

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT**

ANNEE : 2016

THÈSE N° : 35

**LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE :
ACTUALITÉS PHYSIOPATHOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....2016

PAR

Mr BOUKHLET Hamza

Né le 8 avril 1989 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : coagulopathie de consommation, thrombine, Protéine C,
antithrombine, thrombose, hémorragie.

MEMBRES DE JURY

Mr A.MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

Mme S.BENKIRANE

Professeur agrégé d'Hématologie biologique

Mme M.NAZIH

Professeur d'Hématologie biologique

Mme A.DAMI

Professeur de Biochimie

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :a

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <i>Doyen de la FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <i>Dir. du Centre National PV</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*

Urologie
Chirurgie Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie

Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Dir. HMIMV*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie

Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira

Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb

Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*

Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mona*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie Biologique

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houida
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

*A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

A mes chers parents

Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles, à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire. Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études.

Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité. Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous porte. Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières. Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé, afin que je puisse vous combler

A mes sœurs et mon petit frère : rihab, loubna safae et med amine.

*Vous êtes un cadeau du ciel.
Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie.
Vous êtes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe le cœur.
Je vous aime infiniment*

A mes chères amies

*Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.
Vous m'avez offert ce qu'il y'a de plus cher : l'amitié.
Que notre amitié durera pour toujours.*

Remerciements



*À NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur A.MASRAR
Professeur d'hématologie biologique*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération, de notre profonde
reconnaissance et de notre sincère respect.*

A

*NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
Le Professeur S.BENKIRANE
Professeur d'hématologie biologique*

Je vous remercie énormément de m'avoir si bien aidé à mener à bien ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre totale disponibilité

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Le Professeur M.NAZIH
Professeur d'hématologie

*Je vous remercie, madame, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de
faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer toute ma
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, madame, à l'expression de mes sentiments les plus
distingués*

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Le Professeur A. DAMI
Professeur de biochimie

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de
faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute ma
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, monsieur, à l'expression de mes sentiments les plus
distingués.*



Illustration



Liste des abréviations :

α 2-AP : α 2-antiplasmine

Anti-IIa: antithrombine

AT: antithrombine

ATIII : ancienne appellation de l'antithrombine III, désormais AT

AVK : antivitamine K

CGR : concentré de globule rouge

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CPS : concentré de plaquettes standard

D-Di : D-dimères

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

Elisa : *enzyme-linked immunoadsorbent assay*

F1 + 2 : fragments 1 + 2 de la prothrombine

F4P : facteur 4 plaquettaire

FII : prothrombine, facteur II

FIIa : thrombine ou facteur II activé

FIX : facteur antihémophilique B, facteur IX

fl : femtolitre

FPA : fibrinopeptide A

FPB : fibrinopeptide B

FT : facteur tissulaire

FVL : facteur V Leiden

FVII : proconvertine, facteur VII

FVIII : facteur VIII ou facteur antihémophilique A

FX : facteur X ou facteur Stuart

FXa : facteur X activé

FXII : facteur XII, facteur Hageman

GB : globule blanc

GP : glycoprotéine

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

hCG : gonadotrophine chorionique (*human chorionic gonadotrophin*)

HNF : héparine non fractionnée

INR : *International normalized ratio*

ISI : index de sensibilité international

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

IV : injection intraveineuse

KHPM : kininogène de haut poids moléculaire

LAM : leucémie aigue myéloïdes.

LATEX (méthode) : méthode de dosage aux particules de latex

MDS : médicaments dérivés du sang

PAC-1 : Ac monoclonal anti-GPIIb-IIIa modifiés

PAF : *platelet activating peptide*

PAI1 : inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase

PAP : plasmine-antiplasmine

PAR *protease activated receptor*

PC : protéine C

PCa : protéine C activée

PDF : produits de dégradation du fibrinogène/fibrine

PDGF : *platelet derived growth factor*

PFC : plasma frais congelé

PPSB : complexe prothrombinique

ProUK : pro-urokinase

PS : protéine S

PSa : protéine S activée

PSL : produits sanguins labiles

PSS : produits sanguins stables

rFVIIa : FVII activé recombinant

rt-PA : t-PA recombinant

SRH : système réticulo-histiocytaire

SRLF : Société de réanimation de langue française

TAFI : *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*

TAT : thrombine-antithrombine

TCA : temps de céphaline avec activateur

TFPI : *tissue factor pathway inhibitor*, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

TM : thrombomoduline

TNF : *tumor necrosis factor*

TP : temps de prothrombine

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

TQ : temps de Quick

TS : temps de saignement

TxA2 : thromboxane A2

UK : urokinase

u-PAR : récepteurs de l'urokinase

VWF : facteur von Willebrand

Liste des figures

Figure 1 : schéma des trois étapes de l'hémostase	3
Figure 2 : Étapes du temps plaquettaire	7
Figure 3 : schéma simplifié de la coagulation in vitro	9
Figure 4 : schéma simplifiée de la coagulation in vivo	11
Figure 5 : schéma des inhibiteurs principaux de la coagulation.....	12
Figure 6 : schéma simplifié de la fibrinolyse	14
Figure 7 : biosynthèse des D-dimères	15
Figure 8 : Exploration in vitro de la coagulation.....	19
Figure 9 : concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC)	23
Figure 10 : Coagulation intravasculaire disséminée : approche physiopathologique	24
Figure 11 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD	26
Figure 12 : Etapes de la CIVD	28
Figure 13 : nécroses hémorragiques cutanées	32
Figure 14 : purpura fulminans	32
Figure 15 : Biologie de l'hémostase et coagulation intravasculaire disséminée.....	34
Figure 16 : le phénomène de « biphasic transmittance waveform »	46
Figure 17 : Stratégie devant un syndrome d'activation systémique de la coagulation	60

Liste des tableaux

Tableau I : facteurs de la coagulation	9
Tableau II : PM et concentrations des principaux inhibiteurs	33
Tableau III : la symptomatologie de la CIVD	29
Tableau IV : Score diagnostique de la CIVD selon la japanese association for Accute Medicine (JAAM)	42
Tableau V : Algorithme diagnostique pour la CIVD «décompensée » selon l'international society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)	46
Tableau VI : score de CIVD non manifeste proposés par l'ISTH	44
Tableau VII : principales étiologies des CIVD.....	47
Tableau VIII : Affections responsables d'une CIVD chez le nouveau-né	52
Tableau IX : Étiologies des CIVD chez l'enfant	53
Tableau X : diagnostic différentiel de la coagulation intravasculaire disséminée.....	55



Sommaire



I INTRODUCTION :	2
II RAPPELS SUR L'HEMOSTASE :	2
II-1 L'HEMOSTASE PRIMAIRE :	3
II-1-1 <i>Les intervenants</i> :	4
a. Le vaisseau :	4
b. Les plaquettes :	4
c. Le facteur Willebrand (FW) et le fibrinogène :	5
II-1 -2 <i>Différentes étapes de l'hémostase primaire</i> :	5
a. Temps vasculaire :	5
b. Temps plaquettaire :	6
II -2 LA COAGULATION :	7
II -2-1 <i>Représentation classique de la coagulation</i> :	8
a. La formation de thrombine :	8
b. La formation de fibrine :	10
II -2-2 <i>Représentation actuelle de la coagulation</i> :	10
II-2-3 <i>Les inhibiteurs de la coagulation</i> :	11
a. L'antithrombine III :	11
b. Le système protéine C/ protéine S :	12
c. Autres systèmes inhibiteurs :	12
II-3 LA FIBRINOLYSE :	13
II -3-1 <i>La formation de la plasmine</i> :	13
II -3-2 <i>Les PDF</i> :	15
II -3-3 <i>Les inhibiteurs de la fibrinolyse</i> :	16
a. L'alpha2-antiplasmine :	16
b. Le PAI-1 :	16
c. Le PAI-2 :	16
d. Le TAFI :	16
II-5 LES MOYENS D'EXPLORATION DE L'HEMOSTASE :	17
II-5-1 <i>Exploration de l'hémostase primaire</i> :	17
a. Numération plaquettaire :	17
b. Temps de saignement :	17
c. Le temps d'occlusion plaquettaire (TOP) :	18
d. Etude des fonctions plaquettaires par agrégométrie photométrique :	18
e. Etudes des récepteurs membranaires par cytométrie en flux :	18
II-5-2 <i>Exploration de la coagulation</i> :	18
a. Temps de céphaline avec activateur :	18
b. Temps de Quick :	19
a. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation :	20

b. Dosage du fibrinogène :	20
c. Dosage des inhibiteurs de la coagulation :	20
<i>II-5-3 Exploration de la fibrinolyse :</i>	<i>20</i>
a. Tests globaux :	20
b. Tests analytiques :	21
III LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE :	21
III-1 DEFINITION :	21
III-2 EPIDEMIOLOGIE :	22
III-3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CIVD :	23
<i>III-3-1 Activation de la coagulation et génération de thrombine :</i>	<i>24</i>
<i>III-3-2 Dysfonctionnement des inhibiteurs de la coagulation :</i>	<i>25</i>
<i>III-3-3 Phénomène d'amplification :</i>	<i>26</i>
<i>III-3-4 Défaillance de la fibrinolyse :</i>	<i>27</i>
<i>III-3-5 Interaction inflammation-coagulation :</i>	<i>27</i>
III-4 MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA CIVD :	27
<i>III-4-1 Symptomatologie de la CIVD :</i>	<i>27</i>
<i>III-4-2 CIVD cliniques : hémorragies et thromboses</i>	<i>30</i>
a. Hémorragies :	30
b. Microthromboses :	30
<i>III-4-3 CIVD cliniques compliquées :</i>	<i>31</i>
III-5 DIAGNOSTIC DE LA CIVD :	32
<i>III-5-1 Signes cliniques d'orientation :</i>	<i>33</i>
a. Contexte favorisant :	33
b. Manifestations hémorragiques :	33
c. Manifestations thrombotiques :	33
<i>III-5-2 diagnostic biologique :</i>	<i>33</i>
III-5-2-1 Tests classiques de la coagulation :	34
a. Numération plaquettaire :	34
b. Temps de coagulation :	35
c. Dosage du Fibrinogène :	35
III-5-2-2 Exploration de la défibrination et de la fibrinolyse :	36
a. Dosage des PDF et / ou D-dimères :	36
b. Complexes solubles :	36
c. Le temps de lyse des euglobulines (TLE) :	37
III-5-2-3 Examens spécialisés :	37
III-5-2-4 Anomalies biologiques :	38
III-5-2-5 Limites des examens biologiques :	38
a. Complexes solubles :	38

b.	PDF / D-dimères :	39
c.	Temps de lyse des euglobulines :	39
d.	Fibrinogène :	39
e.	Plaquettes :	39
III-5-3	Score de la CIVD :	40
III-5-3-1	Principaux scores proposés :	40
a.	Score japonais :	40
b.	Score de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) :	42
III-5-3-2	Comparaison des scores de CIVD :	44
III-5-3-3	Limite des scores diagnostiques :	45
III-5-3-4	Techniques alternatives pour le diagnostic de CIVD :	45
III-5-4	diagnostic étiologique de la CIVD :	47
a.	CIVD et sepsis :	48
b.	La CIVD des traumatismes graves :	48
c.	CIVD et pathologies obstétricales :	49
d.	CIVD et cancers :	50
e.	Insuffisance hépatocellulaire :	51
f.	Particularité de la pédiatrie :	51
g.	Malformations vasculaires :	53
h.	Envenimations :	54
i.	Hémolyse intravasculaire aiguës ou intoxication :	54
III-5-5	Diagnostic différentiel :	54
a.	Fibrinogénolyse primitive :	54
b.	Insuffisance hépatique sévère :	55
III-5-6	Nouvelles techniques optiques d'étude de la CIVD :	55
III-6	TRAITEMENT DE LA CIVD :	56
III-6-1	Traitements substitutifs :	57
a.	Transfusions plaquettaires :	57
b.	Plasma frais congelé (PFC) :	57
c.	Fibrinogène :	57
d.	Complexe prothrombique ou PPSB :	58
III-6-2	Traitements spécifiques :	58
a.	Traitement anticoagulant : Héparine.....	58
b.	Inhibiteurs de la coagulation :	58
1	La protéine C et protéine C activée :	58
2	Antithrombine III ou AT III (Aclotine®).....	59
3	Inhibiteur du FT :	59
c.	Inhibiteurs de la fibrinolyse :	59
d.	Facteur VII recombinant (Novoseven®)	59
III-6-3	Stratégie thérapeutique :	60

a. CIVD compliquée d'une hémorragie grave ou nécessité d'un acte invasif :.....	61
b. CIVD au cours du sepsis :.....	61
c. CIVD au cours des pathologies obstétricales :	61
d. CIVD au cours des défaillances hépatiques :.....	62
e. CIVD au cours des traumatismes graves :	62
f. CIVD au cours des autres étiologies (hypothermie, hyperthermie maligne, néoplasies, malformations vasculaires, anévrisme aortique, envenimation) :	62
g. Spécificité des CIVD en pédiatrie :	62
IV CONCLUSION :	64



Introduction



I Introduction :

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome clinico-pathologique qui peut compliquer de très nombreuses maladies. Elle est caractérisée par une activation systémique diffuse non contrôlée de la coagulation.

