut corrélérer au contexte clinique :

- présence de schizocytes sur le frottis sanguin par fragmentation des hématies sur les microthrombi, avec légère élévation de l'hémoglobininémie, et secondairement, de la bilirubine libre ;
- élévation de la créatininémie, de l'azotémie en cas de nécrose corticale rénale ;
- syndrome de cholestase (élévation des phosphatases alcalines) et/ou de cytolyse (ASAT, ALAT) hépatique ;
- hypoxie si atteinte pulmonaire majeure [1].

3) Limite des examens biologiques :

Une CIVD complète associe : allongement du TCA, du TQ et du temps de thrombine ; fibrinogénopénie ; baisse du F VIIIc, FV, de l'AT, thrombopénie ; présence de PDF et de D-dimères, de complexes solubles ; TLE modérément raccourci, avec plasminogène peu diminué [42].

En fait, aucun signe n'est pathognomonique et aucun n'est constant. Chaque signe doit donc être discuté et comparé à un résultat antérieur (évolutivité) [43].

4) Principaux méthodes diagnostic de la CIVD :

En l'absence de marqueur unique de cette coagulopathie, la nécessité de standardisation du diagnostic de CIVD, en vue de l'étude de son épidémiologie et de sa prise en charge thérapeutique, a entraîné le développement de scores combinant différents tests choisis en fonction de leur disponibilité en pratique quotidienne tout autant que de leur pertinence diagnostique.

1. Score diagnostique de la CIVD selon la Japanese Association for Acute Medicine :

Le premier score, reposant sur des tests courants (numération plaquettaire, temps de Quick, produits de dégradation de la fibrine, fibrinogène), a été développé sous l'égide du ministère de la Santé japonais dans les années 1980 (score Japanese Ministry of Health and Welfare, JMWH), une nouvelle version de ce score ayant été rééditée en 2005 (score JAAM) [5]. (Voir le tableau 6)

Tableau 6 : Score diagnostique de la CIVD selon la JAAM [44]

Critères de réponse inflammatoire systémique	Points
≥ 3	1
0-2	0
Numeration plaquettaire (G/L)	
< 80 ou diminution $> 50\%$ en 24 heures	3
≥ 80 et < 120 ou diminution $> 30\%$ en 24 heures	1
≥ 120	0
Fibrinogène (g/L)	
$< 3,5$	1
$\geq 3,5$	0
Temps de Quick (ratio patient/témoin)	
$\geq 1,2$	1
$< 1,2$	0
Produits de dégradation de la fibrine (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 et < 25	1
< 10	0
CIVD si le score est ≥ 5	

2. Algorithme diagnostique pour la CIVD « décompensée » selon l'International Society for Thrombosis and Hemostasis:

La Société internationale de thrombose et d'hémostase a proposé en 2001 un nouveau modèle de score qui a été depuis le plus évalué [5].

Ce système utilise les tests simples réalisés par l'ensemble des laboratoires hospitaliers. Outil particulièrement performant pour déterminer le risque d'évolution péjorative et de décès, la sensibilité de ce score est de 91 % et sa spécificité de 97 % [1].

Le comité d'experts chargé d'établir ce nouveau score voulait ainsi :

- souligner la nécessité d'établir la présence d'une pathologie sous jacente connue pour être responsable d'une CIVD avant de calculer le score ;
- établir des critères diagnostiques pour deux entités faisant partie d'un *continuum* : la CIVD « compensée » ou débutante et la CIVD « décompensée » ou manifeste. Les critères établissant le diagnostic de CIVD « compensée » devaient être le plus sensible possible, alors que le diagnostic de CIVD « décompensée » devait être plus spécifique ;
- un score basé sur des tests largement utilisés, identiques à ceux utilisés par le score japonais, bien que ceux-ci manquent de sensibilité pour détecter les anomalies pouvant faire considérer notamment le diagnostic de CIVD « compensée ».

Ces considérations ont conduit à proposer le score détaillé sur le **Tableau 7** :

Tableau 7 : Algorithme diagnostique pour la CIVD « décompensée » selon l'ISTH [5]

Évaluation du risque : le patient est-il atteint d'une pathologie connue pour être associée à la présence d'une CIVD Si oui : réaliser le test ; sinon ne pas utiliser cet algorithme
Réaliser les tests d'évaluation globale de la coagulation (numération plaquettaire, temps de prothrombine, fibrinogène, marqueurs de la dégradation de la fibrine : produits de dégradation de la fibrine ; d-dimères ; monomères de fibrine soluble)
Évaluer les résultats des tests
Plaquettes ($> 100 = 0$; $< 100 = 1$; $< 50 = 2$)
Marqueurs de la dégradation de la fibrine (Pas d'augmentation : 0 ; augmentation modérée : 2, augmentation forte : 3)
Allongement du temps de Quick (< 3 secondes = 0 ; > 3 secondes Mais < 6 secondes = 1 ; > 6 secondes = 2)
Taux de fibrinogène (> 1 g/l = 0 ; < 1 g/l = 1)
Calculer le score
Si score ≥ 5 : compatible avec une CIVD « décompensée » ; répéter quotidiennement le score
Si score < 5 : évoque sans affirmer une CIVD « compensée » ; répéter à 24—48 heures.

Un total de points supérieurs ou égal à 5 étant compatible avec le diagnostic de CIVD « décompensée », un score inférieur à 5 étant indicatif d'une possible CIVD « compensée » [5].

Il apparaît que le choix du test marqueur de génération intravasculaire de fibrine a un impact sur la performance du test en cas de CIVD manifeste précoce. Les complexes de fibrine soluble seraient des indicateurs plus spécifiques que les D-dimères permettant d'identifier plus de patients développant une CIVD et de mieux sélectionner le groupe de sujets ayant le risque de mortalité le plus important. Alors que les D-dimères peuvent provenir à la fois d'une source intra- et extravasculaire, les complexes de fibrine soluble sont davantage liés à la formation aiguë intravasculaire de fibrine.

Les complexes de haut poids moléculaire formés dans le compartiment extravasculaire ne pénètrent pas dans le vaisseau alors que les taux plus élevés de D-dimères à l'admission des patients peuvent être plus souvent liés à la chirurgie ou au traumatisme plutôt qu'à une coagulation intravasculaire. Le taux de fibrinogène est le paramètre ayant le moins d'influence sur la pertinence du score, qui varie de 0 à 8.

Certains auteurs ont proposé une modification de ce score incluant l'évolution temporelle des paramètres clés (numération plaquettaire, TQ, marqueurs de la génération de fibrine) et des critères plus spécifiques (antithrombine, protéine C) comme témoins d'une CIVD non manifeste [1].

3. Principe du diagnostic de la CIVD selon le consensus de la SRLF:

Quatre paramètres servent au diagnostic :

- un indicateur de formation de fibrine in vivo, augmenté (fibrine soluble) ;
- numération plaquettaire diminuée ;
- taux de prothrombine diminué ;
- fibrinogène diminué ;

Le paramètre « fibrine soluble » est le plus proche indicateur de formation excessive de thrombine. Il peut être évalué par :

- les monomères circulants de fibrine, indicateurs directs de l'action systémique de la thrombine ;
- les produits de dégradation spécifiques de la fibrine (usuellement appelés D-dimères), indicateurs indirects de la formation de fibrine (disséminée ou non) car dépendant de la réaction fibrinolytique ;
- les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (usuellement appelés PDF) qui prennent en compte la présence de produits de dégradation du fibrinogène, par essence pathologique.

La mesure des D-dimères est le meilleur indicateur de formation de fibrine in vivo. Ce test est fiable, aisément disponible, plus rapide que les PDF. Différentes techniques de mesure non interchangeables et non standardisables, sont disponibles. Il convient de choisir une technique dont l'utilisation au cours des CIVD a été rapportée, comme un test d'agglutination de particules de latex avec lecture automatisée, pour lequel le seuil est à 500 µg/L. L'élévation des D-dimères n'est pas spécifique de CIVD.

Le diagnostic de CIVD biologique doit être retenu si les D-dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation. (Voir le tableau 8)

Tableau 8 : Critères de consommation chez l'adulte cours des CIVD [24]

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (g/L)	≤ 50	$50 < \dots \leq 100$
Taux de prothrombine (%)	< 50	$50 \leq \dots < 100$
Concentration en fibrinogène (g/L)	----	1

Particularités chez le nouveau-né et le prématuré : (Voir les Tableau 9 et 10)

Tableau 9 : Critères de consommation chez le nouveau-né à terme cours des CIVD [24]

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (g/L)	≤ 100	$100 < \dots \leq 150$
Concentration en fibrinogène (g/L)	< 1	$1 < \dots \leq 1,5$

Tableau 10 : Critères de consommation chez le prématuré de poids < 1500 g cours des CIVD [24]

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (g/L)	≤ 100	$100 < \dots \leq 150$
Concentration en fibrinogène (g/L)	-----	$\leq 0,5$

Compte tenu des particularités hématologiques du nouveau-né et du prématuré, le temps de Quick n'est pas utilisable, et les seuils pour la cotation des critères numération plaquettaire et fibrinogène sont différents de ceux de l'adulte. En outre le seuil pour la mesure des D-dimères est mal établi. Pour le prématuré (poids < 1 500 g) un critère clinique complémentaire pourrait être requis : (saignement, température rectale $\leq 34^{\circ}\text{C}$, pression artérielle systolique ≤ 30 mm Hg) [24].

5) Techniques alternatives pour le diagnostic de CIVD [5]:

Récemment, l'évaluation chez le groupe placebo de l'étude Prowess de la relation entre différents paramètres de la coagulation à l'inclusion (j0) ou leur évolution entre j0 et j1 a permis de mettre en évidence quatre paramètres associés en analyse multivariée avec la survie à j28 : antithrombine j0 < 54 %, diminution de l'antithrombine entre j0 et j1 de plus de 20 %, diminution de l'allongement du temps de Quick de moins de deux secondes entre j0 et j1, diminution des d-dimères de moins de 20 % entre j0 et j1.

L'odds ratio* associé à chacun de ces critères étant peu différent, un score de coagulopathie attribuant un point pour chacun d'entre eux a été construit. Ce score prédisait la mortalité ou l'évolution du score SOFA aussi bien que l'Apache II. Bien que les auteurs de l'article aient n'aient pas abordé la notion de CIVD quant à l'interprétation de ce score, ce score de coagulopathie représente une alternative intéressante pour le diagnostic de défaillance du système de la coagulation.

La principale difficulté pour l'utilisation de ce score, outre le fait qu'il n'est pas encore validé dans d'autre situation que le sepsis, réside dans la non disponibilité en routine quotidienne du dosage de l'antithrombine dans la plupart des centres [5].

(*) : Un Odds ratio (OR), également désigné comme rapport des chances, rapport des cotes ou risque relatif rapproché est une mesure statistique, utilisée en épidémiologie, permettant de mesurer le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives. Il est utilisé en inférence bayésienne et en régression logistique, et permet de mesurer l'effet d'un facteur.

Une nouvelle technique optique semble prometteuse pour détecter une CIVD par les tests globaux de coagulation : l'analyse du profil de transmission lumineuse durant le processus de formation du caillot. Normalement la courbe du TCA est d'allure sigmoïde mais en cas de CIVD, elle a un profil biphasique. Non influencées par le délai entre le prélèvement sanguin et la réalisation du test ni par la congélation de l'échantillon, la sensibilité et la spécificité de cette méthode, voisines de 98 %, sont excellentes. Bien que l'intérêt clinique de cette analyse soit évident, elle n'est disponible que dans de rares laboratoires spécialisés [1].