Reconnues depuis plus de 50 ans dans la pratique médicale, les CIVD n'ont cessé de susciter débats et controverses. Les maladies qui les provoquent sont diverses et très fréquentes dans les unités de réanimation.

Leur définition reste imprécise. Leur rôle pronostic propre est difficile à apprécier. Néanmoins, Un effort de consensus récent a permis de définir des critères diagnostics de CIVD facilement applicables (score).

Toutefois, même si certaines thérapeutiques récentes agissent sur les voies de l'hémostase, il n'existe pas actuellement de traitement spécifique de la CIVD, ce qui limite encore pour le praticien la portée pratique de ce diagnostic.

Le sujet de notre travail a pour objectifs de :

- Préciser les bases physiopathologiques de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- Présenter les principales causes et manifestations cliniques de la CIVD ;
- Mieux préciser, les caractéristiques, diagnostiques et les modalités de prise en charge de la coagulation intravasculaire disséminée.

II Rappels sur l'hémostase :

L'hémostase est le processus physiologique regroupant les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire par la formation d'un thrombus. Elle comprend :

- l'hémostase primaire avec le temps vasculaire et le temps plaquettaire ;
- la coagulation avec ses différentes étapes ;
- la fibrinolyse dont le rôle exact reste imparfaitement connu.

Les mécanismes impliqués dans ces processus sont complexes et intimement intriqués[1]

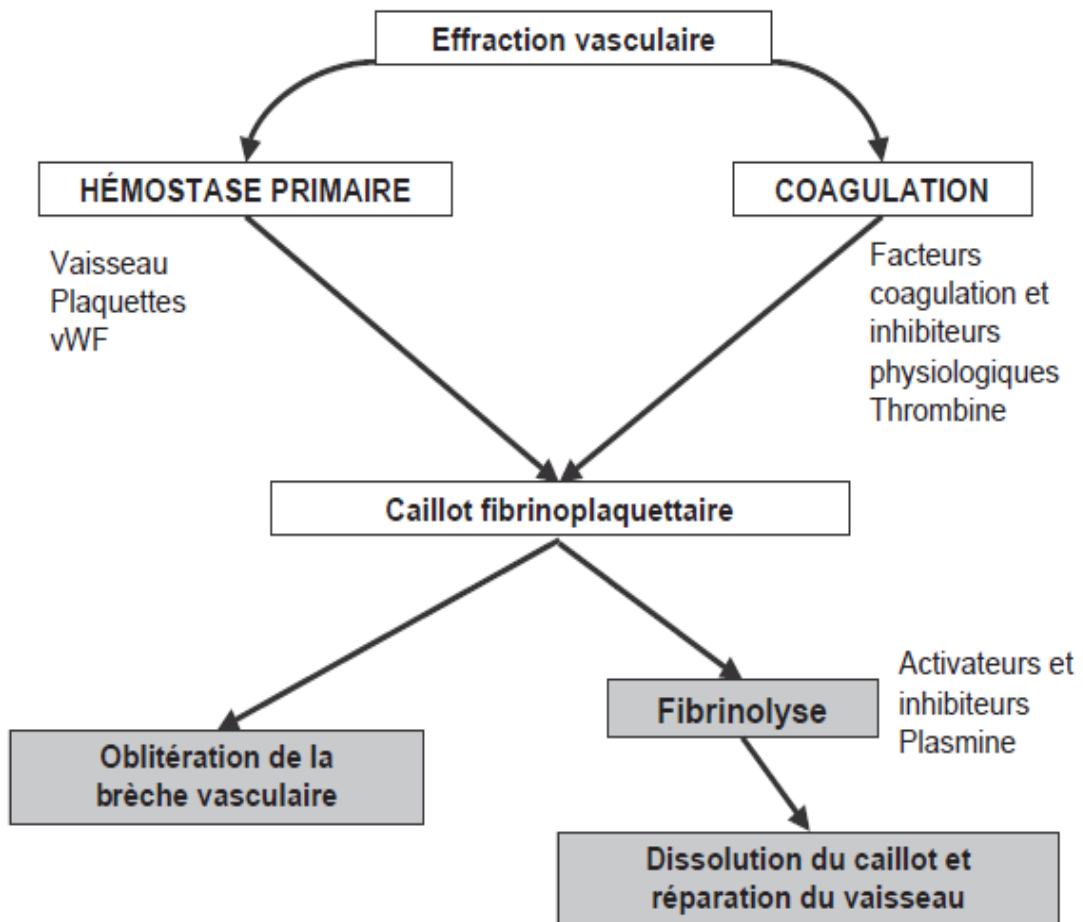


Figure 1 : schéma des trois étapes de l'hémostase[2].

II-1 L'hémostase primaire :

L'hémostase primaire fait intervenir trois acteurs principaux : les vaisseaux – et en particulier l'endothélium vasculaire –, les plaquettes et le facteur Von Willebrand (VWF) ou facteur Von Willebrand. Le fibrinogène, à l'état de traces, est également nécessaire à l'hémostase primaire.

II-1-1 Les intervenants :

a. *Le vaisseau :*

La paroi du vaisseau comporte 3 tuniques concentriques : l'intima (tunique la plus interne) formée de l'endothélium et du sous-endothélium, puis la média et l'adventice. Les propriétés de ces tuniques sont très différentes :

- La monocouche de cellules endothéliales au contact du sang est non thrombogène : elle protège de l'activation des plaquettes. Elle régule négativement la coagulation et synthétise des protéines du système fibrinolytique.
- le sous-endothélium est thrombogène : composé de macromolécules synthétisées par la cellule endothéliale sus-jacente (collagènes, micro-fibrilles, fibronectine, thrombospondine, facteur Von Willebrand, glycosaminoglycanes), il provoque l'adhésion des plaquettes.
- les fibroblastes de l'adventice portent une protéine membranaire, **le facteur tissulaire**, qui active la coagulation

b. *Les plaquettes :*

Formées dans la moelle osseuse à partir du mégacaryocyte, ce sont des structures discoïdes, anucléées. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours. Après leur mort, elles sont phagocytées par les macrophages essentiellement de la rate, du foie, de la moelle osseuse.

Des granules sont présents dans le cytoplasme des plaquettes. Leur contenu sera secrété *via* le système canaliculaire ouvert lors de l'activation.

- **Granules α** contiennent de nombreuses protéines, spécifiques de la plaquette (facteur 4 plaquettaire, β -thromboglobuline) ou non (fibronectine, thrombospondine, fibrinogène et autres facteurs de coagulation, facteur Von Willebrand, facteurs de croissance, inhibiteurs de la fibrinolyse, immunoglobulines).
- **Granules denses** contiennent de l'ADP, du calcium et de la sérotonine.

La membrane des plaquettes est formée d'une bicouche de phospholipides dans laquelle sont insérés des récepteurs pour un certain nombre de molécules (ADP, collagène, thrombine...)[1]

c. Le facteur Von Willebrand (FVW) et le fibrinogène :

Ces deux protéines sont présentes à la fois dans le plasma et les granules α des plaquettes. Le FVW est également présent dans la matrice sous-endothéliale, où il a la conformation nécessaire à sa fixation sur la plaquette, ce qui n'est pas le cas pour le FVW circulant.

Le FVW joue un rôle déterminant dans l'adhésion des plaquettes à la brèche vasculaire et le fibrinogène dans l'agrégation des plaquettes entre elles[1].

II-1 -2 Différentes étapes de l'hémostase primaire :

L'hémostase primaire met en œuvre une barrière hémostatique d'urgence par la constitution d'un « clou plaquettaire », ou thrombus blanc, venant obstruer la brèche vasculaire.

Ses caractéristiques sont la rapidité de sa génération mais aussi sa fragilité, requérant une consolidation secondaire par un réseau protéique de fibrine, produit final des processus enzymatiques de la coagulation plasmatique.

a. Temps vasculaire :

Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire : il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.

La vasoconstriction réflexe est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses, mais aussi par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires.

De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou le TXA₂, entretiennent ou accroissent la vasoconstriction[3].

b. Temps plaquettaire :

Les plaquettes en contact avec le facteur de Von Willebrand et d'autres protéines du sous endothélium telles que le collagène et les fibronectines. S'activent. Elles changent de morphologie, des pseudopodes issus de la dévagination du système canaliculaire permettent d'augmenter la surface d'échange avec le milieu et donc d'augmenter l'adhérence des plaquettes.

De plus, elles libèrent dans l'environnement péri plaquettaire, de nombreuses molécules qui entraînent l'activation des plaquettes circulantes. L'activation des plaquettes permet l'extériorisation de nouveaux récepteurs et l'agrégabilité plaquettaire, ce qui donne la formation du clou plaquettaire appelé thrombus blanc. Il est imperméable, fragile et ne permet pas à lui seul de stopper complètement l'hémorragie (sauf sur des petits capillaires). Il doit être renforcé, c'est l'étape de la coagulation plasmatique[4].

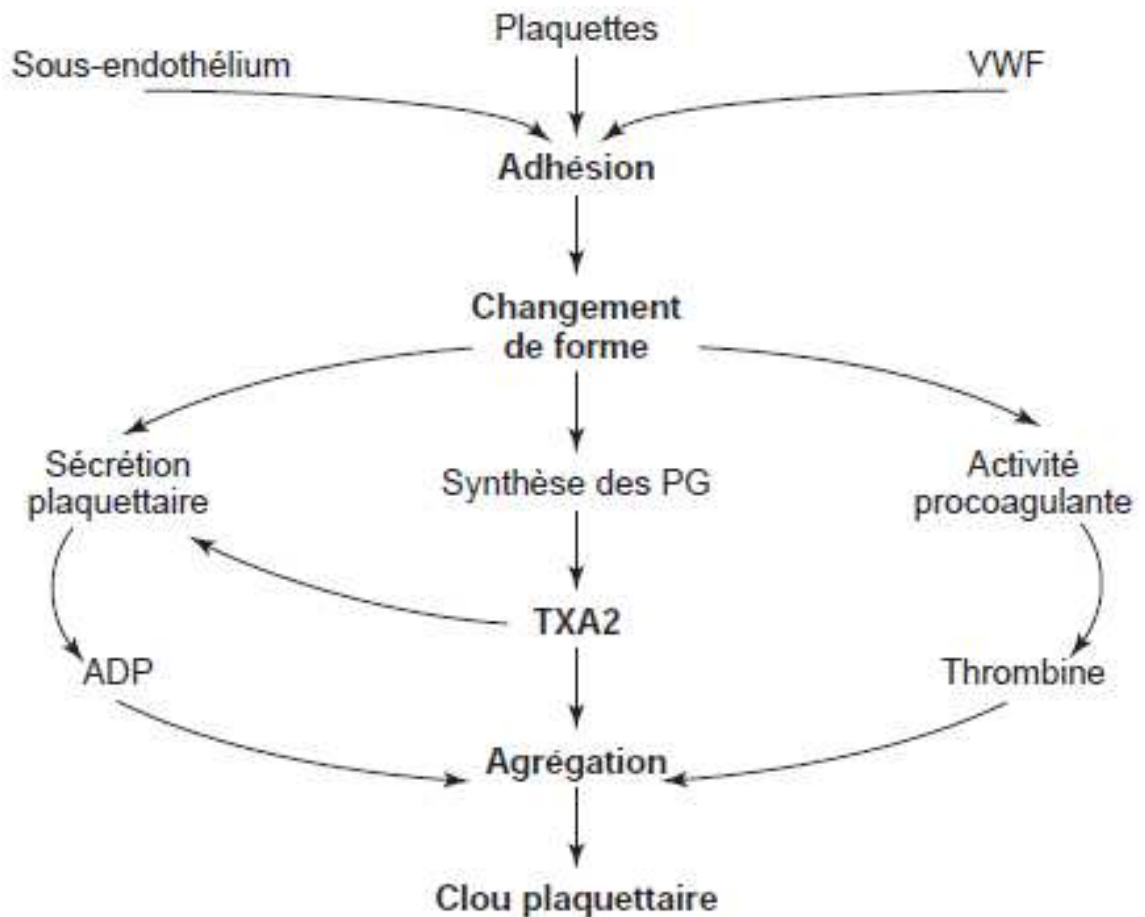


Figure 2 :Étapes du temps plaquettaire[2].