Selon une étude récente réalisée à l'université nationale de la médecine de Séoul, On a déduit que la mesure de l'activité ADAMTS-13 peut être utilisée pour le diagnostic de la CIVD et elle peut même servir de marqueur pronostic [21].

G. Diagnostic différentiel de la CIVD:(Voir le tableau 11)

Tableau 11 : Diagnostic biologique des CIVD, fibrinogénolyse primitive, insuffisance hépatique sévère [28]

	CIVD	Fibrinogénolyse primitive	Insuffisance hépatique sévère
Plaquettes	Très diminuées	normal	diminuées
Fibrinogène	diminué	très diminué	diminué
Facteur V	très diminué	diminué	diminué
Facteurs VII et X	diminués	Normaux	très diminués
Facteur II	diminué	Normal	très diminué
Facteur VIII	Normal ou augmenté	diminué	augmenté
AT	diminué	Normal	diminué
Complexes solubles	présents	absents	absents
TLE	Normal ou raccourci	très raccourci	Normal ou raccourci
PDF	augmentés	très augmentés	Normal ou augmentés
D-dimères	augmentés	Normal	Normal
Complexes Thrombine-antithrombine	augmentés	Normal	Normal
Fragments 1 et 2 de la thrombine	augmentés	Normal	Normal
Fibrinopeptide A	augmentés	Normal	Normal
Complexes plasmine-antiplasmine	augmentés	augmentés	Normal

1) Les fibrinogénolyses primitives :

Les fibrinogénolyses primitives correspondent à des situations assez exceptionnelles où la fibrinolyse ne fait pas suite à la constitution de dépôts de fibrine du fait d'absence d'activation de l'hémostase et de génération de thrombine.

Il s'agit d'un syndrome de défibrination conséquent de la libération d'activateurs de la fibrinolyse (cancers prostatiques, mélanomes, leucémies promyélocytaires, chirurgie lourde pulmonaire et hépatique) associée éventuellement à une diminution des principaux inhibiteurs de la fibrinolyse.

Le tableau biologique est proche de celui des CIVD avec quelques nuances :

- Plaquettes normales ou peu abaissées ;
- Hypofibrinogénémie majeure (<1 g/l) ;
- Diminution importante des facteurs V et VIII ;
- PDF très élevés alors que les D-dimères sont presque normaux ;
- Absence de complexes solubles ;
- TLE très raccourci (15 minutes).

2) L'insuffisance hépatique sévère :

L'insuffisance hépatique peut s'accompagner d'une CIVD chronique .Celle-ci peut néanmoins manquer.

Les étiologies sont les hépatites aiguës ou chroniques, les cirrhoses. Le tableau biologique est :

- Le fibrinogène est normal ou peu abaissé ;
- L'ensemble des facteurs de la coagulation est abaissé alors que le facteur VIII est au contraire franchement augmenté ;
- Les PDF sont absents ou peu augmentés ;
- Les complexes solubles sont absents ;
- Le TLE est normal ou peu raccourci [28].

H. Prise en charge thérapeutique de la coagulation intravasculaire disséminée :

La pierre angulaire de la prise en charge des CIVD reste le traitement étiologique de la pathologie sous jacente.

La précocité et le caractère ciblé de ce traitement conditionnent le pronostic de ce redoutable syndrome [1].

Les moyens thérapeutiques peuvent être de nature « substitutive » visant à restaurer le potentiel hémostatique de sécurité, ou « spécifique » dans le but d'intervenir sur la coagulation et la fibrinolyse [24].

1) Traitements substitutifs :

Il n'existe pas d'études spécifiques validant les transfusions plaquettaires, de plasma frais congelé ou de fibrinogène au cours des CIVD. De même, le risque théorique d'aggravation de la CIVD après l'administration de ces produits n'est pas démontré. Cependant la pratique clinique justifie les recommandations dites de professionnels dans les consensus.

1. Transfusions plaquettaires :

La transfusion plaquettaire à la posologie minimale de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes /7 kg de poids n'est indiquée qu'en cas d'association d'une thrombopénie inférieure à 50 G/l et de facteurs de risque hémorragique (intervention chirurgicale, geste invasif, thrombopathie associée) ou d'hémorragie grave (CIVD compliquée) [45].

Il existe 2 types de concentrés plaquettaires, les mélanges de concentrés plaquettaires standards obtenus à partir de plusieurs donneurs et les concentrés plaquettaires d'aphérèse obtenus à partir d'un donneur unique.

Le choix entre ces 2 types de concentrés plaquettaires dépendra principalement de la disponibilité des produits. Les CPA limitent le risque d'allo-immunisation et le risque infectieux théorique [46].

Comme il s'agit d'une situation de thrombopénie de type périphérique, 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.

2. Plasma frais congelé :

Deux produits sont disponibles : le plasma « sécurisé » provenant d'un donneur unique et le plasma « viroatténué » qui est un mélange obtenu à partir de 100 plasmas puis fractionné. Le choix est fait non pas sur l'efficacité qui est identique, mais sur la disponibilité et le coût, favorables aux PVA [24].

Le PFC est le seul produit apportant du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase du facteur Willebrand. La transfusion de PFC est indiquée dans les CIVD avec effondrement des facteurs de coagulation (TP inférieur à 35-40 %) associées à une hémorragie active ou potentielle (geste invasif, intervention chirurgicale) ; le volume initial à transfuser est de l'ordre de 10 à 15 ml/kg.

3. Fibrinogène :

Il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD. Dans certaines situations de défibrination majeure en particulier obstétricales, la prescription peut se justifier en raison de l'urgence et de la facilité d'emploi.

Comme il s'agit d'une situation de consommation, le rendement habituel est diminué [45].

4. Complexe prothrombique PPSB :

Le PPSB, potentiellement thrombogène, est contre indiqué dans la CIVD.

2) Traitements spécifiques :

1. Inhibiteurs de la coagulation :

a) L'inhibition de la voie du facteur tissulaire :

En théorie, elle est susceptible de prévenir l'initiation du processus de CIVD. En pratique, un recombinant humain de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire a été testé dans le cadre d'une étude clinique de phase III chez l'homme au cours du sepsis sévère sans faire la preuve de son efficacité [24].

b) La protéine C et protéine C activée:

L'administration de PCa comme traitement adjuvant du sepsis sévère a démontré son efficacité sur la réduction de mortalité [47]. Un recombinant activé de la PC a obtenu l'AMM pour le sepsis avec deux défaillances d'organe.

Il n'y a pas d'information pour recommander son usage pour le traitement de la CIVD selon le consensus mais les évaluations récentes confirment l'intérêt de la molécule [45].

c) L'antithrombine :

L'antithrombine, inhibiteur physiologique majeur de la coagulation, a aussi des propriétés anti-inflammatoires. Plusieurs études cliniques randomisées ont montré l'effet bénéfique sur les paramètres biologiques, la durée de la CIVD et les fonctions organiques des patients en choc septique traités par des concentrés d'antithrombine pour maintenir un taux plasmatique supérieur à 70 %. Toutefois, une grande étude multicentrique sur plus de 2 100 patients en choc septique avec défaillance d'organe n'a pas retrouvé de réduction significative de la mortalité par un tel traitement [1].

Une étude randomisée sur l'AT et la CIVD d'autres origines montre que l'administration d'AT pendant deux à sept jours améliore les paramètres biologiques de CIVD. Il n'y a pas d'autres études qui permettent de conclure à un effet bénéfique de l'AT dans d'autres circonstances.

d) L'héparine :

En cas de symptomatologie thrombotique, un traitement antithrombotique efficace est indiqué mais sa surveillance doit être particulièrement soignée pour rester dans un ratio bénéfice antithrombotique/risque hémorragique optimal.

Bien que des études expérimentales et des séries limitées de patients aient souligné l'intérêt de l'héparinothérapie pour inhiber la génération de thrombine au cours des CIVD, des études cliniques contrôlées n'ont pas montré de bénéfice significatif. Toutefois, l'utilisation de faibles doses d'héparine non fractionnée (5 UI/kg/h) ou d'héparine de bas poids moléculaire (5000 à 10 000 UI/j) se sont révélées efficaces dans certains cas de CIVD associée à des anévrismes ou des

malformations angiomateuses importantes. Le déficit plasmatique en antithrombine, son cofacteur naturel, limite l'efficacité biologique de l'héparine. Une seule étude randomisée a comparé l'héparine standard à la daltéparine concluant à une meilleure tolérance hémorragique de l'HBPM.

2. Inhibiteurs et activateurs de la fibrinolyse :

a) Les inhibiteurs :

Les résultats de quelques études expérimentales n'amènent aucun argument en faveur de l'utilisation des inhibiteurs de la fibrinolyse. L'efficacité des inhibiteurs de la fibrinolyse n'est pas prouvée [24].

Pourtant dans les situations de réaction fibrinolytique intense responsable d'un syndrome hémorragique incontrôlé, l'utilisation de l'aprotinine peut être discutée [45].

b) Les activateurs :

L'administration précoce d'activateurs de la fibrinolyse, semble montrer une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la survie dans des études expérimentales.

L'efficacité des activateurs de la fibrinolyse n'est pas prouvée [24].

3. Facteur VII recombinant :

Son mode d'action est la génération locale de thrombine en favorisant la formation du complexe FVIIa-FT au site lésionnel. La génération de ce complexe initie la cascade de la coagulation en activant les facteurs X et IX. Utilisé à dose supraphysiologique, il n'est pas considéré comme un traitement substitutif mais comme un traitement spécifique [45].

Un traitement préventif, substitutif ou spécifique doit être instauré à la découverte d'une CIVD biologique, pour essayer de limiter l'évolution péjorative de ce redoutable syndrome.

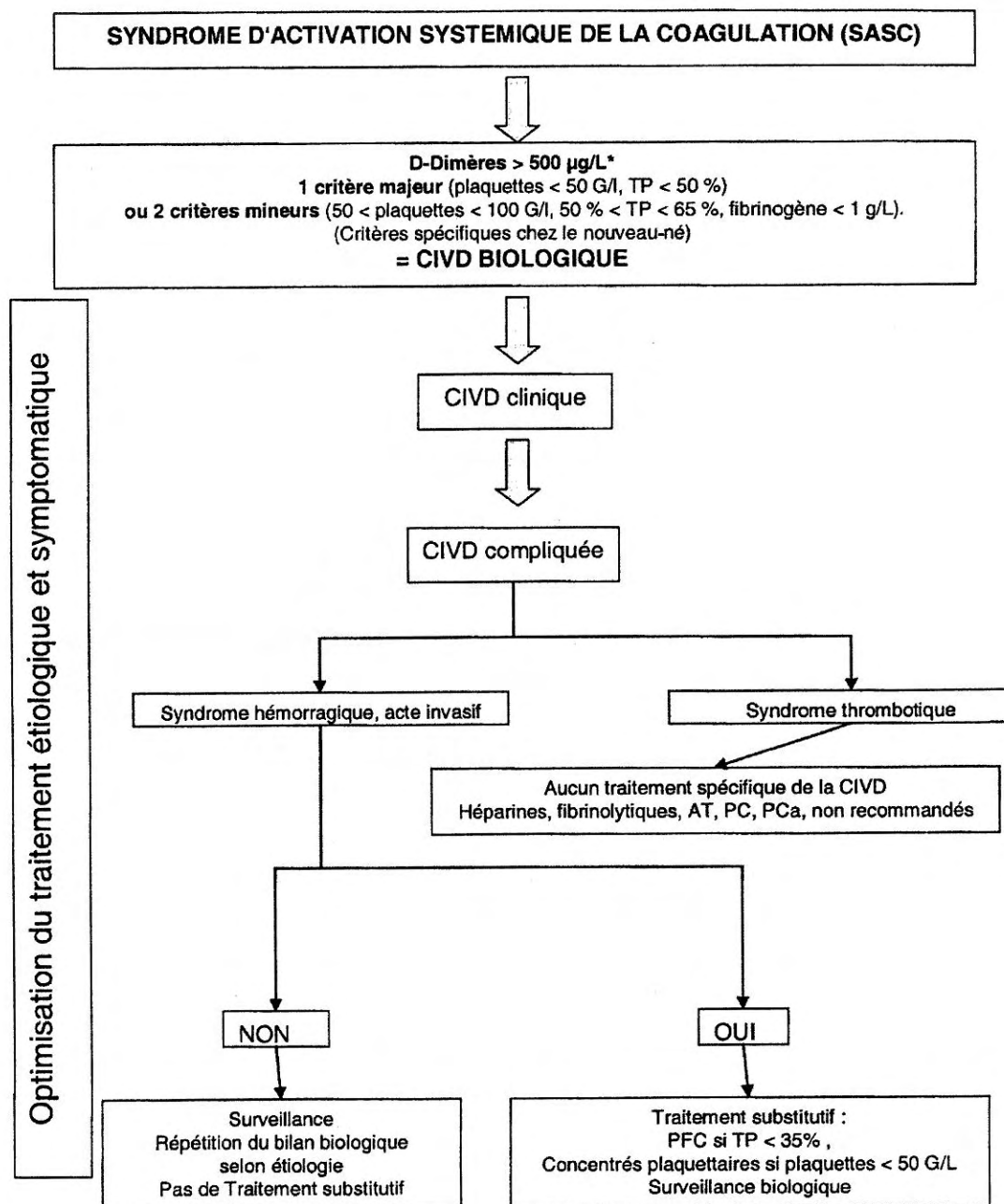


Figure 27 : Stratégie de prise en charge d'une CIVD [24]

Patients et méthodes

IV. Patients et méthodes :

A. Notre étude :

Il s'agit d'une étude concernant 30 patients, ayant présenté un tableau de coagulation intravasculaire disséminé et diagnostiqués au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat.

Les paramètres cliniques de l'exploitation des dossiers sont ; l'âge, le sexe, les antécédents personnels, la symptomatologie clinique, le motif d'hospitalisation et l'évolution.

Les bilans d'hémostase des 30 patients ont été réalisés au sein du même service, en respectant les recommandations du GEHT sur la phase pré-analytique.

Ils constituaient une exploration de l'hémostase réalisée en urgence, comprenant;

- numération plaquettaire (plaquettes)
- mesure du temps de prothrombine (TP)
- mesure du temps de céphaline + activateur (TCA)
- dosage du taux de fibrinogène
- dosage du taux des D-dimères (DD)
- dosage des produits de dégradation du fibrinogène (PDF)
- recherche des complexes solubles(CS)

La numération plaquettaire a été réalisée par technique automatique exploitant l'automate (Beckmann Coulter).

La détermination du temps du Quick et du temps de céphaline + activateur a été réalisée par technique automatique exploitant l'automate StaCompact. Le dosage des D-dimères a été réalisé par les techniques de dosage semi-quantitative d'agglutination de particule de latex (PDF.Plasma* et D-Di.Test* de Diagnostica Stago) ou par technique immunoturbidimétrique automatisée de Diagnostica Stago).

Le dosage des PDF a été réalisé par les techniques de dosage semi-quantitative d'agglutination de particule de latex (PDF.Plasma* et D-Di.Test* de Diagnostica Stago).

La recherche des complexes solubles dans le plasma a été faite par la réaction d'hémagglutination (FS.Test* de Diagnostica Stago).

Les dosages des facteurs (sauf le fibrinogène) et des inhibiteurs de la coagulation ne sont pas réalisés chez l'ensemble de nos patients.

Le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée a été retenu selon les critères de consommation établis par la XXIIème Conférence de Consensus sur les Coagulations Intravasculaires Disséminées en Réanimation et Médecine d'Urgence (Lille-2002) :

CIVD biologique = l'existence d'un taux élevé des D-dimères (supérieur à 500µg/l), avec présence d'un critère majeur ou de 2 critères mineurs de consommation.

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (g/L)	≤ 50	$50 < \dots \leq 100$
Taux de prothrombine (%)	< 50	$50 \leq \dots < 100$
Concentration en fibrinogène (g/L)	---	1

Critères de consommation chez l'adulte au cours des CIVD [24]

On a aussi utilisé le score proposé par l'International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) qui suggère qu'un total de points supérieurs ou égal à 5 étant compatible avec le diagnostic de CIVD « décompensée », un score inférieur à 5 étant indicatif d'une possible CIVD « compensée » [5].

Évaluation du risque : le patient est-il atteint d'une pathologie connue pour être associée à la présence d'une CIVD Si oui : réaliser le test ; sinon ne pas utiliser cet algorithme

Réaliser les tests d'évaluation globale de la coagulation (numération plaquettaire, temps de prothrombine, fibrinogène, marqueurs de la dégradation de la fibrine : produits de dégradation de la fibrine ; d-dimères ; monomères de fibrine soluble)

Évaluer les résultats des tests

Plaquettes ($> 100 = 0$; $< 100 = 1$; $< 50 = 2$)

Marqueurs de la dégradation de la fibrine (Pas d'augmentation : 0 ; augmentation modérée : 2, augmentation forte : 3)

Allongement du temps de Quick (< 3 secondes = 0 ; > 3 secondes Mais < 6 secondes = 1 ; > 6 secondes = 2)

Taux de fibrinogène (> 1 g/l = 0 ; < 1 g/l = 1)

Calculer le score

Si score ≥ 5 : compatible avec une CIVD « décompensée » ; répéter quotidiennement le score

Si score < 5 : évoque sans affirmer une CIVD « compensée » ; répéter à 24—48 heures.

Résultats

V. Résultats :

1) Le profil clinique des patients : (Voir le tableau 12)

Tableau 12 : le profil clinique des 30 patients

Patients	Sexe	Age	Antécédents	Motif d'hospitalisation	Clinique	Forme de CIVD
M 1	H	42 ans	ND	Intoxication au pesticide	Anurie cyanose des extrémités	compliquée
M 2	F	45 ans	Transfusion massive	Ecrasement de jambe	Signes pulmonaires	compliquée
M 3	H	68 ans	Diabète HTA Dyslipidémie	Sepsis post-opératoire	Anurie hémorragie cérébrale	compliquée
M 4	F	31 ans	ND	Sepsis post-abortum	Hémorragie au point de piqûres métrorragies	clinique
M 5	F	70 ans	Diabète	Fascite nécrosante	ND	biologique
M 6	F E	31 ans	ND	Paludisme et grossesse	Anurie	compliquée
M 7	F E	30 ans	ND	LAM 3 et grossesse	Purpura gingivorragie	clinique
M 8	H	74 ans	ND	Anévrisme de l'aorte	Purpura ecchymose	clinique
M 9	H	69 ans	Diabète HTA Dyslipidémie	Fascite nécrosante	ND	biologique
M 10	F	50 ans	ND	Fascite nécrosante	Anurie	compliquée
M11	F E	30 ans	ND	HELLP syndrome	Hémorragies	compliquée
M 12	H	25 ans	ND	Polytraumatisme négligé	hémarthrose, hématome sous dural	clinique

M 13	H	35 ans	ND	Morsure de vipère	Thrombose	clinique
M 14	H	24 ans	Infection à Acinetobacter baumannii	Altération de l'état général	Ecchymoses, hémorragie conjonctivale convulsion	clinique
M 15	H	65 ans	Résection transurétrale de la vessie	Adénome de la prostate	ND	biologique
M 16	H	67 ans	Diabète, vasculopathie septique	Détresse respiratoire Sepsis sévère	Purpura nécrotique, SDRA	compliquée
M 17	H	65 ans	Diabète	Péritonite à E.COLI BMR	Purpura nécrotique	clinique
M 18	F	70 ans	Opérée pour lithiase des voies biliaires	Dyspnée et asthénie d'effort, Hernie discale	ND	biologique
M 19	H	58 ans	ND	Lymphome de la zone marginale	Ecchymose hémoptysie	clinique
M 20	F	50 ans	ND	Choc septique sur IU à E.COLI	Histiocytose avec atteinte multiviscérale	compliquée
M 21	H	55 ans	Traumatisme crânien	Méningite à pneumocoque	Perte de la conscience et confusion	compliquée
M 22	H	71 ans	ND	Méningiome	Saignement post opératoire	clinique
M 23	F	53 ans	Cancer du sein	LAM4	ND	biologique
M 24	H	46 ans	Insuffisance Rénale	Choc septique méningite à pneumocoque et pneumopathie	ND	biologique

La Coagulation intravasculaire disséminée à propos de 30 cas diagnostiqués au L.H.H.M.I.M
V-Rabat

M 25	H	65 ans	ND	Polyadénopathies au long cours depuis 04 mois traité comme tuberculose	ND	biologique
M 26	H	28 ans	ND	Agression par arme blanche	Choc hémorragique (saignement en nappe)	compliquée
M 27	H	36 ans	ND	AVP, fracture du fémur	Thrombose	clinique
M 28	F	62 ans	ND	Méningiome	Saignement post opératoire	clinique
M 29	H	37 ans	Arthropathie	Sepsis sévère	ND	biologique
M 30	H	81 ans	ND	Choc cardiogénique et pneumopathie grave	ND	biologique

F E : femme enceinte

ND : Non déterminés

2) Diagnostic de la CIVD dans notre étude :

-Selon le Consensus sur les coagulations intravasculaires disséminées en Réanimation et Médecine d'Urgence (Lille-2002) tous nos patients ont développé une CIVD biologique.

- Si on utilise le score de l'ISTH (sauf pour les malades M14 et M18 qui n'ont pas une pathologie connue pour donner une CIVD, donc on ne peut pas utiliser ce score pour ces malades), tous les patients ont des scores ≥ 5 ce qui évoque une CIVD décompensée, le malade M11 qui a un score de 4, compatible avec une CIVD compensée.