II -2 La coagulation :

Elle est activée secondairement lorsque l'hémostase primaire n'a pas suffi à stopper le saignement, en particulier dans les veines et les artères.

Elle est définie par la mise en œuvre d'une cascade enzymatique faisant intervenir les facteurs de la coagulation, le facteur tissulaire, des ions calciques et des phospholipides.

Cette réaction enzymatique conduit à la formation d'une enzyme clé : la thrombine qui est capable de transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

La coagulation plasmatique fait participer 12 facteurs de nature biochimique protéique.

II -2-1 Représentation classique de la coagulation :

a. La formation de thrombine :

La thrombine est le résultat de l'activation de la prothrombine (facteur II) par le complexe enzymatique de la prothrombinase. Ce complexe est le produit de deux voies distinctes : la voie exogène et la voie endogène qui finissent par se rejoindre en une voie commune (figure 3).

La voie endogène (intrinsèque) est issue de l'activation du système contact composé des facteurs XI, XII, prékallicréine et le VIII Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM). L'origine de leur activation est l'apparition d'une surface non endothélialisée et donc électronégative.

La chaîne réactionnelle issue de ce complexe aboutit à la formation du complexe Tenase (facteurs IXa, VIIIa et ion Calcium) qui termine la voie endogène.

La voie exogène (extrinsèque, rapide) est appelée ainsi car elle fait appel à un facteur non plasmatique : la thromboplastine tissulaire contenue à la surface des cellules entourant les vaisseaux. La thromboplastine permet l'activation du facteur VII qui rejoint alors la voie commune (figure 3).

Les voies exogène et endogène se rejoignent et aboutissent à l'activation du facteur X. Le facteur Xa, le facteur Va, ion Calcium et des phospholipides constituent le complexe de la prothrombinase permettant le clivage de la prothrombine II en thrombine IIa. Il faut noter qu'il existe différents niveaux de rétro-activations tout au long de cette cascade enzymatique ce qui explique l'existence d'un phénomène auto-entretenu[5].

Tableau I : facteurs de la coagulation [2]

Facteur	Synonyme	Lieu de synthèse	Concentration (mg/l)	Demi-vie (heure)	Taux minimum nécessaire à l'hémostase	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	Foie	$2-4 \times 10^3$	120	0,5 à 1 g/l	non
II	Prothrombine	Foie	100-150	80	40 %	oui
V	Proaccélérine	Foie	5-10	24	10 à 15 %	non
VII	Proconvertine	Foie	0,35-0,6	6	5 à 10 %	oui
VIII	F antihémophilique A	Foie + SRH	0,1-0,2	12	30 à 50 %	non
IX	F antihémophilique B	Foie	3-5	24	30 à 50 %	oui
X	Facteur Stuart	Foie	7-17	48	10 à 20 %	oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	3-6	60	environ 30 %*	non
XII	Facteur Hageman	Foie	30-40	60	–	non
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	Foie	20-30	240	2 à 3 %	non

* Valeur insuffisamment documentée.

SRH = système réticulo-histiocytaire.

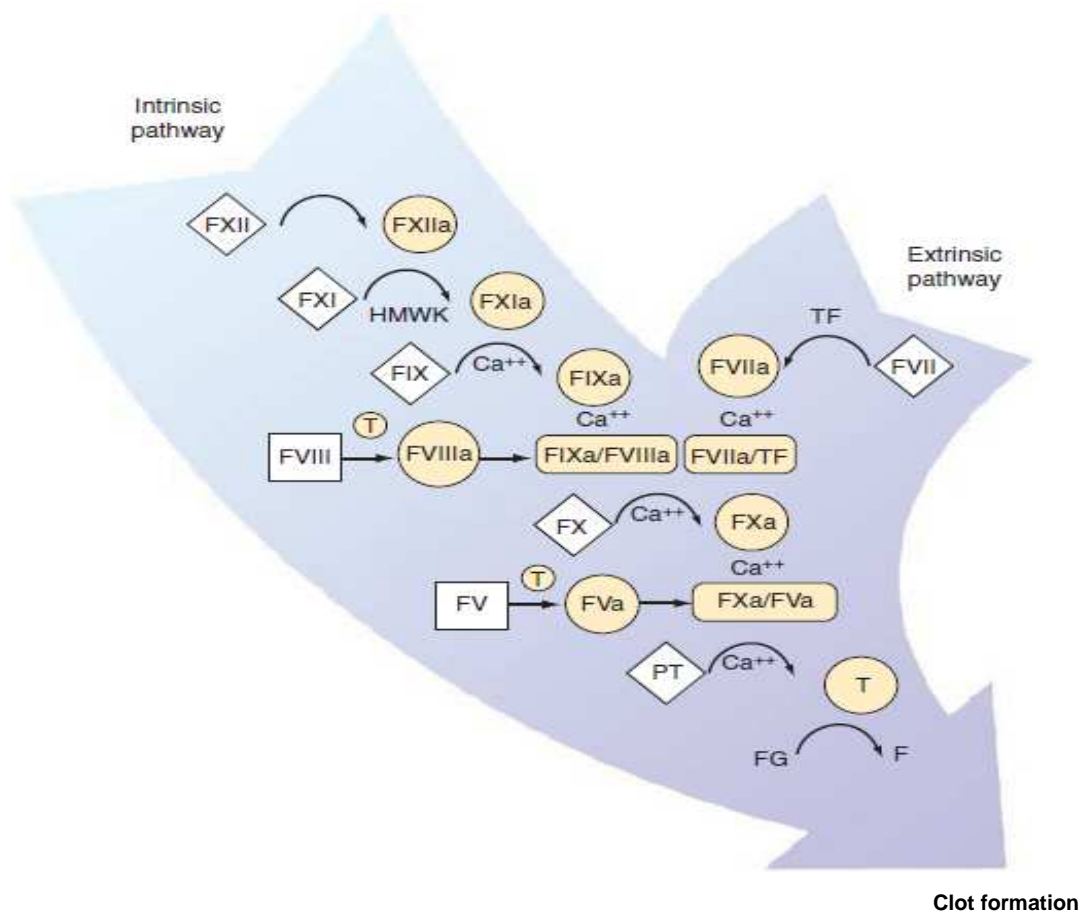


Figure 3 : schéma simplifié de la coagulation in vitro[6].

b. La formation de fibrine :

Elle nécessite trois étapes.

Tout d'abord la protéolyse du fibrinogène par la thrombine, ce qui conduit à la formation de monomères de fibrine. Puis, la polymérisation de ces monomères en un réseau de fibrine encore instable.

Enfin, la stabilisation de ce réseau par l'intermédiaire du facteur XIIIa (issu de l'activation du facteur XIII par la thrombine) et de l'ion calcium créant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine.

Le résultat de ces étapes est l'apparition du caillot de fibrine insoluble (figure 3).

II -2-2 Représentation actuelle de la coagulation :

Plus dynamique que la précédente, elle est aussi plus représentative des phénomènes *in vivo* initiés par la mise à nu du facteur tissulaire (FT). Il est présent dans le sous-endothélium mais il n'apparaît au niveau de l'endothélium que lorsque celui-ci est anormal, lésé ou activé.

Le FVIIa isolément n'a pas d'activité enzymatique. Celle-ci ne se manifeste qu'après la liaison du FVIIa avec le FT et la formation du complexe FT-VIIa, qui est le détonateur de la coagulation. Il active un petit nombre de molécules de FX en FXa. Ce dernier initie rapidement l'activation d'un petit nombre de molécules de prothrombine avec génération des premières traces de thrombine indispensables à la continuation et à l'amplification du processus de la coagulation.

L'activation des plaquettes, du facteur V en FVa et du FVIII en FVIIIa est réalisée par ces premières traces de thrombine.

La ténase intrinsèque (ou activateur de la voie intrinsèque) est formée en présence des phospholipides plaquettaires, du FVIIIa, du FIXa et de calcium.

Le FIXa incorporé dans la ténase intrinsèque constitue l'activateur intrinsèque du FX ; ce dernier amplifie l'activation du FX en FXA.

Schématiquement on décrit la coagulation selon les étapes suivantes :

- le complexe FT-FVIIa est responsable de l'initiation de la génération de thrombine
- la formation de la prothrombinase amplifie la génération de thrombine

- la ténase intrinsèque et la prothrombinase sont responsables de la propagation de la génération de thrombine[2].

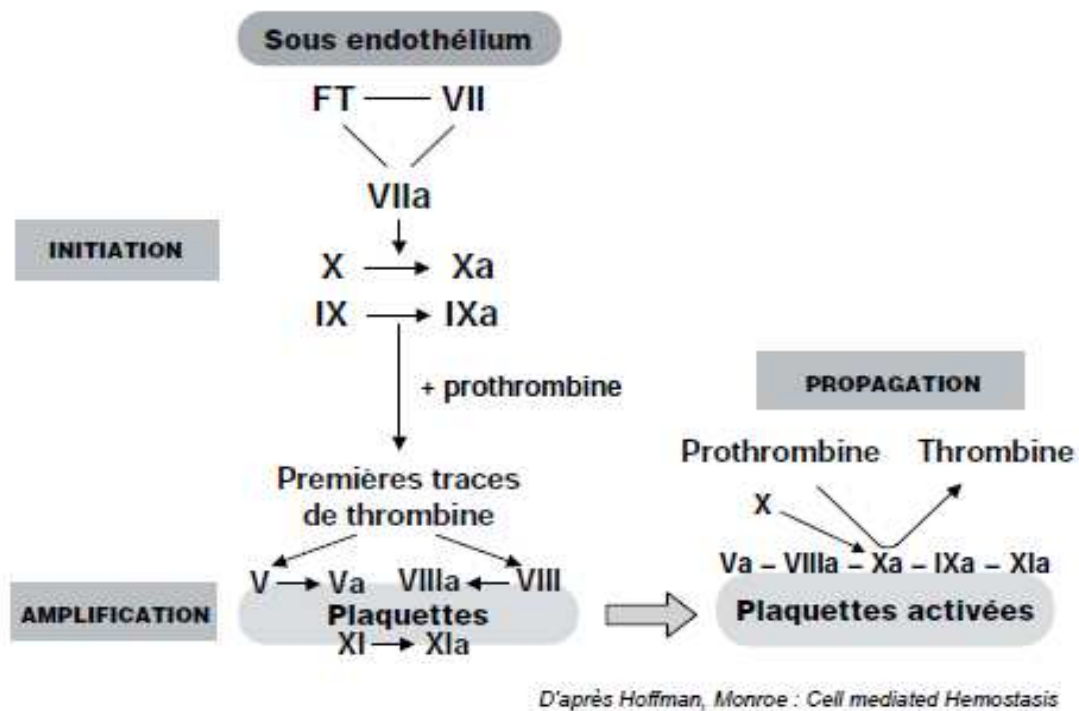


Figure 4 : schéma simplifiée de la coagulation in vivo[2].

II-2-3 Les inhibiteurs de la coagulation :

a. L'antithrombine III :

Elle est un des plus puissants inhibiteurs de la coagulation plasmatique en inhibant la thrombine et d'autres facteurs de la coagulation. Elle est synthétisée par le foie, les poumons, la rate et les cellules endothéliales des parois vasculaires.

L'héparine (endogène et exogène) est un cofacteur de l'antithrombine III ; elle potentialise ses effets (Figure 5).