3) Répartition des patients par tranche d'âge :

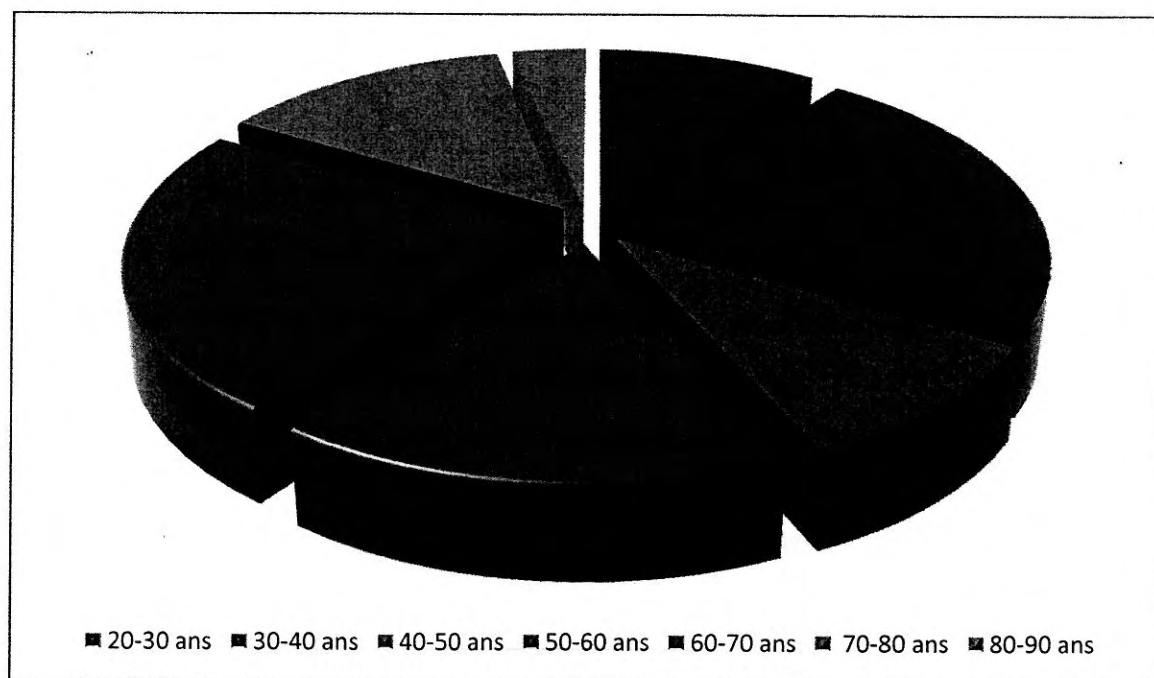


Figure 28: Diagramme montrant la répartition des patients par tranche d'âge

4) Répartition des patients en fonction du sexe :

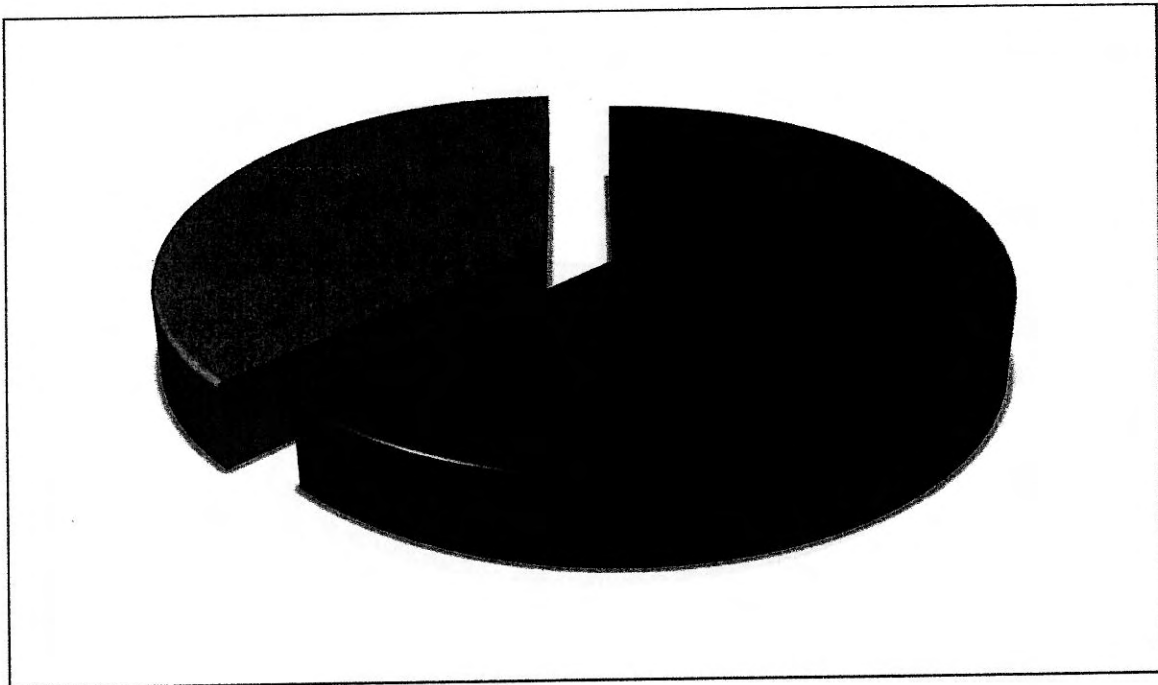


Figure 29: Diagramme montrant la répartition des patients en fonction du sexe

5) Les femmes enceintes :

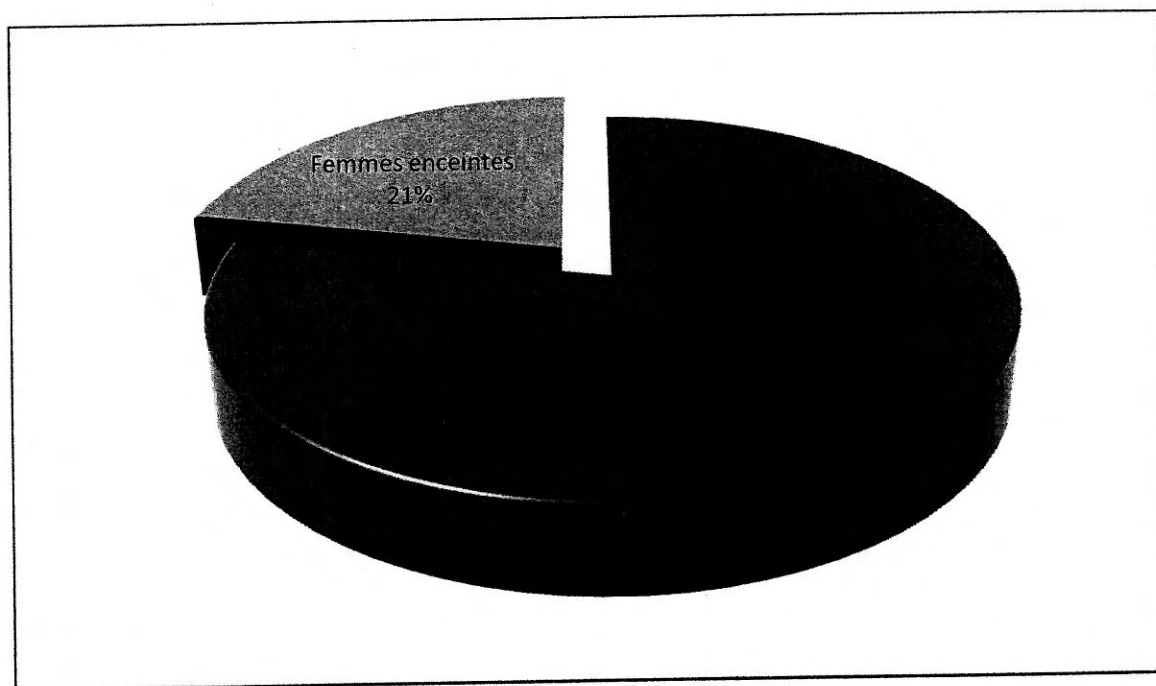


Figure 30 : Diagramme montrant la répartition des femmes enceintes

6) Les antécédents personnels des patients :

La notion d'antécédent médical ou chirurgical a été rapportée chez 18 patients :

- Diabète insulino-dépendant : 5 patients.
- Hypertension artérielle : 2 patients.
- Dyslipidémie : 2 patients.
- Transfusion massive : 1 patient.
- Infection à *Acinetobacter baumannii* : 1 patient
- Résection transurétrale de la vessie pour des polypes vésicaux : 1 patient
- Vascularite septique : 1 patient
- Opération pour lithiase des voies biliaires : 1 patient
- Traumatisme crânien : 1 patient
- Cancer du sein : 1 patient
- Insuffisance rénale : 1 patient
- Arthropathie : 1 patient

7) Répartition des patients en fonction du motif d'hospitalisation :

Nos patients ont été admis au sein de divers services de l'H.M.I.Med V et la plupart d'entre eux ont été amenés dans les services de réanimation médicale ou chirurgicale ou ils ont resté dans leurs services d'accueils, avec les motifs d'hospitalisation suivants :

Tableau 13 : Les motifs d'hospitalisation de nos patients

motif d'hospitalisation	Nombre de cas
Sepsis et infections	14
Dommmages tissulaires traumatiques	4
Complications obstétricales	1
Pathologie maligne	6
Situations particulières : morsure de serpent anévrisme de l'aorte intoxication aux pesticides	1 1 1
Etiologie inconnue	2

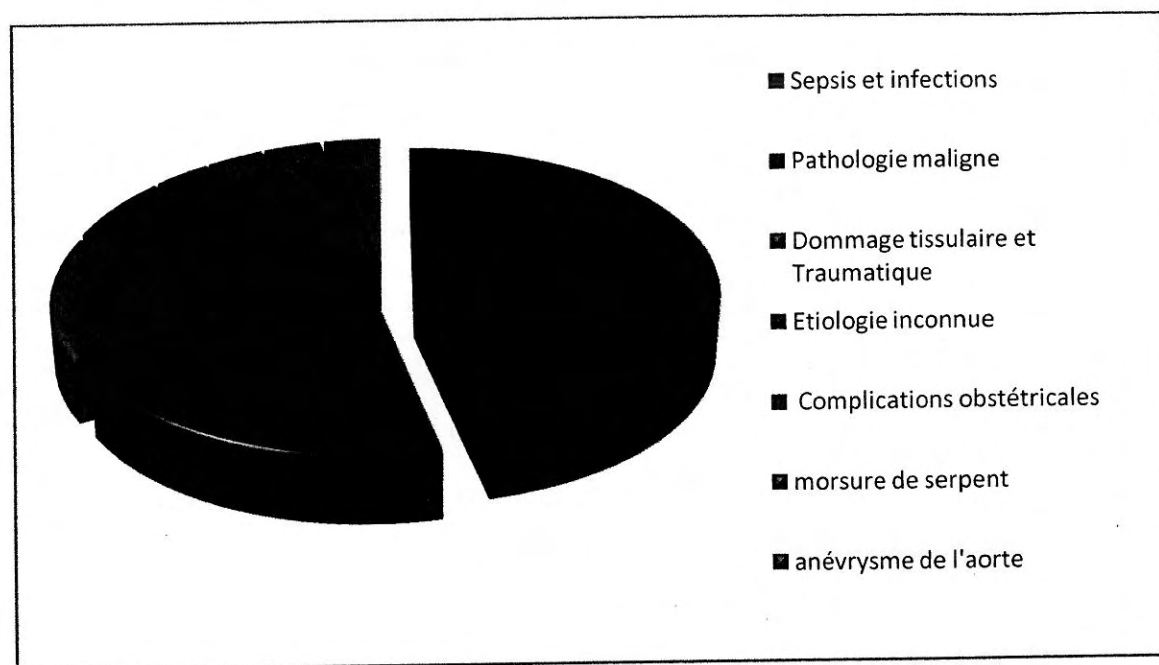


Figure 31 : Diagramme montrant la répartition des patients en fonction du motif d'hospitalisation

8) Répartition des patients en fonction de la symptomatologie clinique :

On a exclus les signes cliniques pouvant être en rapport direct avec la pathologie sous-jacente, et non imputés à la coagulation intravasculaire disséminée.