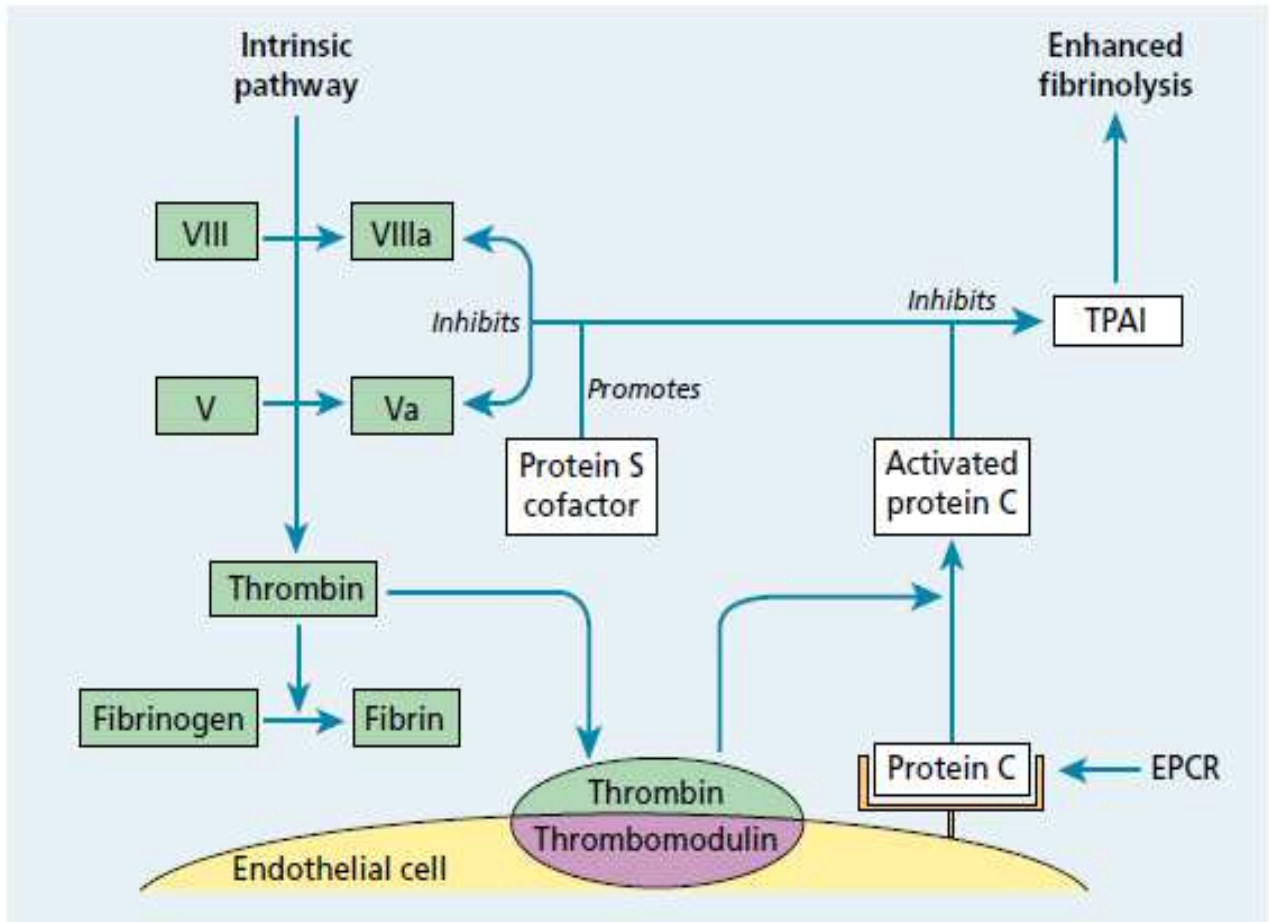


Figure 5 : schéma des inhibiteurs principaux de la coagulation[7].

b. Le système protéine C/ protéine S :

Le système protéine C/protéine S inhibe la formation des facteurs Va et VIIIa. Ce sont toutes deux des protéines vitamine K dépendantes.

La protéine C est activée par la thrombine liée à la thrombomoduline.

c. Autres systèmes inhibiteurs :

Il existe d'autres inhibiteurs physiologiques tels que l' α_2 macroglobuline, l' α_2 antitrypsine, le deuxième cofacteur de l'héparine.

Le système réticulo-histiocytaire phagocyte les facteurs de la coagulation activés persistants dans la circulation sanguine, ainsi que les PDF.

L'effet de dilution par la masse sanguine permet de diminuer les chances de rencontre des différents facteurs et enzymes et par là même permet de ne pas entretenir à l'outrance des réactions de coagulation[2].

Tableau II : PM et concentrations des principaux inhibiteurs :[2]

<i>Facteur</i>	<i>PM (Da)</i>	<i>Concentrations (µg/ml)</i>	<i>Concentrations plasmatiques (µM)</i>	<i>Vitamine K-dépendant</i>
AT	58 000	140	2,4	non
PC	62 000	4	0,064	oui
PS	69 000	10 (libre)	1,144	oui
PZ	72 000	2,6	0,04	oui
α2-antiplasmine	63 000	66	0,95	non
α2-macroglobuline	725 000	2,100	2,89	non
TFPI*	34 000	0,073	0,002	non

* Localisée dans les cellules endothéliales

II-3 La fibrinolyse :

Elle a pour but de restaurer la perméabilité vasculaire en lysant progressivement le caillot de fibrine. Elle repose sur une enzyme clé : la plasmine.

II -3-1 La formation de la plasmine :

Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine. Il possède de nombreux activateurs dont le plus important est l'activateur tissulaire du plasminogène, mais également le facteur XIIa, l'urokinase, la kallikréine et des facteurs retrouvés dans les globules rouges, blancs, dans le lait, le sperme, l'urine et la salive ou encore produits par des bactéries.

Le plasminogène est généralement activé lors de la fixation de l'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA, au réseau de fibrine. Une fois activé, il conduit à la plasmine qui attaque progressivement la fibrine soluble et insoluble ainsi que le fibrinogène (figure 6).

Cette réaction donne alors les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène appelés les PDF [8].

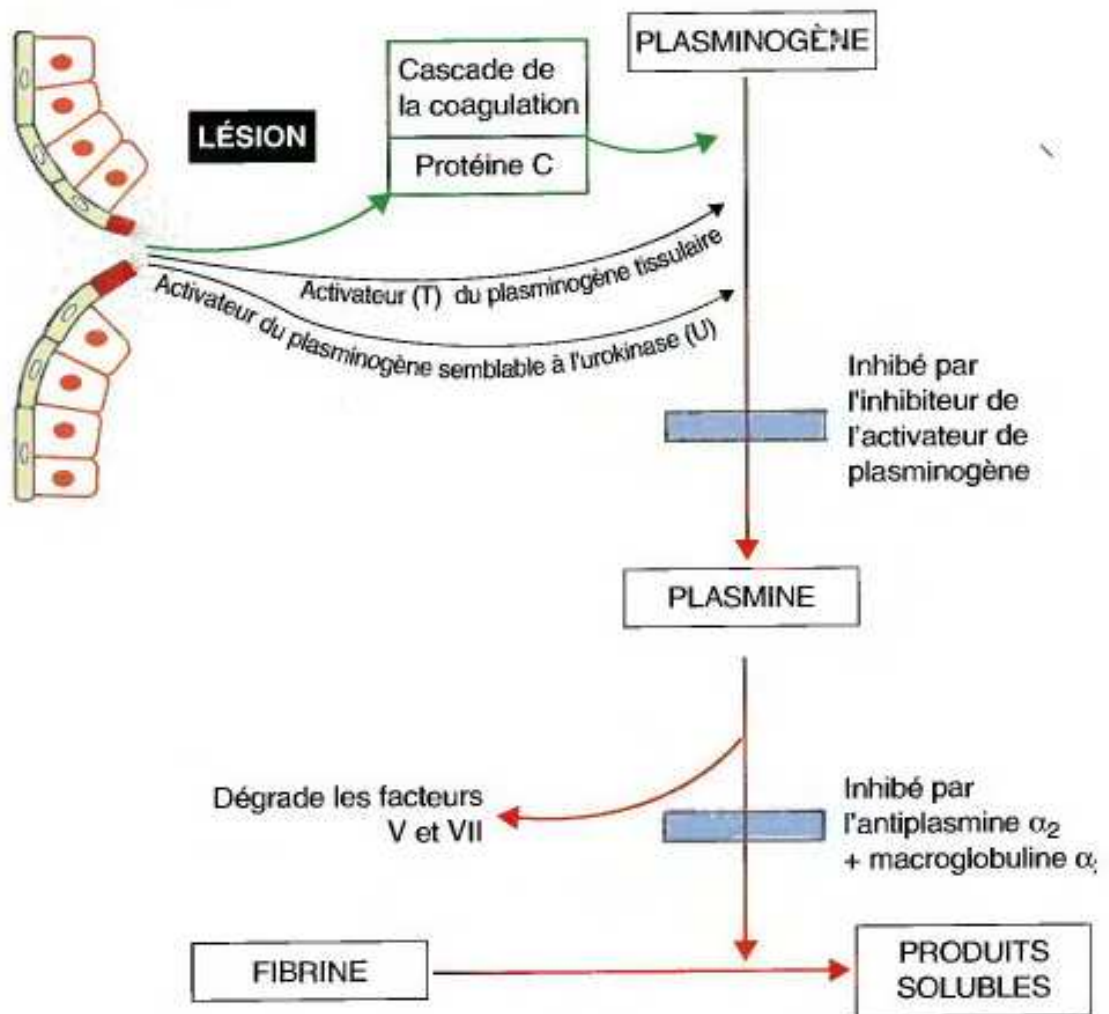


Figure 6 : schéma simplifié de la fibrinolyse [9].

II -3-2 Les PDF :

Les PDF possèdent des propriétés anti thrombotiques telles que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, l'inhibition des facteurs II, V, VIII, et l'inhibition de la polymérisation de la fibrine grâce aux liaisons qu'ils créent avec les monomères de fibrine.

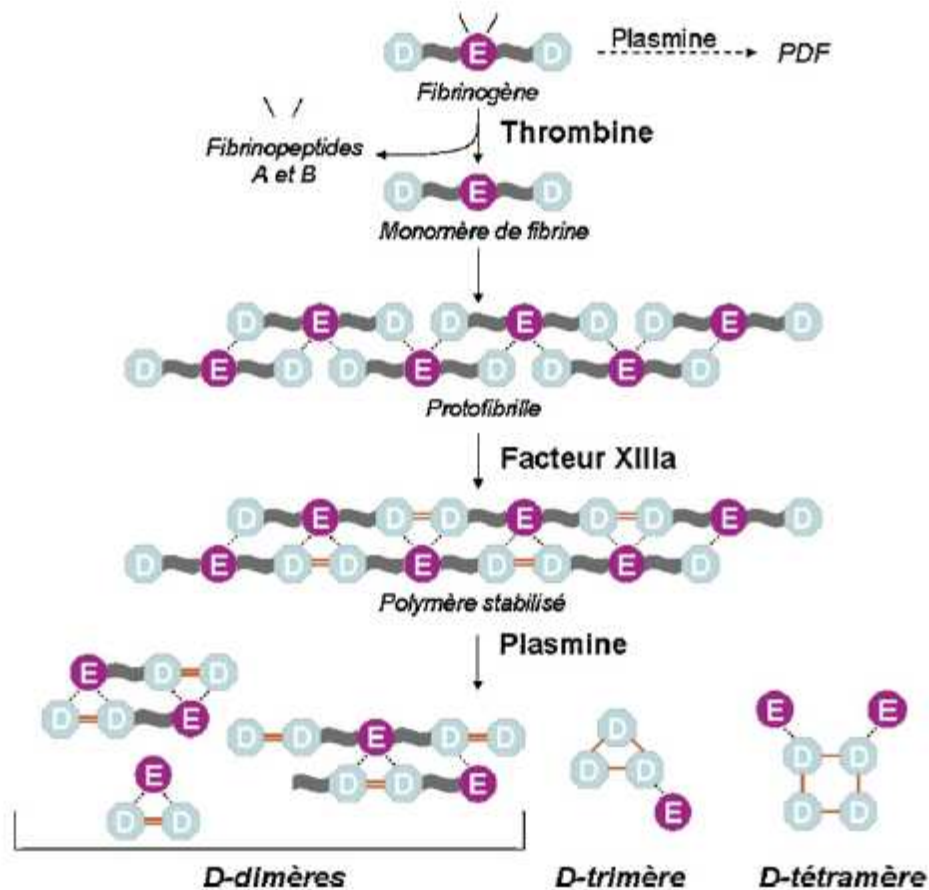


Figure 7 : biosynthèse des D-dimères[10].

Mais les PDF vont particulièrement nous intéresser dans le diagnostic et le suivi des CIVD car une quantité plasmatique trop importante de PDF peut être un des premiers signes d'une hyper fibrinolyse.

De plus, il faut savoir qu'il existe des produits issus uniquement de la dégradation de fibrine (et non de fibrinogène) ; ils possèdent une structure particulière et donc reconnaissable, ils sont appelés les D-Dimères [4].