- Signes thrombotiques : ont été observés dans 11 cas.
- Signes hémorragiques : ont été observés dans 17 cas.
- Il y'a des cas de coexistence des signes thrombotiques et hémorragiques.

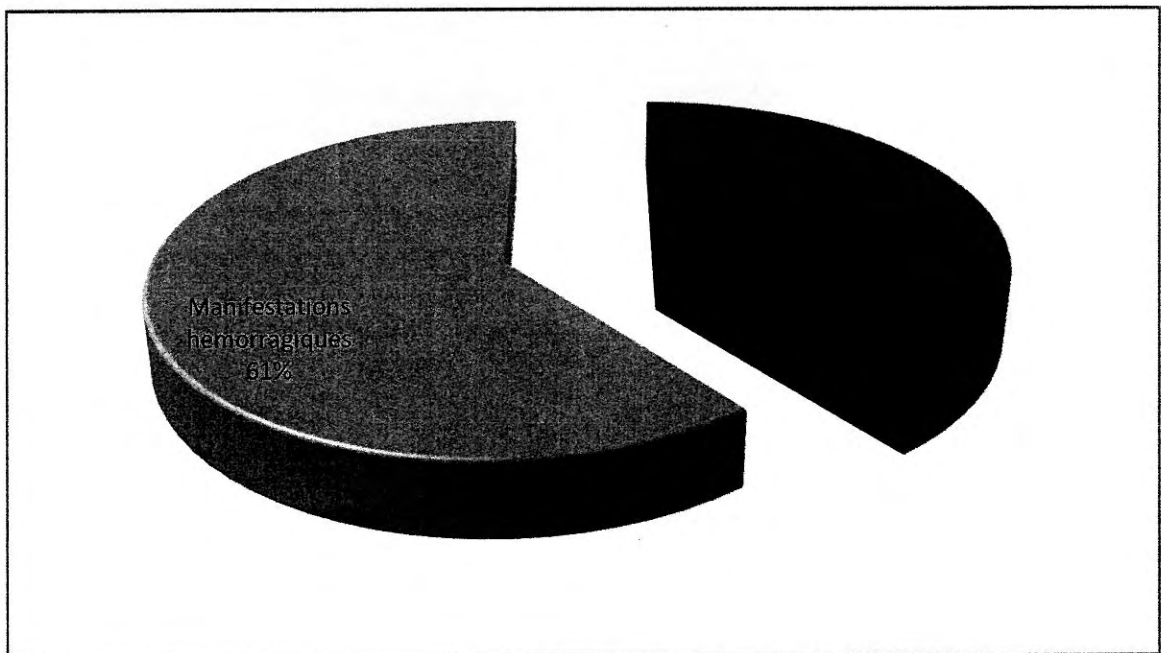


Figure 32 : Diagramme montrant la répartition des patients en fonction de la symptomatologie clinique

Ainsi on a la répartition suivante selon les 3 formes de CIVD :

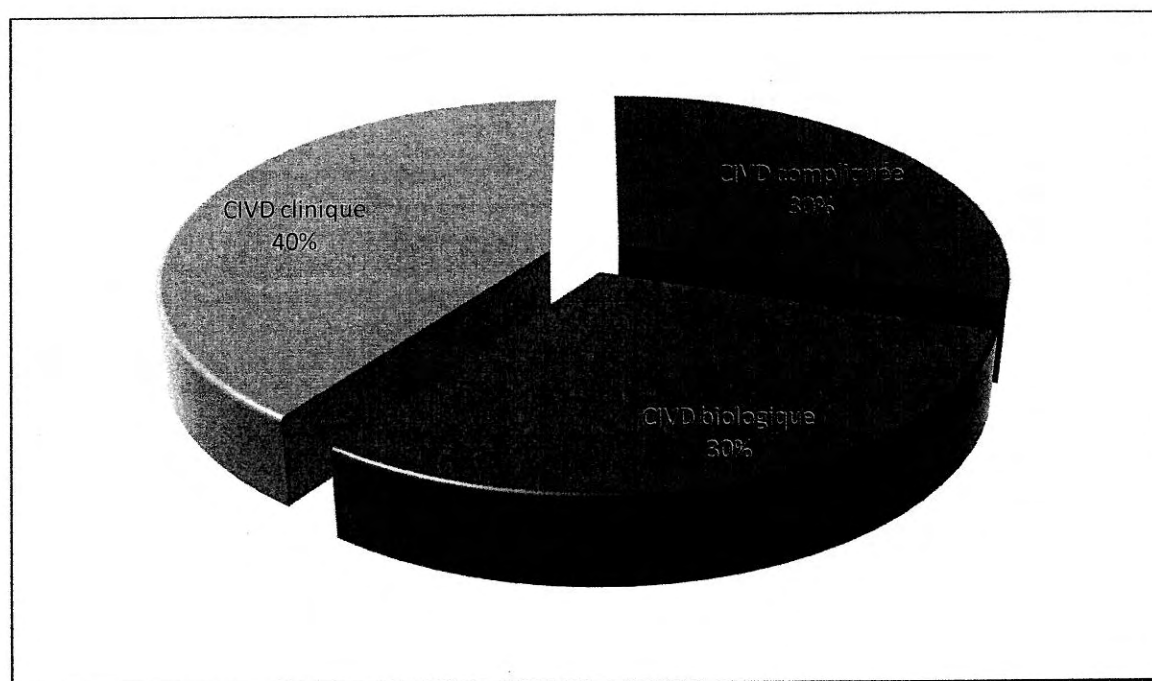


Figure 33 : Diagramme montrant la répartition des patients selon les 3 formes de CIVD

9) Bilan d'hémostase :

Ce bilan a été réalisé en urgence chez tous les patients. Ils ont tous bénéficié d'une numération des plaquettes, une mesure du temps de prothrombine (TP) et de céphaline activée (TCA), un dosage du taux de fibrinogène, des produits de dégradation du fibrinogène (PDF) et de D-dimères, ainsi que la recherche des complexes solubles dans le plasma.

La recherche des schizocytes n'a pas été réalisée chez tous les patients (15 patients ont bénéficié de ce test).

Tableau 14 : Profil biologique des CIVD dans notre étude

	PLT (G/L)	TP (%)	TQ (s)	TCA (m/l)	Fg (g/l)	DD (µg/ml)	PDF (µg/ml)	Schizocyte	Complexes solubles
M1	70	<10	t a	4	<0,5	+8	+20	nr	+
M2	40	32	24	1,77	2,4	+16	+20	nr	+
M3	65	21	t a	3,75	0,5	+2	+20	nr	+
M4	100	28	28	1,4	2	+4	+20	nr	+
M5	190	24	t a	1,25	2,4	+8	+20	nr	+
M6	20	65	16	1	2,2	+8	+20	nr	+
M7	2	52	18	1,1	4,8	+8	+20	nr	+
M8	80	45	19,5	1,3	1,2	+8	+20	nr	+
M9	48	11	t a	2,8	2,5	+16	+20	nr	+
M10	52	34	23	2	0,87	4,85	+20	nr	+
M11	103	60	16,5	1,21	5,17	5,82	+20	nr	nr
M12	138	37	22,5	1,85	0,67	+8	+20	nr	nr
M13	52	34	23	2	0,87	4,85	+20	nr	nr
M14	22	46	19	1	3,75	8,1	+20	oui	+
M15	25	46	19	1,03	3,03	1,5	Entre 5-20	oui	+
M16	45	16,4	t a	1	3,75	8,1	+20	oui	+
M17	75	27,6	28,5	1,8	5,33	2,53	+20		+
M18	75	24,2	t a	1,6	1,07	8	+20	oui	+
M19	40	41	21	1	0,7	8	+20	oui	+
M20	1	51	18	1	2,8	8,8	Entre 5-20		
M21	55	20,1	t a	1,3	4,28	2,35	+20	oui	+
M22	79	20	t a	1,2	1,69	17,19	+20	oui	+
M23	38	17,7	t a	1	6,97	8,25	+20	oui	+
M24	56	26,2	29	2	5,33	8	+20	oui	+
M25	17,5	28,5	27,5	1,5	5,03	2,43	+20	non	+
M26	49	22	t a	3,9	0,74	30,56	+20	oui	+
M27	18	19	t a	1,82	0,54	8	+20	nr	nr
M28	12	11	t a	1,3	0,46	16	+20	nr	nr
M29	20	27	29,5	1,9	2,41	44,2	+20	oui	+
M30	154	16,7	t a	1,2	7,44	11,48	+20	oui	+

t a : Très allongé

nr : non réalisé

+: présent

10) Répartition des patients selon le pronostic :

L'évolution clinico-biologique des patients a été :

-Bonne évolution : 7 cas

-Décès : 22 cas

-Morbidité : 1 cas

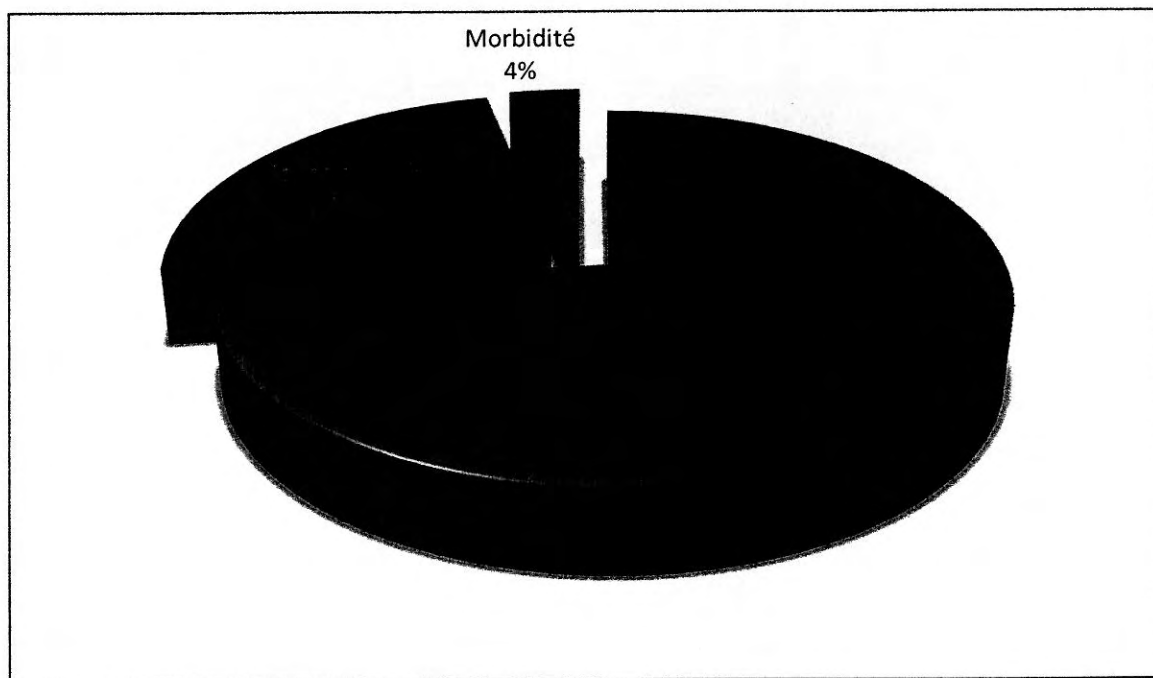


Figure 34 : Diagramme montrant la répartition des patients selon le pronostic

Discussion

VI. Discussion :

- Dans notre étude le diagnostic de la CIVD a été retenu en utilisant le score de l'ISTH, car il est le plus validé et son utilisation dans de nombreuses études le rend de fait comme le score de référence [5].