II -3-3 Les inhibiteurs de la fibrinolyse :

Il s'agit de l'alpha2-antiplasmine, des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène de type 1 et 2 (PAI-1, PAI-2) et l'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI).

a. L'alpha2-antiplasmine :

Synthétisée par le foie ; elle inhibe la plasmine en se fixant par des liaisons covalentes aux sites lysine des « kringles » de la molécule. Elle se lie également au fibrinogène et au facteur XIII. Cette double affinité permet de retarder l'effet du t-PA sur le plasminogène adsorbé et assure l'inhibition de la plasmine libre présente dans le plasma.

b. Le PAI-1 :

C'est une glycoprotéine d'origine essentiellement endothéliale et hépatocytaire. Il est présent en quantité importante dans les granules alpha des plaquettes et son relargage au moment de l'activation plaquettaire prévient la survenue d'une fibrinolyse précoce. Il inhibe le t-PA et l'u-PA en formant avec ces activateurs du plasminogène un complexe inactif covalent.

c. Le PAI-2 :

Principalement synthétisé par le placenta et les macrophages. C'est un inhibiteur de l'u-PA. Son taux plasmatique augmente progressivement au cours de la grossesse, pour s'effondrer brutalement après la délivrance.

d. Le TAFI :

Un inhibiteur de connaissance plus récente. Son fonctionnement est intimement lié à celui du système de la protéine C. Le TAFI s'oppose à l'action de la fibrine sur le t-PA et inhibe ainsi l'amplification du processus fibrinolytique. Le complexe thrombine-thrombomoduline est également le facteur principal d'activation de la protéine C inactive en protéine C active. La protéine C limite l'effet du TAFI sur la fibrine et possède ainsi une activité profibrinolytique de cinétique lente [11].

II-5 les moyens d'exploration de l'hémostase :

Tout événement clinique hémorragique pathologique ou tout antécédent de manifestation(s) hémorragique(s) anormale(s) doit faire entreprendre un bilan d'hémostase à la recherche d'une cause acquise ou constitutionnelle.

De même, une exploration de l'hémostase doit s'envisager à titre de bilan opératoire pour des interventions chirurgicales présentant un risque hémorragique.

II-5-1 Exploration de l'hémostase primaire :

a. Numération plaquettaire :

Devant l'apparition d'un syndrome hémorragique, la numération plaquettaire à la recherche d'une thrombopénie précède tout autre test. Rappelons que le taux normal de plaquettes se situe entre 150 et 400 $10^9/l$. Un taux supérieur à 30 $10^9/l$ n'entraîne pas de risque de saignement spontané.

La découverte d'une thrombopénie requiert un contrôle sur lame et une nouvelle numération sur anticoagulant citraté, l'éthylène diamine tétra acétique (EDTA) habituellement utilisé pouvant générer une agglutination des plaquettes in vitro, minorant par là le décompte particulière de l'automate[3].

b. Temps de saignement :

Il s'agit de la pierre angulaire de l'exploration de l'hémostase primaire, et il est défini comme 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, soit les plaquettes, la paroi vasculaire et le VWF.

Ce test qui s'effectue classiquement, selon la méthode décrite initialement par Ivy, par une incision cutanée superficielle au niveau de l'avant-bras sous une pression constante de 40 mmHg. Dans ces conditions, le temps de saignement (TS) se situe entre 4 et 8 minutes [3].

c. Le temps d'occlusion plaquettaire (TOP) :

L'étude des fonctions plaquettaires peut être réalisée de façon simple et rapide *in vitro* sur un tube de sang à l'aide d'un appareil, le PFA 100R (*platelet function analyzer*). Le test consiste à mesurer le temps d'adhésion et d'agrégation des plaquettes sur une membrane recouverte de collagène (en présence d'adrénaline ou d'ADP) dans des conditions de flux standardisées. Ce test, très sensible, tend à remplacer la mesure du TS, mais il est inutilisable en cas de thrombopénie[2].

d. Etude des fonctions plaquettaires par agrégométrie photométrique :

Dans certains cas il est nécessaire pour étudier les fonctions plaquettaires d'avoir recours à des tests *in vitro* qui sont du ressort du laboratoire spécialisé. Le test de référence est l'agrégométrie qui consiste à étudier les courbes d'agrégation plaquettaire en présence d'inducteurs d'agrégation : ADP, collagène, thrombine, acide arachidonique, ionophore calcique [12].

e. Etudes des récepteurs membranaires par cytométrie en flux :

La cytométrie en flux est une technique permettant de compter certaines cellules après les avoir marquées avec des anticorps spécifiques. Des développements modernes très intéressants sont en cours dans l'utilisation de la cytométrie pour étude des plaquettes[12].

II-5-2 Exploration de la coagulation :

Le TCA et le temps de Quick (TQ) sont les deux tests de dépistage universellement utilisés pour explorer les différentes phases de la coagulation. Le dosage spécifique des facteurs de la coagulation, à la recherche d'un déficit isolé, est effectué en fonction des résultats des tests précédents.

a. Temps de céphaline avec activateur :

Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaquetté, en présence de céphaline (substitut des phospholipides plaquettaires), d'un activateur des facteurs de la phase contact (kaolin) et de calcium.

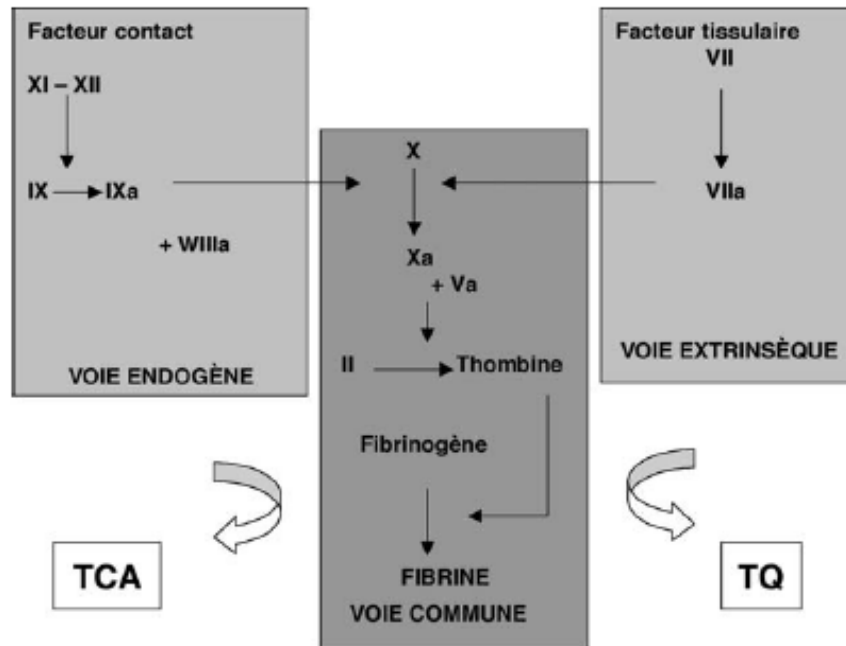


Figure 8 : Exploration in vitro de la coagulation[3].

Le TCA explore les facteurs contacts (facteurs XII, XI,) et les facteurs IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène (figure 8). Le temps normal dépend des activateurs et de la céphaline utilisée par chaque laboratoire, et varie de 30 à 40 secondes.

Le TCA d'un patient donné doit être comparé au TCA témoin du laboratoire, et on considère qu'un temps est pathologique pour une valeur supérieure de 6 à 10 secondes au-dessus du témoin [2].

b. Temps de Quick :

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

Le TQ explore le facteur VII, facteur de la voie extrinsèque, et les facteurs de la voie commune, 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 (TP), La normalité se situe entre 70 et 100 % [2].

c. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation :

Ils doivent être demandés devant des tests de dépistage (TCA ou TQ) anormaux à la recherche d'un déficit, acquis ou constitutionnel, en un ou plusieurs facteurs de la coagulation.

Il est possible de doser individuellement chacun des facteurs de la coagulation. Le principe repose sur la capacité du plasma à tester et à corriger le temps de coagulation d'un plasma spécifiquement déficitaire en un facteur à mesurer [2].

d. Dosage du fibrinogène :

Cet examen est fait très fréquemment car les anomalies peuvent être responsables de troubles graves de la coagulation (syndrome de défibrination).Le dosage du fibrinogène est effectué par diverses méthodes et son taux est normalement compris entre 2 et 4 g/l [12].

e. Dosage des inhibiteurs de la coagulation :

De plus en plus souvent en pathologie on est amené à doser les inhibiteurs de la coagulation. Tous les inhibiteurs peuvent être dosés par méthode fonctionnelle ou antigénique : antithrombine, protéine C, protéine S.

Les normes étant définies par chaque laboratoire en fonction de sa technique (reactifs et automates) [12].

II-5-3 Exploration de la fibrinolyse :

a. Tests globaux :

Le temps de lyse d'un caillot de sang total est très long (environ 72 h) et peu utilisé, car peu sensible. Le temps de lyse des euglobulines, plus sensible, consiste à évaluer l'activité

fibrinolytique d'un plasma déplété en inhibiteurs par précipitation en milieu acide (pH 5,9). Le précipité d'euglobulines (facteurs de coagulation, plasminogène, t-PA, u-PA) est recalcifié, et le temps de lyse du caillot formé est ensuite mesuré. Il est normalement supérieur à 3 h, mais est accéléré lorsque la quantité de tPA circulant augmente [1].

b. Tests analytiques :

Le plasminogène, le t-PA, l' α 2-antiplasmine, et le PAI-1 peuvent être mesurés spécifiquement (dosages biologiques ou immunologiques). La concentration plasmatique des produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine est un reflet de l'activité fibrinolytique. Parmi ceux-ci, les D-dimères proviennent de la dégradation de la fibrine par la plasmine et sont donc le témoin d'un processus thrombotique évolutif [1].

III La coagulation intravasculaire disséminée :

III-1 Définition :

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis d'activation pathologique de la coagulation le plus souvent généralisée, entraînant la formation de fibrine intravasculaire, avec consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation (coagulopathie de consommation), c'est un syndrome acquis satellite de diverses pathologies telles que le sepsis sévère, polytraumatisme, tumeurs solides et des causes obstétrique. L'expression clinique de la CIVD varie particulièrement selon le contexte [13].

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 (SASC) 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 [14].

III-2 Epidémiologie :

En réanimation, de multiples pathologies peuvent se compliquer d'une CIVD. Ainsi, toutes les situations pathologiques associées à un syndrome d'inflammation systémique quelle qu'en soit la cause (sepsis, traumatisme, pancréatite, syndrome post-arrêt cardiaque...), peuvent se compliquer d'une CIVD[15].

Bien que la plupart des infections puissent induire une CIVD, les infections bactériennes en sont la principale cause, toutes étiologies confondues. Dans un contexte infectieux, la présence de signes systémiques d'inflammation et/ou de défaillance d'organe en réaction à l'infection permet de classer l'infection en différents stades : syndrome septique, sepsis sévère et choc septique. Ces 3 stades, correspondent à des niveaux de gravité et de mortalité différents. La CIVD est considérée en soi comme une défaillance d'organe, et sa présence au cours d'une infection fait donc porter le diagnostic de sepsis sévère. De manière générale, une CIVD est présente dans 30 à 50 % des sepsis sévères [16].

Dans certains cas, chez les patients polytraumatisés, une réponse hémostatique quasi constante peut évoluer vers une réponse pathologique avec une activation excessive et diffuse de la coagulation. Ces anomalies de la coagulation apparaissent, par ordre de fréquence, chez les patients ayant des lésions cérébrales, le cerveau étant un tissu riche en facteur tissulaire, chez les patients ayant une plaie par balle, les traumatismes fermés puis les traumatismes pénétrants autres[17]. Dans une étude portant sur 58 patients atteints de polytraumatisme, *Gando et al.* ont observé une CIVD chez 22 d'entre eux. Chez ces malades, l'apparition d'une CIVD était associée à l'apparition d'une défaillance multiviscérale et au décès de manière significative (59 *versus* 14 %)[18].

La CIVD est une complication classique observée en cas d'hématome rétroplacentaire, d'embolie amniotique et de rétention de fœtus mort. La CIVD est souvent majeure et pose des problèmes d'hémostase importants, mais est rapidement résolutive après traitement obstétrical. La prééclampsie est également associée à la CIVD, avec une fréquence de l'ordre de 10 % dans les prééclampsies sévères [19].

Enfin, Les anomalies de l'hémostase sont courantes chez les patients présentant des tumeurs solides et des hémopathies. La relation entre cancer et maladie thromboembolique a été décrite depuis longtemps et confirmée dans de nombreuses études. Cette activation

prothrombogène de l'hémostase, commune pratiquement à tous les cancers, peut évoluer chez un nombre non négligeable de patients vers une CIVD. Dix à 15 % des patients avec une tumeur métastatique ont ainsi une activation chronique de la thrombino-formation et de la fibrinolyse. Néanmoins, la CIVD et ses manifestations cliniques, ne s'observent généralement qu'au stade terminal[20].

La leucémie aiguë myélocytaire de type 3 (leucémie à promyélocyte) représente un cas particulier puisque près de 100 % des patients ont une CIVD lors du diagnostic initial [21].

III-3 Physiopathologie de la CIVD :

Le terme de CIVD est l'association d'un syndrome d'activation systématique de la coagulation (SASC) et d'un syndrome de consommation excessive des facteurs de la coagulation et des plaquettes (figure 9) [22].