Ce score a donné 90 % des cas de CIVD parmi nos 30 patients, alors que les critères émis par la conférence de consensus de la SRLF de Lille donnent 100 %, on déduit alors que ces deux méthodes sont sensiblement proches et on peut expliquer la différence entre elles par la sensibilité des critères de consensus de la SRLF par rapport au score de l'ISTH.

Nous avons ajouté la détection des complexes solubles car beaucoup d'auteur continuent à la réaliser et ce travail sera l'occasion de manifester l'intérêt de la détection de ce paramètre.

- On a trouvé que les tranches d'âge les plus touchés sont : 30-40 ans et 60-70 ans avec une proportion de 23 % pour ces 2 tranches, donc on peut conclure que le facteur âge n'influence pas la survenue de la CIVD.

- La proportion de survenue de la CIVD est 63% chez les hommes alors qu'elle est de 37% chez les femmes. Toutes les femmes enceintes dans notre étude développé une CIVD avec une proportion de 21% des femmes, en effet la grossesse et seule, elle constitue un véritable risque de CIVD, mais en présence de complications (HELLP syndrome) ce risque augmente [29].

- La présence d'antécédents médicaux chez certains de nos patients, tel que l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie thrombogènes, l'insuffisance rénale ou chirurgical tel que la résection transurétrale de la vessie ou l'opération pour lithiase des voies biliaires n'explique pas la survenue du syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.

Dans le cas de transfusion massive réalisée chez le patient victime d'écrasement de jambe, le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée n'a pas été imputé à cet antécédent du fait de la présence des complexes solubles et de l'élévation importante du taux des produits de dégradation de fibrinogène et des D-dimères, souvent normaux dans les états de transfusion massive. Alors que des antécédents tel que l'infection, la vascularite et le cancer du sein peuvent non seulement aider à l'installation d'une CIVD mais ils sont même des étiologies à part entières de ces coagulopathies.

- Selon notre étude et sur le plan étiologique, 47 % des CIVD sont causées par le sepsis et les autres infections, suivit par les pathologies malignes avec 20 %, puis on trouve les traumatismes et les dommages tissulaires avec 13% et 7 % de ces CIVD reste d'origine inconnue, ces résultats concordent avec les études réalisées à l'échelle internationale.

- La clinique des syndromes de coagulation intravasculaire disséminée connaît un large polymorphisme, dans le quel les signes propres à l'affection sous-jacente et ceux de la CIVD s'intriquent.

Chez nos patients le tableau clinique est patent dans 21 cas sur 30, dont 9 sont compliqués. Les accidents thrombotiques sont observés dans 11 cas ; allant

d'une anurie : 4 cas, cyanose des extrémités : 1 cas, signes pulmonaires : 2 cas, Thrombose : 2 cas, perte de la conscience et confusion : 1 cas et une atteinte multiviscérale : 1 cas.

Le syndrome hémorragique est présent aussi dans 16 cas ; il est à type de purpura nécrotique : 4 cas, d'ecchymoses : 3 cas, de gingivorragie : 1 cas, d'hémorragie cérébrale : 1 cas, de saignement gynécologique : 2 cas, d'hémarthrose et hématome sous dural : 1 cas, d'hémorragie conjonctivale : 1 cas, d'hémoptysie : 1 cas, de saignement post opératoire : 2 cas et de choc hémorragique : 1 cas.

Et la CIVD a été seulement biologique dans 9 cas.

Une corrélation absolue entre cette symptomatologie et la valeur des différents paramètres de l'hémostase, reste difficile à définir ; puisque certains patients ayant présenté une symptomatologie manifeste, ont des chiffres à la limite de la normale (M 8, M4).

Alors que d'autres, à l'inverse, sont resté peu ou asymptomatique avec des valeurs très perturbées (M 2, M 9).

Par ailleurs, La prévalence des formes cliniques ou compliquées de CIVD dans notre série reste élevée (70 %) par rapport aux données récentes de la littérature ; qui rapportent une notion de régression de la prévalence de ces formes au cours de ces dernières années de 75 à 40 %, grâce à l'amélioration des moyens diagnostiques, thérapeutiques et des techniques de réanimation.

La haute prévalence des formes cliniques chez nos patients peut être expliquée par le fait que nos critères d'inclusion du matériel d'étude ont été rigoureux, et n'ont sélectionné que des formes aiguës ou chroniques décompensées.

Sur le plan biologique, le bilan d'hémostase des syndromes de CIVD est extrêmement variable. Il dépend de l'intensité de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse, de la capacité des mécanismes compensatoires (thrombopoïèse, biosynthèse des facteurs) et du moment du diagnostic de la CIVD au cours de l'évolution de la pathologie. Ce diagnostic est essentiellement basé sur des tests globaux d'hémostase de réalisation rapide.

Chez nos patients, le diagnostic positif de CIVD a été retenu selon les critères diagnostiques établis lors de la XXIIème Conférence de Consensus sur les Coagulations Intravasculaires Disséminées en Réanimation et Médecine d'Urgence (Lille-2002) et en utilisant le score de l'ISTH (Car le plus évalué) [5].

Ainsi, les tableaux biologiques de nos 30 patients sont globalement considérés comme étant typiques d'une coagulation intravasculaire disséminée.

- La thrombopénie est présente chez 28 patients, elle est modérée dans 12 cas et sévère dans 16 cas.

Le taux le plus bas est de 1.000/mm³ retrouvée chez la femme en choc septique avec atteinte multiviscérale.

Cette thrombopénie est souvent décalée dans le temps par rapport aux autres facteurs de la coagulation.

Quand elle est sévère, il faut penser à d'autres causes que la consommation des plaquettes au niveau des lésions thrombotiques.

En pratique, la sévérité de la thrombopénie dépend plus des valeurs initiales qui reflètent le degré de diminution de la numération plaquettaire ; un chiffre de 100.000/mm³ peut témoigner d'une consommation plus importante qu'un

chiffre de 50.000/mm³, si la valeur de départ était par exemple 700.000/mm³ pour le premier cas et 200.000/mm³ pour le deuxième.

Normalement, le risque hémorragique n'apparaît que pour des valeurs inférieures à 30.000/mm³, mais la présence des PDF à des taux élevés perturbe les fonctions plaquettaires et accroissent ce risque.

-Le temps de prothrombine est allongé chez tous les patients. Les valeurs les plus basses ont été retrouvées chez le patient victime d'intoxication aux organophosphorés (< 10 %) et ceux présentant l'un une fasciite nécrosante (11 %) et l'autre un méningiome (11 %). Cette diminution est due à une consommation de certains facteurs de la coagulation (II, V, X...) et aux anomalies de la fibrinofomation par l'activité antipolymérase des PDF.

L'allongement attendu du TP est peu spécifique, ce test peut être perturbé par les traitements anticoagulants ou par l'altération de la fonction hépatique du patient étudié. Son caractère anormal est de plus inconstant : une prolongation du TP n'est observée que dans 50 à 60 % des cas de CIVD. La présence de facteurs activés de la coagulation (thrombine ou facteur X activé) peut en effet accélérer la formation du caillot in vitro. Les PDF précoces, encore coagulables par la thrombine, peuvent aussi être responsables de la formation d'un gel simulant celle de la fibrine [48].

-Le temps de céphaline + activateur est allongé chez 19 patients alors il est normal dans 11 cas.

Les valeurs les plus élevées ont été retrouvées chez le patient victime d'intoxication aux organophosphorés (120''/30'') et celui présentant un sepsis post opératoire (112''/30''). La normalité peut être expliquée par la grande vitesse de production des facteurs de la coagulation ainsi que celle des systèmes

compensatoires, souvent observées au cours de la grossesse. Le TCA est sensible tout à la fois à l'allongement du temps de thrombine (TT), à un taux de fibrinogène inférieur à 0.70 g/l et la diminution des facteurs V, VIII, IX et XI. Les facteurs V et VIIIc sont particulièrement sensibles à l'action protéolytique de la plasmine.

En fait, Le TCA n'est normal que dans 50 à 60 % des cas de CIVD pour les mêmes raisons que celles du Temps de prothrombine [3]. Le taux de fibrinogène est normal dans 10 cas, effondré dans 12 cas et paradoxalement élevé dans 8 cas. avec les taux les plus élevés 5,17 g/l grossesse compliquée d'un HELLP syndrome, 6,97 g/l patient en choc septique et 7,44 g/l choc cardiogénique. Le taux le plus faible est $< 0,5$ g/l retrouvé chez le patient intoxiqué aux pesticides. En effet, la fibrinogénémie est diminuée (< 0.75 g/l) dans 40 à 70 % des cas de CIVD.

-La diminution du taux du fibrinogène manque quant à elle de sensibilité : le fibrinogène est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation qui peut demeurer dans la zone de normalité malgré une activation importante de la coagulation. L'hypofibrinogénémie n'est retrouvée que dans les cas les plus sévères de CIVD [48].

Le taux peut être surestimé après la perfusion de solutés de remplissage type hydroxyéthyl starch ou dextran [1].

-Les PDF sont élevés chez tous les patients (> 20 µg/ml) avec deux patients dont la valeur est située entre 5 et 20 µg/ml .avec une valeur maximale (> 120 µg/ml) retrouvée chez le patient âgé de 74 ans qui présente un anévrysme de

l'aorte abdominale Selon les données de la littératures, l'élévation des PDF est retrouvée dans 85 à 100 % des cas de CIVD confirmés, leur taux n'est pas corrélé avec le taux du fibrinogène, des plaquettes ou du facteur V. Ces fragments agissent comme des antithrombines, inhibent la polymérisation de la fibrine, entraîne la formation d'un polymère de fibrine anormal et perturbent les fonctions plaquettaires et la clairance réticulo-dothéliale.

La présence de grandes quantités de PDF semble constituer un facteur hémorragique essentiel chez les patients présentant une CIVD ; comme il est le cas chez notre patient porteur d'un anévrisme de l'aorte abdominale, qui a présenté un saignement à type de purpura et d'ecchymoses, alors que les autres paramètres biologiques (plaquettes, TP, TCA) n'étaient pas très perturbés.

Le dosage des PDF est le témoin le plus simple de l'activation de la fibrinolyse.

Il peut être effectué en urgence même dans les laboratoires non spécialisés par un simple test d'agglutination au latex. Cependant, il ne peut pas séparer les réactions fibrinolytiques secondaires des fibrinolyse primitives.

Si la réponse fibrinolytique est importante, les produits de dégradation la fibrine seront de type X témoins d'une véritable fibrinogénolyse et de plasmine circulante.

Habituellement, il s'agit d'une augmentation des fragments D et E, mais ils peuvent être absents malgré une réponse fibrinolytique marquée car ils sont dégradés par les polynucléaires grâce à leur collagénase et leur élastases [3].

-Les D-dimères sont aussi élevés chez tous les patients.

Les valeurs maximales sont 30.56 µg/ml et 44,2 µg/ml, elles ont été retrouvées respectivement chez 2 patients ; agression par arme blanche et sepsis sévère. Ce test est plus sensible et plus spécifique que le dosage des PDF. Les D-dimères

sont élevés dans 95 à 100 % des cas de CIVD. Ceci est dû à l'accumulation souvent par excès de production que par insuffisance d'élimination (insuffisance hépatique, ou rénale). Leur présence témoigne d'une action de la plasmine sur la fibrine ayant subi l'action du facteur XIII. Il s'agit donc d'une véritable fibrinolyse et non d'une fibrinogénolyse.

Les PDF et D-dimères : Sont faussement élevés par un prélèvement inadéquat ayant activé artefactuellement la coagulation, par la présence de facteur rhumatoïde en cas de test d'agglutination, ou d'inhibition de l'hémagglutination. Ils sont aussi positifs, à des degrés très intenses, lors des fibrinolyse aiguës ; il existe alors une augmentation très marquée de l'activité fibrinolytique circulante (TLE fortement raccourci).

Ils peuvent être très positifs dans les cancers et les états infectieux, sans qu'il y ait d'autres paramètres biologiques de CIVD.

-Les complexes solubles sont présents chez 24 patients, absents chez 1 patient et le test n'est pas réalisé chez 5 patients.

Leur absence chez 5 patients peut être expliquée par leur clairance plasmatique rapide.

Ces tests sont positifs dans 80 % des CIVD typiques. Ils sont faussement négatifs en cas de baisse intense des taux de fibrinogène (fibrinogène inférieur à 0,5 g/l) ; ils se positivent lors de la réascension thérapeutique du fibrinogène. Lors des CIVD subaiguës et chroniques, le test à l'éthanol est parfois négatif. En outre, le test à l'éthanol se négative si le délai est trop grand (1 h) entre le prélèvement et la réalisation de l'examen.

Ils sont faussement positifs lors des grandes hyperfibrinogénémies inflammatoires (> 6 g/l).

-La recherche des schizocytes sur frottis n'a pas été réalisée chez 15 patients, on les a trouvés chez 14 patients et elles sont absentes chez un patient. Ce test est positif dans 50 % des cas et c'est les hématies qui subissent une fragmentation au niveau des dépôts de fibrine, et donnent naissance à ces schizocytes.

Les nouvelles techniques comme: l'analyse du profil de transmission lumineuse durant le processus de formation du caillot pendant la réalisation du TCA [1], ainsi que la mesure de l'activité ADAMTS-13, peuvent être utilisées pour le diagnostic de la CIVD [21], mais ils doivent être validés par des études à l'échelle internationale.

Pour nos malades, il nous a été impossible d'établir une courbe de tendance ou de corrélation statistique entre le profil biologique et le profil évolutif des patients.

Car d'une part ; le nombre de l'échantillon étudié est petit (30 patients) ce qui va aboutir à des résultats statistiquement non significatifs. D'autre part, les mécanismes physiopathologiques des syndromes de coagulation intravasculaire disséminée sont complexes et intimement intriquées avec la physiopathologie de l'affection sous-jacente et qui évolue à son propre compte.

Conclusion

Conclusion

Face aux nouvelles interrogations posées par les résultats de la recherche biologique qui ont confirmé la complexité du processus physiopathologique des syndromes de coagulation intravasculaire disséminée, et grâce aux progrès technologiques, les laboratoires d'hématologie disposent actuellement de moyens performants permettant de définir rapidement et facilement les CIVD dans des entités pathologiques infiniment variées.

Cette définition ne se réfère pas à un seul test spécifique mais à un ensemble d'examens d'exploration de l'hémostase. Elle est basée essentiellement sur une confrontation clinico-biologique, faisant appel à une stratégie pratique adaptée à chaque laboratoire et aux impératifs d'urgence qui peuvent être posées.

Dans notre pratique, les formes classiques des syndromes de CIVD existent toujours, elles surviennent dans des conditions médicales et chirurgicales évocatrices. Notre arsenal diagnostique et thérapeutique sont limités mais restent largement suffisants pour une bonne prise en charge de ces patients. En effet, le diagnostic et le traitement des syndromes de CIVD passent par une meilleure connaissance en hémostase, et surtout par une étroite collaboration entre hémostasiologue et le clinicien.

Résumés

La Coagulation intravasculaire disséminée à propos de 30 cas diagnostiqués au L.H.H.M.I.M V-Rabat

L'auteur : Benghanem Mehdi

Mots clés : Coagulation intravasculaire disséminée, Facteur tissulaire, Facteurs pronostics

Résumé:

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis au pronostic sévère caractérisé par l'activation systémique des mécanismes de la coagulation avec des dépôts multiples de fibrine provoquant des phénomènes hémorragiques et/ ou thrombotiques et des défaillances multiviscérales.

Cette coagulopathie est caractérisée par une physiopathologie très complexe car de nombreux contextes médicaux et/ou chirurgicaux peuvent être en causes. Le diagnostic, parfois difficile, tend à être simplifié par l'application d'un score d'imputabilité basé sur des critères anamnestiques cliniques et sur des tests biologiques simples. D'autres dosages de paramètres plus spécialisés sont réservés à de rares cas difficiles ou à des laboratoires experts.

La pierre angulaire de la prise en charge des CIVD reste le traitement étiologique de la pathologie sous jacente.

Notre étude concerne 30 cas de CIVD diagnostiqués au laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V-Rabat.

Le diagnostic des CIVD est retenu en utilisant le score de l'ISTH et les critères émis par la conférence de consensus de la SRLF de Lille. L'âge n'influence pas la survenue de la CIVD à l'inverse des antécédents qui favorisent sa survenue. Le sepsis et infections sont les causes les plus fréquents des CIVD. La clinique des syndromes de CIVD connaît un large polymorphisme et les bilans d'hémostase sont extrêmement variables.

La CIVD est un processus complexe, son diagnostic et son traitement passe par une meilleure connaissance de sa physiopathologie, et surtout par une étroite collaboration entre hémostasiologue et clinicien afin de déceler les formes infracliniques et éviter l'installation d'une CIVD décompensée de très mauvais pronostic.

تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية حول ثلاثين حالة تم تشخيصها بمختبر علم الدم للمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط
الكاتب: بنگام مهدي

الكلمات الأساسية: تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية، عامل نسيجي، عوامل التنبؤ
ملخص :

يعتبر تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية داءا مكتسبا وذا خطورة كبيرة، حيث يتميز بتنشيط كلي لآليات تخثر الدم مع توضع الليفين مما يؤدي إلى نزيف أو تجلط وعجز في أعضاء متعددة.

إن الفيزيولوجية المرضية لهذا الداء معقدة جدا لارتباطها بالعديد من السياقات الطبية أو الجراحية.

التشخيص الذي قد يكون صعبا في بعض الأحيان يمكن تبسيطه بالاعتماد على حصيلة المساءلة المرتكزة على معايير الاستجوابات الطبية، السريرية وعلى اختبارات بيولوجية بسيطة، كما يتم اللجوء إلى معايير لبارامترات خاصة في بعض الحالات الصعبة والنادرة أو في مختبرات متخصصة.

يعد علاج المرض المسبب أحد أكثر العلاجات فعالية لتخثر الدم المنتشر داخل الأوعية.

شملت الدراسة ثلاثين حالة لتخثر الدم المنتشر داخل الأوعية والتي تم تشخيصها بمختبر علم الدم للمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط.

تم تشخيص حالات تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية بالاعتماد على حصيلة الشركة الدولية للتخثر ووقف النزيف وكذلك على المعايير الصادرة عن المؤتمر التوافقي لشركة الإنعاش باللغة الفرنسية المقام بمدينة ليل.

لا يؤثر عامل السن في ظهور هذا الداء عكس السوابق المرضية.

يعتبر تعفن الدم والأمراض المعدية من بين أبرز الأسباب المؤدية لتخثر الدم المنتشر داخل الأوعية، تتخذ المظاهر السريرية لتخثر الدم المنتشر داخل الأوعية أشكالا متعددة في حين أن نتائج اختبارات وقف النزيف تعرف تغيرات كبيرة.

يعتبر تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية سيرورة معقدة، يتطلب تشخيصها وعلاجها معارف جيدة بفيزيولوجيتها المرضية وتعاوننا وثيقا بين عالم وقف النزيف والطبيب السريري من أجل التشخيص المبكر للأشكال تحت السريرية والحيلولة دون تطور الداء إلى حالة غير معوضة ذات خطورة كبيرة.

Disseminated intravascular Coagulation about 30 cases diagnosed in H.L.M.I.H.M V-Rabat

The author: Benghanem Mehdi

Key Words: Disseminated intravascular Coagulation, tissue factor, Prognosis factors

Summary:

The disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome acquired to the prognosis severe characterized by the systemic activation of the mechanisms of the coagulation with widespread fibrin deposition in the circulation causing hemorrhagic phenomena and/ or thrombotic and multiple organ failure.

This coagulopathy is characterized by a physiopathology very complex because many medical and/or surgical contexts may be in causes.

The diagnosis, sometimes difficult, tends to be simplified by the application of a score accountability based on anamnestic criteria, clinical criteria and on simple biological tests. Other dosages of more specialized parameters are reserved for rare difficult cases or for expert laboratories.

The cornerstone of the care of DIC remains the etiological treatment of the underlying disease.

Our study concerns 30 cases of DIC diagnosed in hematology laboratory of the military instruction hospital Mohammed V-Rabat.

The diagnosis of DIC is retained by using the score of the ISTH and the criteria emitted by the conference of consensus of the SRLF of Lille. The age does not influence the arisen of the DIC, contrary to the medical histories which facilitate her arisen. Sepsis and infections are the most frequent causes of DIC. The clinic of DIC knows a wide polymorphism and hemostasis balances are extremely variable.

DIC is a complex process, its diagnosis and treatment passes by a better knowledge of its physiopathology and especially by a narrow collaboration between scientist in hemostasis and clinician to reveal the subclinical forms and avoid the installation of a decompensated DIC of very bad prognosis.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIES

- [1]. I. Elalamy. Coagulation intravasculaire disséminée. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris). Hématologie, 2006 ; 13-022-C-20 ; 1-10.
- [2]. L.W.W. Ho, P.C.A. Kam, C.L. Thong. Disseminated intravascular coagulation. Current Anaesthesia & Critical Care 2005; 16; 151-161.
- [3]. Bahji Mostafa. Les Syndromes de Coagulation Intravasculaire Disséminée ; approches biologiques et implications pratiques. Mémoire pour Diplôme de Spécialité Médicale, Faculté de Médecine et Pharmacie Rabat, Université Mohammed V Souissi, 2004, 65p.
- [4]. J.F. Dhainaut , J. Charpentier. CIVD et défaillance d'organes : arguments expérimentaux et cliniques, Communication des experts. Réanimation 2002 ; 11 ; 599-607.
- [5]. N. Lerolle, D. Borgel, J.-L. Diehl. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. Réanimation 2008 ; 17;348-354.
- [6]. J. F. Schved. Physiologie de l'hémostase. Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes, www.med.univ-montpl.fr. 2007 ; MB7: Hématologie ; H3-Hémostase ,1-6.
- [7]. T. de Revel, K. Doghmi. Physiologie de l'hémostase. EMC-Dentisterie 1, 2004,71-81.
- [8]. Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris) Hématologie, 13-019-A-05 2002 ; 9 p.
- [9]. F. Meziani, X. Delabranche, S. Mortaza, P. Asfar. Les microparticules circulantes : un nouvel acteur dans le sepsis ? Réanimation 2008 ; 17 ; 120-125.