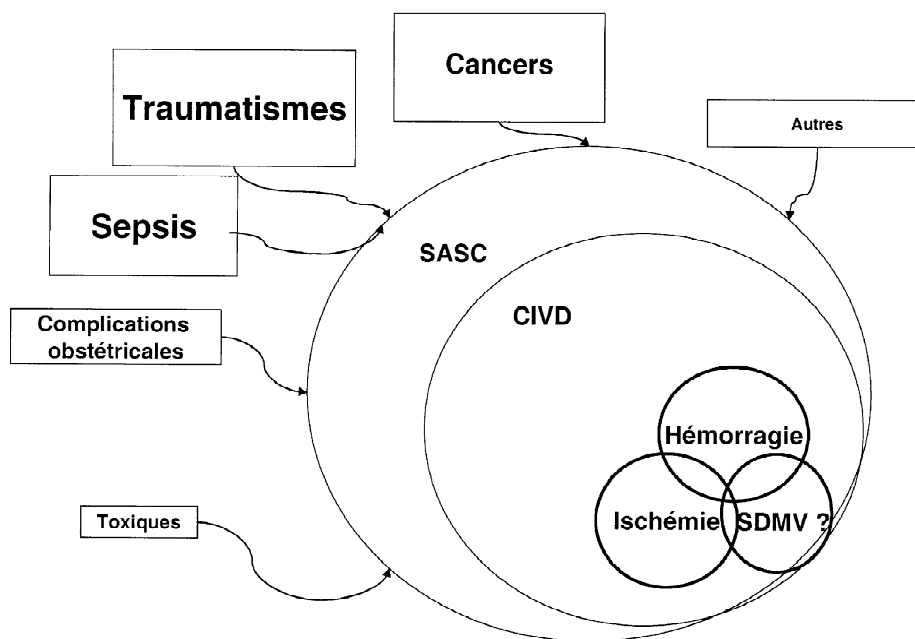


Figure 9 : concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC)[14].

Les différents mécanismes responsables de la survenue d'une CIVD sont de mieux en mieux identifiés. Plusieurs étapes sont ainsi simultanément intriquées (figure 9 et 10) : génération de thrombine médiée par la voie du facteur tissulaire, formation exagérée de fibrine, défaillance système fibrinolytique. Initialement freinée par les taux accrus de PAI-1 (inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène), l'activité fibrinolytique peut devenir exacerbée et contribuer ainsi au potentiel hémorragique de ce syndrome[23].

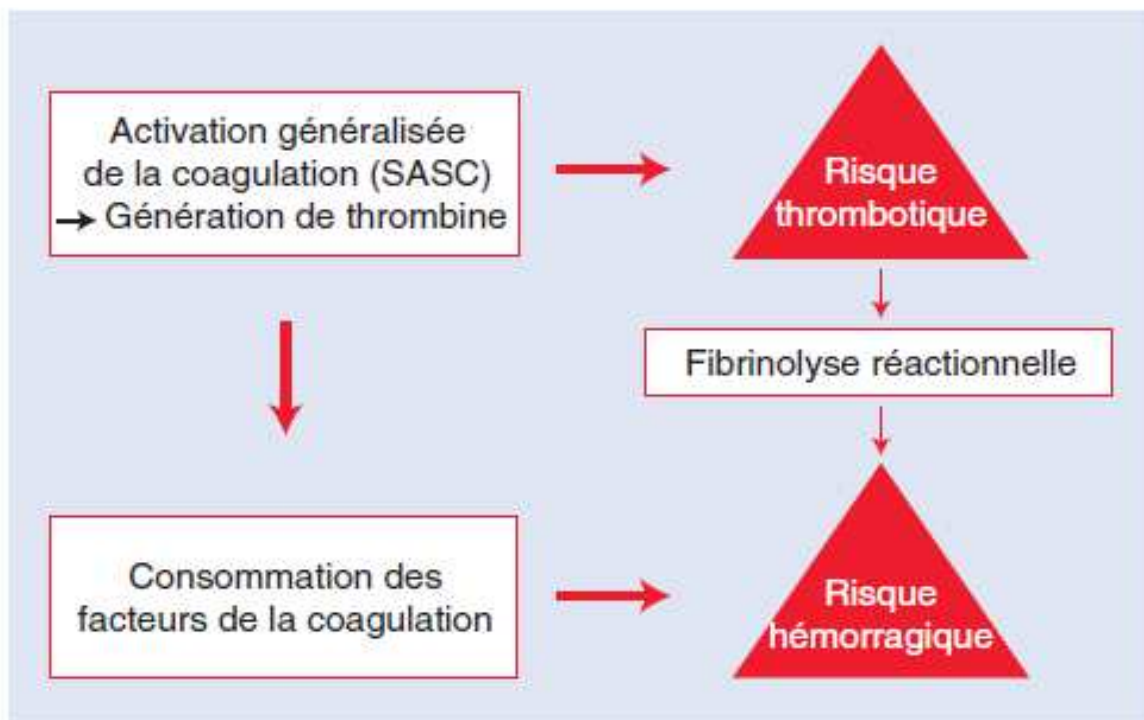


Figure 10 : Coagulation intravasculaire disséminée : approche physiopathologique[24].

SASC : Syndrome d'activation systémique de la coagulation.

III-3-1 Activation de la coagulation et génération de thrombine :

La génération de thrombine induite par la voie du facteur tissulaire (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[2].

La source du FT n'est pas clairement élucidée et plusieurs origines cellulaires sont possibles :

- Activation de la voie exogène de la coagulation par le facteur tissulaire exprimé à la surface des monocytes ou de certaines cellules de tissus normaux , ou libéré lors de la nécrose de ces cellules, ou exprimé à la surface de cellules tumorales[25].
- Lésion de l'endothélium vasculaire provoquant l'activation plaquettaire et l'initiation de la phase contact de la voie endogène [26].
- Mise en circulation de membranes pouvant servir de support à la coagulation (phospholipides), ou d'adénosine di-phosphate (ADP) proagrégant plaquettaire en cas d'hémolyse intravasculaire [27].
- Contact avec une surface non organique.

La liaison du FT et du FVIIa résulte donc potentiellement de trois mécanismes :

1. En réponse aux stimuli inflammatoires, induction de la synthèse et de l'expression membranaire du FT par les cellules au contact du sang.
2. Suite à une effraction vasculaire, contact du FT constitutif extravasculaire et du FVIIa.
3. Association au FT exprimé à la surface des cellules cancéreuses [24].

III-3-2 Dysfonctionnement des inhibiteurs de la coagulation :

L'antithrombine (AT) est l'inhibiteur physiologique majeur de la thrombine dont les taux sont régulièrement effondrés en cas de CIVD. Sa consommation et sa dégradation par les élastases leucocytaires combinées au défaut de sa synthèse hépatique contribuent au débordement des potentialités freinatrices [24].

Par ailleurs, l'atteinte endothéliale, avec une diminution de la thrombomoduline par les cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL1 β), contribue au dysfonctionnement du système PC-PS. Une consommation accrue et une synthèse hépatique diminuée amplifient aussi ce déséquilibre pro-coagulant [28].

Les taux de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) sont variables en cas de CIVD et leur diminution éventuelle reste en fait modeste [29].

III-3-3 Phénomène d'amplification :

La thrombine libre non inhibée est alors capable d'amplifier sa propre génération et de circuler à des taux croissants dans le secteur vasculaire. Elle agit sur son substrat naturel, le fibrinogène soluble, qu'elle transforme en fibrine insoluble. Elle active les plaquettes et les autres facteurs de la coagulation (XI, VIII, V et XIII...), contribuant à la dissémination explosive de la coagulation dans le compartiment vasculaire (figure 11)[24]

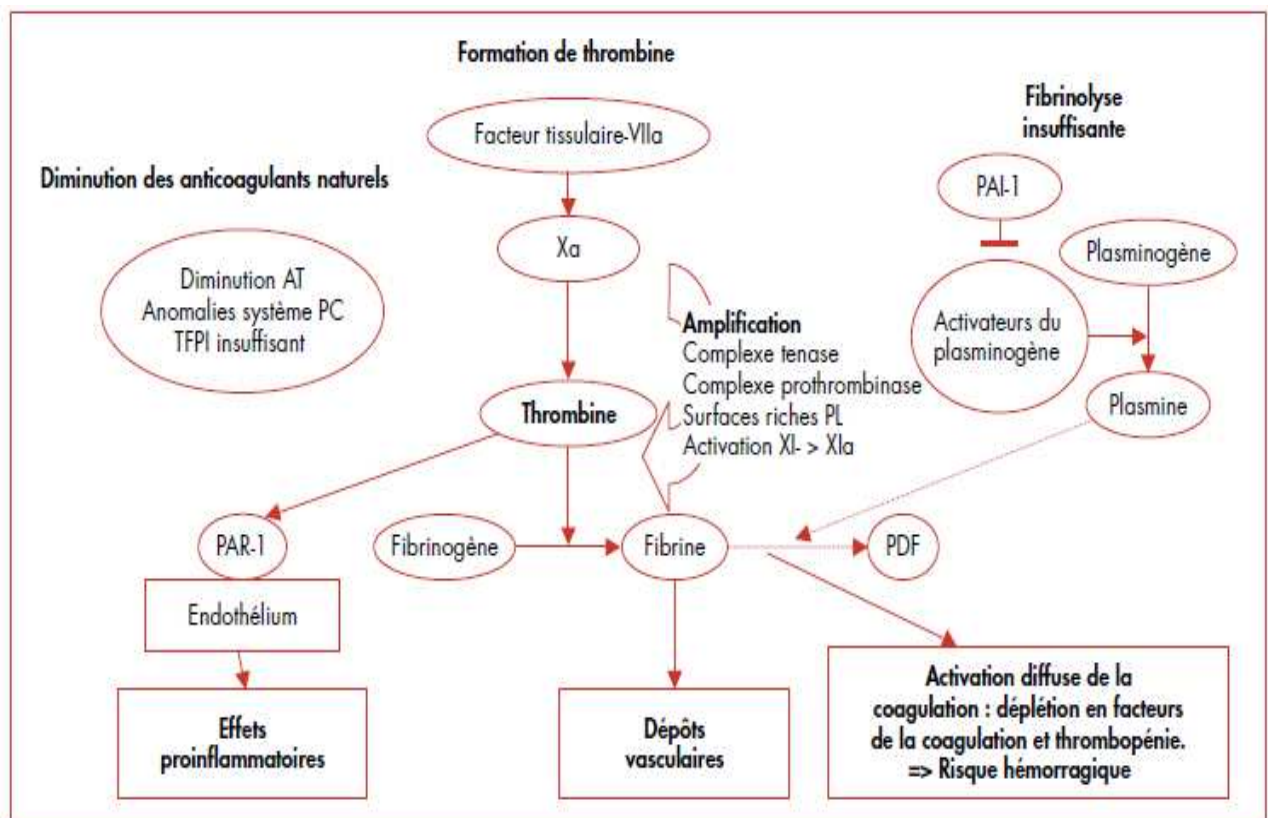


Figure 11 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD [30].

PAR-1 : *protease activated receptor-1* ; **PL** : phospholipides ; **PDF** : produits de dégradation de la fibrine ; **PAI-1** : *plasminogen activator inhibitor-1* ; **PC** : protéine C ; **AT** : antithrombine ; **TFPI** : *tissue factor pathway inhibitor*.

III-3-4 Défaillance de la fibrinolyse :

Lors de l'activation majeure de la coagulation, le système fibrinolytique activé par le tPA (activateur tissulaire du plasminogène) d'origine endothéliale se trouve très rapidement inhibé par des taux plasmatiques particulièrement accrus de PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1), avec une diminution des taux des complexes α_2 antiplasmine-plasmine [31].

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'uPA. (Urokinase –type plasminogen activator) [32].

III-3-5 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. Le facteur Xa, la thrombine et les complexes FT-FVIIa ont ainsi des propriétés pro-inflammatoires (figure 11) [33]

La thrombine et le FXa stimulent la production endothéliale d'IL6 et d'IL8 en augmentant aussi l'expression membranaire de molécules favorisant l'adhésion leucocytaire (E-sélectine, P-sélectine, VCAM-1 « *vascularise cell adhesion molecule-1* », MCP-1 « *monocyte chemotactic protein-1* ») [34].

Les récepteurs PAR (« *protease activated receptor* ») 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 FT-FVIIa [33]

III-4 Manifestations cliniques de la CIVD :

III-4-1 Symptomatologie de la CIVD :

Les troubles de l'hémostase liés à la CIVD peuvent se manifester selon un large éventail de signes cliniques pouvant aller de l'hémorragie à la thrombose. La CIVD est dite compliquée lorsque ces manifestations cliniques engagent le pronostic fonctionnel et / ou vital ou qu'elle est associée à une défaillance d'organe (figure 12).