[10].P Sié. La coagulation. In Gérard Sébahoun. Hématologie clinique et biologique. deuxième édition. Arnette Blackwell; 2005.p : 409-414.

[11]. Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris).Hématologie, 13-019-A-20,2001 ; 7 p.

[12]. Sanaa Dhaidah. Paludisme à plasmodium falciparum et coagulation intravasculaire disséminée (à propos d'un cas) avec revue de la littérature, Faculté de Médecine et Pharmacie Rabat, Université Mohammed V Souissi, 2003, n° 327,110 p.

[13]. N Messoudi. La Coagulation intravasculaire disséminée communication orale. XI éme journée de l'UFR d'hématologie et XII éme journée de la société marocaine d'hématologie et transfusion. Novembre 2007.

[14]. C.M. Samama. Les troubles graves de l'hémostase. Réanimation 2007 ; 16 ; 673-677.

[15]. F. Fourrier. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. Réanimation 2002 ; 11 ; 341-348.

[16]. Lebrazi J, Samama MM, Bachmann F. Système du plasminogène et son exploration. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-019-A-30,2003 ; 18 p.

[17]. Guide de Bonne Exécution des Analyses - arrêté du 26 novembre 1999- JO du 11 décembre 1999

- [18]. Rose-Marie Leblanc. Le pré-analytique en hémostase et les recommandations du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose. OptionBio Lundi 20 avril 2009; 417 ; 20-21.
- [19]. Trzeciak MC, Bordet JC. Exploration de l'hémostase primaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-019-A-10, 2002; 5 p.
- [20]. Carole Émile. ADAMTS 13 et microangiopathies thrombotiques. OptionBio Lundi 23 juin 2008 ; 403 ; 16-17.
- [21]. Jungwon Hyun, Hyun Kyung Kim, Ji-Eun Kim, Min-Gyu Lim , Jae Seol Jung ,Seonyang Park, Han-Ik Cho. Correlation between plasma activity of ADAMTS-13 and coagulopathy, and prognosis in disseminated intravascular coagulation. Thrombosis Research 2009 ; 124 ; 75-79.
- [22]. Bezeaud A, Guillin MC. Exploration de la coagulation. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-019-A-25, 2001 ; 3 p.
- [23]. JP.Levy , B.Varet , JP.Clauvel, F.Lefrère, A.Bezeaud, M.C.Guillin, J.Bernard. Abrégés connaissance et pratique Hématologie et transfusion. Masson, Paris ; 2001.
- [24]. P.E. Bollaert, D. Annane, H. Aube, J.P. Bedos, A. Cariou, D. du Cheyron, M. Gainnier, B. Guillois, G. Hilbert, T. Lecompte, A. Legras, P. Lutun. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes).Réanimation 2002 ; 11 ; 567-746.

- [25]. M. Fouassier, F. Quainon , A.F. Serre, B. Souweine. Traitement substitutif symptomatique des CIVD (à l'exclusion des antithrombine et protéine C). Réanimation 2002 ; 11 ; 629-37.
- [26]. F. Fourrier. Troubles de l'hémostase et états infectieux graves. Mise au point. Médecine et maladies infectieuses 2006 ; 36 ; 524-533.
- [27]. C. Chargari, L. Vedrine, O. Bauduceau, S. Le Moulec, M. Fayolle , B. Ceccaldi, A. Houlgatte . Cancer de prostate et coagulation intravasculaire disséminée : une revue de la littérature. Progrès en urologie 2008 ; 18 ; 9-13.
- [28]. J.Goudemand. Coagulation intravasculaire disséminée. In Gérard Sébahoun. Hématologie clinique et biologique. deuxième édition. Arnette Blackwell; 2005. p : 459-465.
- [29]. Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-040-A-10, 2005.1-9.
- [30]. Gérard Potron. Coagulation intravasculaire disséminée. La revue du praticien. Hématologie 2000 ; 50 ; 689-693.
- [31]. V.Chauvet, J.J. Bussac , H.Jullian, I.Juhan-Vague, A.Branchereau. Anévrysme de l'aorte abdominale et Coagulation intravasculaire préopératoire. Ann Fr Anesth Réanim 1991 ; 10 ; 164-167.
- [32]. S. Larréché, G. Mion, M. Goyffon. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2008 ; 27 ; 302-309.
- [33]. M.C. Alessi. Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD. Réanimation 2002 ; 11 ; 591-598

- [34]. Marcel Levi, Chairman. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2009 ; 22 ; 129–136.
- [35]. N. Morela, O. Morelb, X. Delabranche, L. Jeselb, F. Sztarka, P. Dabadiea, J.M. Freyssinetc, F. Totic. Microparticules circulantes au cours des traumatismes graves et des sepsis : un élément du couplage inflammation-thrombose. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2006 ; 25;955–966.
- [36]. A. Dallot, A. Carlotti, D. Lipsker. Vascularites. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2009 ; 136 ; 168-174.
- [37]. François Fourrier. Troubles de coagulation en Réanimation, Que faut-il traiter ? Département universitaire de Réanimation, Réanimation polyvalente, Université de Lille 2 - CHRU de Lille. EA 2689 - IFR 114.
- [38]. F. Leroy , F. Bridoux, R. Abou-Ayache, S. Belmouaz, E. Desport, A. Thierry, M. Bauwens, G. Touchard. Nécrose corticale rénale bilatérale induite par la quinine. *Néphrologie & Thérapeutique* 2008 ; 4 ; 181-186.
- [39]. Ivan Goldstein. Sepsis et Défaillance Multiviscérale. Certificat Urgence Réanimation C.H.U. Pitié-Salpêtrière.
- [40]. L. Sakhri, M.Y. Jeung, C. Forher, G. Pauli, E. Quoix, B. Menecier. Coagulation intravasculaire disséminée et complications thromboemboliques dans le cancer bronchique non à petites cellules, À propos d'une observation. *Pneumol clin* 2007; 63; 48-54.
- [41]. J.M. Girardel, I. Malkoun. Quelle exploration de l'hémostase dans les accidents vasculaires cérébraux ? *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006 ; 21 ; 239–245.

[42]. J.F. Mathieu, S.Boucher. La coagulopathie liée au sepsis peut-elle contribuer à une atteinte multisystémique ?. Le Médecin du Québec, les soins intensifs septembre 2008 ; volume 43, numéro 9 ; 39-45.

[43]. M.Levi , E. de Jonge, J.Meijers. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Blood Reviews 2002; 16; 217-223.

[44]. Satoshi Gando , Daizoh Saitoh , Hiroshi Ogura , Toshihiko Mayumi, Kazuhide Koseki, Toshiaki Ikeda, Hiroyasu Ishikura, Toshiaki Iba, Masashi Ueyama, Yutaka Eguchi, Yasuhiro Otomo, Kohji Okamoto ,Shigeki Kushimoto , Shigeatsu Endo , Shuji Shimazaki. Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis. Thrombosis Research 2009; 123; 715-718.

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

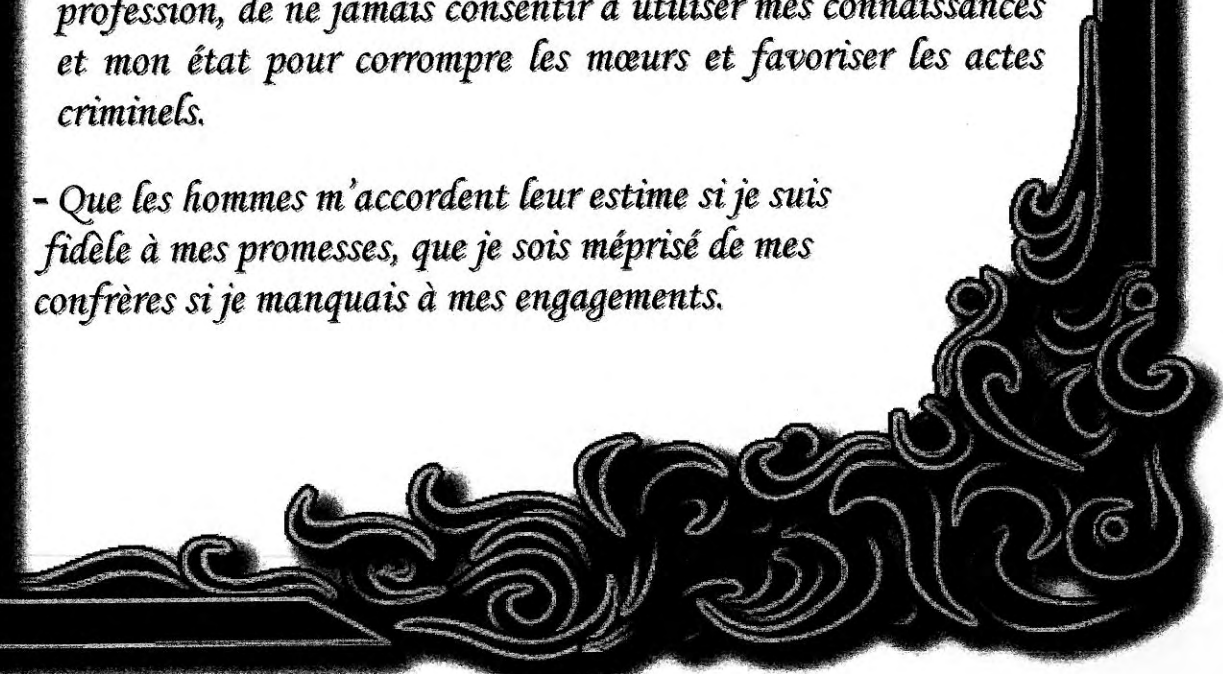
[46]. P. Bierling. Transfusion de concentrés plaquettaires. Transfusion Clinique et Biologique 2009 ; 16 ; 190-194.

[47]. P.F. Laterre. Utilisation des modulateurs de la voie de la thrombine et de la protéine C dans les CIVD : résultats des essais cliniques. Réanimation 2002 ; 11 ; 645-651.

[48]. D. de Prost, L. Salomon, P. Verpillat. Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse. Réanimation 2002; 11 ; 608-617.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاوِل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 03

سنة : 2010

تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية حول ثلاثين حالة تم تشخيصها بمختبر علم
الدم للمستشفى العسكري التعليمي
محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرف

السيد: مهدي بنغانم

المزداد في : 7 أبريل 1984 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية، عامل نسيجي، عوامل التنبؤ.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: الجيلالي الشعري

أستاذ في الطب الباطني

مشرف

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم

السيد: محمد شكور

أستاذ مبرز في علم الدم

السيد: هشام أزنصور

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

أعضاء