La symptomatologie est essentiellement corrélée à la pathologie sous-jacente associée à la CIVD : infection, cancer, lésions traumatiques sévères, pathologie obstétricale, accidents transfusionnel[24].

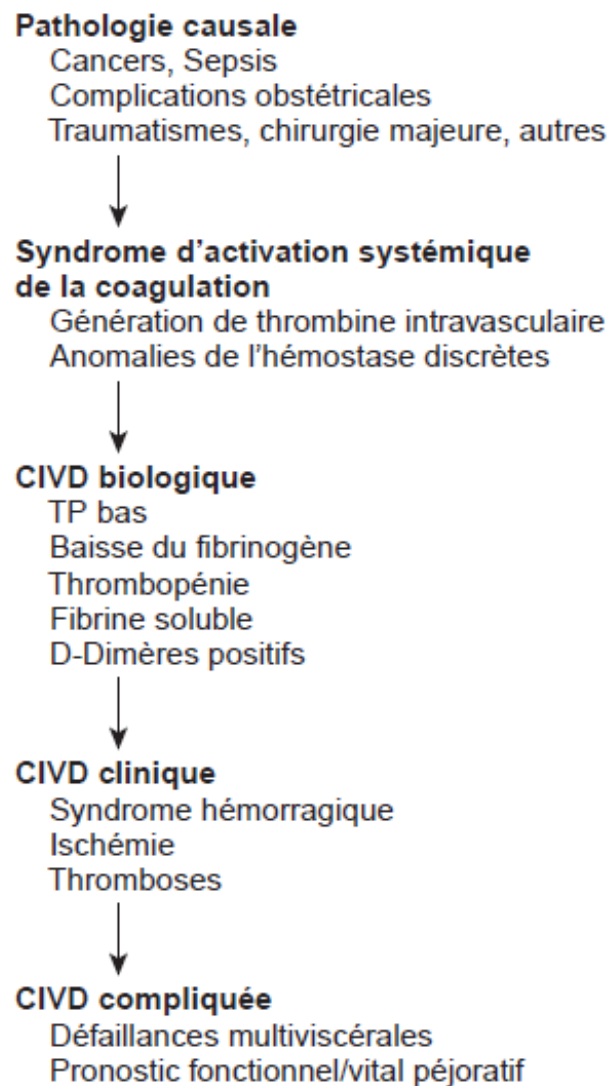


Figure 12 : Etapes de la CIVD [2].

L'intensité de l'expression clinique varie entre deux extrêmes, soit la forme asymptomatique et la forme sévère fulminante. La présence ou non de symptômes et signes physiques est fonction des variables suivants :

1. Intensité de la CIVD :
2. CIVD décompensée ou compensée :
3. Maladies sous-jacentes :
4. Forme aigue ou chronique.

La symptomatologie de la CIVD est présentée dans le (tableau III) dont le contenu correspond plus étroitement à la forme aigue de la CIVD, qui est la plus fréquente [35].

Tableau III : la symptomatologie de la CIVD [35].

1. Hémorragies	<ul style="list-style-type: none"> • <i>De type coagulopathie ou hyperfibrino(géno)lyse</i> (ex. grandes ecchymoses en « cartes de géographie », hématomes) • <i>De type déficit de l'hémostase primaire</i> aussi (pétéchies, hémorragies des muqueuses) • <i>Localisations particulières selon la maladie causale</i> (ex. hémorragies du lit placentaire) 	
2. Microthromboses multiples	<p>A. Artériolaires →</p> <p>B. Veinulaires →</p> <p>C. Microcirculation périphérique</p>	<p>3. Signes d'insuffisance d'organes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rein • SNC • Autres <p>←</p> <ul style="list-style-type: none"> • Surrénales • Purpura fulminans • Autres <p>Fragmentation érythrocytaire par micro-angiopathie</p>
4. Choc	<p>Hypoperfusion généralisée</p>	
5. Signes d'anémie et d'hémolyse	<p>←</p>	
6. Thromboses veineuses ou artérielles		

III-4-2CIVD cliniques : hémorragies et thromboses

a. Hémorragies :

Les hémorragies de la CIVD sont détectées cliniquement plus aisément que l'insuffisance ou les lésions d'organes dues à des microthrombi multiples, un syndrome hémorragique s'observe plus volontiers :

1. lorsqu'il y a une coagulopathie de consommation franche, explosive, avec multiples déficits et hyperfibrino-géno-lyse ; cela s'observe dans les CIVD aiguës surtout ;
2. lorsque le malade subit un stress de l'hémostase (intervention chirurgicale, hémorragie utérine obstétricale, effraction vasculaire). Ce stress révèle la coagulopathie jusque-là muette en même temps qu'il confère une physionomie particulière au syndrome hémorragique par un contexte médical ou chirurgical et des saignements distinctifs.

Ainsi, un malade ayant une CIVD légère et asymptomatique commencera à saigner lorsqu'une complication accentue la CIVD et aggrave l'effondrement de l'équipement hémostatique (par exemple, une septicémie) ou lors d'une biopsie d'organe ou autre stress de l'hémostase, par exemple, une simple ponction veineuse chez un malade ayant une néoplasie occulte avec CIVD jusque-là totalement asymptomatique.

Les hémorragies sont très variées : aux points de ponction ou de biopsie (vaisseaux, ponction lombaire ou de moelle osseuse, organes), grandes ecchymoses caractéristiques à contours déchiquetés, dites en « cartes de géographie », hématomes, hémorragies dans tout tissu traumatisé, opéré, lésé, et autres [35]

b. Microthromboses :

Lorsque l'activation intravasculaire de la coagulation se produit lentement, les facteurs activés s'accumulent dans le sang et prédisposent aux thromboses. Les conséquences morbides des micro-thromboses dans la CIVD sont surtout fonction de l'incapacité éventuelle de l'organisme de développer une fibrinolyse locale autour de chaque microthrombus.

Dans la CIVD chronique, souvent causées par une tumeur solide, les manifestations thrombotiques sont souvent plus fréquentes que les hémorragies : insuffisance respiratoire ou rénale, cyanose des extrémités et purpura nécrotique, thromboses des gros vaisseaux, gangrène, et autres [43]

III-4-3 CIVD cliniques compliquées :

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. Il est alors admis, que des microthrombi contribuent à la constitution de multiples défaillances viscérales, dont l'aspect le plus caricatural est représenté par le purpura fulminans.

En effet, lorsque la CIVD s'exprime cliniquement, les signes biologiques sont habituellement majeurs. La tendance hémorragique ou des saignements manifestes représentent les manifestations les plus évidentes. Elles sont en relation directe avec la déplétion en plaquettes et en facteurs de coagulation. Ces saignements peuvent être spontanés (pétéchies, purpura, hémorragie digestive, hématurie...), ou n'apparaître que lors de procédures médicales invasives sous forme de saignements aux points de ponction, ou après un acte chirurgical. Des manifestations hémorragiques viscérales sont aussi possibles, comme une hémorragie des glandes surrénales qui, lorsqu'elle est bilatérale, conduit à une insuffisance surrénale aiguë (syndrome de Waterhouse- Fredericksen) ou d'autres territoires où ces manifestations peuvent participer aux défaillances viscérales, directement ou par le biais d'un choc hémorragique. Cependant, dans la grande majorité des cas, la participation de la CIVD à l'apparition d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) est plutôt secondaire aux conséquences thrombotiques et inflammatoires en relation avec l'activation endothéliale[36].

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 secondaire à la septicémie à méningocoque, entraînant des nécroses hémorragiques cutanées et des gangrènes des extrémités (figure 13 et 14) les hémorragies cérébro-méningées sont la manifestation la plus sévère [37].



Figure 13 : nécroses hémorragiques cutanées[24].



Figure 14 : purpura fulminans[24].

III-5 Diagnostic de la CIVD :

Le diagnostic de CIVD ne devrait être envisagé qu'au moment où une cause sous-jacente associée a été identifiée. Il est important d'évaluer le tableau clinique dans sa globalité en prenant en compte l'examen clinique et tous les résultats de laboratoire disponibles. En fait, le diagnostic de CIVD devra être suspecté sur des arguments cliniques et confortés par des examens de laboratoire.

Néanmoins, la CIVD est une situation extrêmement dynamique au cours de laquelle les examens biologiques peuvent être pris en défaut. La multiplication des tests et leur répétition chez un patient souffrant d'une pathologie fréquemment associée à une CIVD peuvent conduire au diagnostic dans la majorité des cas.

En 2001, *l'International Society of Thrombosis and Haemostasis* a proposé un algorithme diagnostique basé sur l'utilisation des tests de coagulation, qui sont largement disponibles.

La conception de ce système de scores repose sur une base physiopathologique, intégrant les concepts de CIVD non manifeste et manifeste comme des entités distinctes, chacune avec son propre système de cotation[38].

III-5-1 Signes cliniques d'orientation :

a. 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.

b. Manifestations hémorragiques :

Elles sont d'intensité variable et d'expression clinique diverse : purpura extensif, ecchymoses, survenue d'hémorragies diffuses intarissables aux points de ponction veineuse, reprise du saignement des plaies opératoires.

c. Manifestations thrombotiques :

Des thromboses multiples microcirculatoires et de vaisseaux de plus gros calibre sont responsables d'une symptomatologie ischémique diffuse pouvant atteindre plusieurs territoires. Elles peuvent être transitoires, réversibles ou entraîner des lésions définitives avec parfois des nécroses tissulaires :

- Troubles neurologique —> coma ;
- Lésions cutanées —> purpura nécrotique, gangrène des extrémités, acrocyanose ;
- Manifestations rénales —> oligurie puis anurie (nécrose corticale) ;
- Troubles pulmonaires —> hypertension pulmonaire ;
- Atteinte vasculaire —> ischémie des membres.

En dehors de ces formes aiguës il existe de nombreuses formes subaiguës ou chroniques, où les manifestations cliniques sont modérées, voire absentes [24].

III-5-2 diagnostic biologique :

Il n'existe pas de test simple pour exclure ou confirmer l'existence d'une CIVD. Différents niveaux d'exploration sont alors préconisés pour établir le diagnostic : des tests de dépistage et des tests de confirmation (figure 15).



Figure 15 : Biologie de l'hémostase et coagulation intravasculaire disséminée [24].

III-5-2-1 Tests classiques de la coagulation :

a. Numération plaquettaire :

La diminution du taux de plaquettes ou une décroissance régulière sur plusieurs prélèvements est un signe sensible (mais non spécifique) de CIVD. La thrombopénie est présente dans environ 88 % des cas de CIVD avec un taux inférieur à 50000 mm³ dans approximativement 50 %. Un taux de plaquettes bas est fortement corrélé avec les marqueurs de la thrombino-formation car l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine est la cause principale de la consommation plaquettaire.

Un dosage unique du taux de plaquettes n'est pas très utile car au début de la CIVD, le taux de plaquettes peut rester dans les limites de la normale. Dans le même temps, une décroissance continue du taux de plaquettes maintenu dans les limites de la normale peut indiquer une génération active de thrombine. De même, un taux stable de plaquettes peut au contraire suggérer que la thrombino-formation est interrompue.

Il faut néanmoins garder en mémoire qu'un taux bas de plaquettes n'est pas très spécifique d'une CIVD car de nombreuses pathologies habituellement associées à la CIVD peuvent aussi être à l'origine d'une thrombopénie en l'absence de celle-ci[39].

b. Temps de coagulation :

Dans les formes aiguës les signes biologiques sont riches (tableau 6). Un allongement plus ou moins important du TCA (temps de céphaline avec activateur) et du TQ (temps de Quick, ou chute du TP) : 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 (TQ >70% ; ratio TCA malade/témoin : 0.8 à 1.2) n'excluent pas l'éventualité d'une CIVD[40].

Le dosage des cofacteurs de la coagulation sera alors plus discriminant. Une nouvelle technique optique semble prometteuse pour détecter une CIVD par ces 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[39].

c. Dosage du Fibrinogène :

La méthode coagulante est la plus utilisée, elle est pratiquée sur plasma dilué auquel on ajoute une concentration élevée de thrombine, de façon à avoir une courbe d'étalonnage suffisamment sensible et de minimiser une interférence éventuelle par l'héparine et les antithrombines présentes dans le plasma.

Le dosage du fibrinogène a été largement évoqué comme un marqueur diagnostique utile de la CIVD mais en fait il s'avère assez peu rentable dans la plupart des cas. Le fibrinogène et le facteur FVII sont parfois augmentés secondairement à l'inflammation fréquente dans ce contexte et peuvent rester dans des valeurs normales à la phase initiale d'une CIVD modérée malgré une consommation continue[41].

III-5-2-2 Exploration de la défibrination et de la fibrinolyse :

a. Dosage des PDF et / ou D-dimères :

Les méthodes de dosage couramment utilisées recourent à des anticorps anti-PDF ou anti-D-dimères, Ces dosages font appel soit à une technique Elisa soit à l'agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal.

Le seuil d'exclusion de la maladie thromboembolique est généralement fixé à :

- < 500 µg /L en Elisa ;
- < 400 µg /L en Latex.

L'élévation des D-dimères au-dessus de 500 µg /L est l'un des critères diagnostiques de CIVD[42].

les dosages des PDF, même en incluant les D-dimères, ne doivent pas être considérés comme des tests discriminants au cours de la CIVD mais plutôt utilisés comme un indicateur reflétant le processus de CIVD lorsque l'élévation des D-dimères est concomitante d'une chute de taux de plaquettes et de l'altération des temps de coagulation[43].

b. Complexes solubles :

Lorsque la thrombine n'est présente qu'en petites quantités, les monomères de fibrine ne forment pas ou peu de caillot mais s'associent soit avec du fibrinogène soit avec ses produits de dégradation (PDF).

Ces complexes sont solubles dans le plasma. Ils peuvent être mis en évidence soit en ajoutant de l'éthanol au plasma (test à l'éthanol), soit en recherchant l'agglutination par des monomères de fibrinogène d'hématies sensibilisées. Leur présence est le signe d'une coagulopathie de consommation (CIVD)[42].

Le dosage de monomères de fibrine soluble offre en théorie des avantages au cours de la CIVD en reflétant l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Néanmoins, la plupart des études ont montré une sensibilité de 90 à 100 % de la fibrine soluble pour le diagnostic des CIVD mais avec une très faible spécificité. Cependant, si on incorpore ce dosage dans le score de CIVD à la place des D-dimères comme marqueur lié à la fibrinofomation, la spécificité s'en trouve améliorée[39].

c. Le temps de lyse des euglobulines (TLE) :

Le temps de lyse d'un caillot de sang total est très long (environ 72 heures). Il est possible d'apprécier l'activité fibrinolytique plus rapidement en mesurant le temps de lyse des euglobulines précipitées à pH 5,9. Cette acidification entraîne en effet l'élimination des inhibiteurs de la fibrinolyse (α 1-antiplasmine, α 2-macroglobuline). Le temps de lyse des euglobulines est normalement supérieur à 3 heures.

Au cours d'une CIVD le temps de lyse des euglobulines (TLE) est normal ou peu raccourci.

NB :

Les complexes plasmine- α 2 antiplasmine (PAP) sont augmentés mais ils ne sont pas dosés en routine (ELISA). Les taux de plasminogène et d' α 2 antiplasmine sont diminués[24, 42].

III-5-2-3 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'antithrombine et la protéine 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[36].

Une élévation des marqueurs d'activation de l'hémostase et de la génération de thrombine : facteur 4 plaquettaire ; bêta-thromboglobuline, facteur VII activé, les fragments 1+2 de la prothrombine, les complexes thrombine-antithrombine et les taux de fibrinopeptide A (FPA).

Leur dosage en routine n'est pas réalisable et des tests restent réservés à des laboratoires spécialisés. Bien qu'ils soient des marqueurs sensibles et précoces de l'importante génération de thrombine, leur utilité en pratique clinique reste limitée compte tenu de leur coût élevé, des strictes précautions préanalytiques de prélèvement et de leur faible spécificité[36].

III-5-2-4 Anomalies biologiques :

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

- Présence de schizocytes sur le frottis sanguin, avec légère élévation de l'hémoglobémie, et secondairement, de la bilirubine libre ;
- Elévation de la créatininémie, de l'azotémie en cas de nécrose corticale ;
- Syndrome de cholestase (élévation des phosphatases alcalines) et / ou cytolyse (ASAT, ALAT) hépatique ;
- Hypoxie si atteinte pulmonaire majeure[44]

III-5-2-5 Limites des examens biologiques :

Une CIVD complète associe : allongement du TCA et du TQ ; fibrinogénopénie ; baisse du facteur VIII, du facteur V, de l'antithrombine, thrombopénie ; présence de PDF, de complexes solubles ; TLE modérément raccourci, avec plasminogène peu diminué.

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)[24].

a. Complexes solubles :

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 (1h) entre le prélèvement et la réalisation de l'examen.

Ils sont faussement positifs lors des grandes hyperfibrinogénémies inflammatoires (> 6g/l)[24].

b. PDF / D-dimères :

Ils sont faussement élevés par un prélèvement inadéquat ayant activé artificiellement la coagulation, par la présence de facteur rhumatoïde en cas de test d'agglutination, ou d'inhibition de l'héماغglutination.

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[24].

c. Temps de lyse des euglobulines :

Il peut être très raccourci : CIVD avec fibrinolyse secondaire intense ; le fibrinogène est alors effondré, ainsi que le facteur V et le facteur VIII ; les PDF sont alors très élevés, les complexes solubles plus souvent négatifs.

Dans les fibrinogénolyses aiguës primitives, le TLE est très court mais les plaquettes sont normales, ce qui constitue le meilleur critère différentiel [24].

d. Fibrinogène :

Il est souvent normal dans les CIVD chroniques ou compensées ; en cas de CIVD modérée combinée à un syndrome inflammatoire les taux de fibrinogène sont élevés, la CIVD fait passer cette valeur élevée à une valeur normale.

Il est effondré dans les fibrinolyse primitives et dans les insuffisances hépatiques sévères.

Le taux peut être surestimé après la perfusion de solutés de remplissage type hydroxyéthyl starch ou dextran[24].

e. Plaquettes :

Elles peuvent être normales lors des CIVD chroniques du fait de l'hyperproduction compensatrice, ou apparemment normale au cours des CIVD combinées à un état

inflammatoire : l'hyperplaquettose inflammatoire préexistante pouvant être ramenée à des taux voisins de la normale[24].

III-5-3 Score de la CIVD :

Le diagnostic de CIVD repose sur l'association de plusieurs tests d'hémostase. Un effort international de standardisation a permis de proposer un score à partir de tests simples (numération plaquettaire, taux de prothrombine, fibrinogène, D-dimères), sous l'égide de l'International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH).

Ce score a été validé par plusieurs études montrant notamment une bonne corrélation entre ce score et la mortalité ou la défaillance d'organe et est maintenant le plus utilisé dans les études. D'autres scores (utilisant les mêmes paramètres ou d'autres types de mesures) ou des méthodes alternatives (réponse biphasique du temps de céphaline + activateur) sont proposées mais restent encore peu utilisées ou insuffisamment évaluées.

III-5-3-1 Principaux scores proposés :

a. Score japonais :

Reposant sur des tests courants (numération plaquettaire, temps de Quick, produits de dégradation de la fibrine, fibrinogène).

Tableau IV : Score diagnostique de la CIVD selon la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM)[45, 46].

Critères de réponse inflammatoire systémique	Points
≥ 3	1
0–2	0
Numération 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	

Il 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 Japanese Association for Acute Medicine, JAAM, Tableau IV)[45, 46].

b. Score de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) :

La Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) a proposé en 2001 un nouveau modèle de score qui a été depuis le plus évalué. 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 les scores 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 V, 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 »[47].

Tableau V: Algorithme diagnostic pour la CIVD «décompensée » selon l'international society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)[47].

<p>1. Évaluation du risque : le patient est-il atteint d'un trouble sous-jacent connu pour être associé à une CIVD manifeste? Si non : il ne faut pas utiliser cet algorithme Si oui : il faut demander l'ensemble des tests de coagulation : numération plaquettaire, temps de prothrombine, fibrinogène et monomères de la fibrine soluble ou produits de dégradations de la fibrine (comme les D-dimères)</p>	
<p>2. Coter les résultats des test de coagulation globale et calculer le score total</p>	
Résultats des tests	Score
<p>Numération plaquettaire > 100 = 0 < 100 = 1 < 50 = 2</p>	<input type="checkbox"/>
<p>Temps de prothrombine prolongé < 3 s = 0 > 3 s et < 6 s = 1 > 6 s = 2</p>	<input type="checkbox"/>
<p>Fibrinogène > 100 mg/dl = 0 > 100 mg/dl = 1</p>	<input type="checkbox"/>
<p>Marqueurs liés à la fibrine Pas d'augmentation = 0 Hausse modérée = 2 Forte hausse = 3</p>	<input type="checkbox"/>
<p>Total</p>	
<p>3. Évaluation du score total : Si le score total ≥ 5 : possibilité de CIVD manifeste, répéter la cotation tous les jours Si le score total < 5 : suggestion (pas d'affirmation) de CIVD non manifeste; répéter les tests dans les 1 à 2 j suivants</p>	

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[48]. (Tableau VI).

Tableau VI : score de CIVD non manifeste proposés par l'ISTH[24].

<i>1. Évaluation du risque</i>					
Le patient présente-t-il un état ou une pathologie sous-jacente connue pour être associée à une CIVD ?					
Si oui : 2 si non : 0					
<i>2. Critères majeurs</i>					
Plaquettes	>100 G/l = 0	<100 G/l = 1	augmente = -1	stable = 0	chute = 1
TQ	<3 s = 0	>3 s = 1	augmente = 1	stable = 0	chute = -1
Monomères de fibrine ou D-dimères	normal = 0	élevé = 1	augmente = 1	stable = 0	chute = -1
<i>3. Critères spécifiques</i>					
Antithrombine		normal = -1		diminué = 1	
Protéine C		normal = -1		diminué = 1	
Complexes TAT		normal = -1		élevé = 1	
Complexes TAT		normal = -1		anormal = 1	
<i>4. Calculer le score</i>					

III-5-3-2 Comparaison des scores de CIVD :

Les scores ISTH et JAAM ne présentent pas de différence fondamentale ce qui est peu étonnant puisqu'ils reposent tous sur les mêmes paramètres. On notera cependant une plus grande sensibilité du score JAAM, mais une plus grande simplicité d'utilisation pour le score de l'ISTH. Le manque de sensibilité de ce dernier est de plus partiellement corrigé lorsque le test est répété de répétition quotidienne, ce qui est impératif en cas de situation à risque de CIVD.

La plupart des études récentes en réanimation pour lequel le diagnostic de CIVD a été évalué ont utilisé le score de l'ISTH modifié (pas de prise en compte du dosage du fibrinogène) qui de fait est le score de référence pour le diagnostic de CIVD [49, 50].

III-5-3-3 Limite des scores diagnostiques :

Une première limite des scores actuels repose sur l'utilisation de tests explorant de façon globale la coagulation (TP, TCA) et la fibrinolyse (d-dimères) alors que des dosages plus spécifiques (complexes thrombine-antithrombine, antithrombine, PAI-1, plasmine-antiplasmine, dosage des anticoagulants naturels) permettraient un diagnostic plus précoce et une approche physiopathologique plus fine. Ces dosages sont cependant difficilement réalisables en pratique courante.

Une deuxième difficulté réside dans la cotation des produits de dégradation de la fibrine dans le cadre du score ISTH, le comité ayant donné uniquement, à l'inverse des autres critères, des seuils semi-quantitatifs (non augmentés, modérément augmentés, fortement augmentés) sans plus d'indication, le choix du test n'étant pas non plus précisé.

La troisième limite des scores réside dans le fait qu'ils ne sont que des scores descriptifs globaux sans prise en compte des mécanismes par lesquels la défaillance du système de la coagulation entraîne des conséquences néfastes sur les autres organes[51, 52].

III-5-3-4 Techniques alternatives pour le diagnostic de CIVD :

Plus récemment un phénomène biologique particulièrement intéressant a été mis en évidence chez les patients septiques. Il s'agit de la modification des propriétés de transmission de la lumière au cours de la formation initiale du caillot lors de la mesure du TCA sur analyseur automatique. Les patients développant une activation anormale de la coagulation présentent un profil biphasique caractéristique de cette modification de transmission lumineuse (Figure 16). La présence d'un tel profil (« biphasic transmittance waveform ») est très significativement associée à un score de CIVD élevé, mais n'en est pas spécifique. En effet, cette propriété a été mise en rapport avec la constitution, au sein du plasma et sous l'influence du calcium, de complexes associant les lipides de très basse densité (VLDL) et la C-réactive protéine (CRP). Sa valeur pronostique paraît intéressante, mais ce marqueur ne

peut être mesuré actuellement que sur un seul type d'analyseur ce qui en limite l'utilisation en routine.

Cette technique nécessite d'être validé à grande échelle et semble probablement plus intéressante pour le diagnostic précoce d'un sepsis par le biais d'une mise en évidence de la coagulopathie associée à cette pathologie que pour le diagnostic de CIVD en général[53].

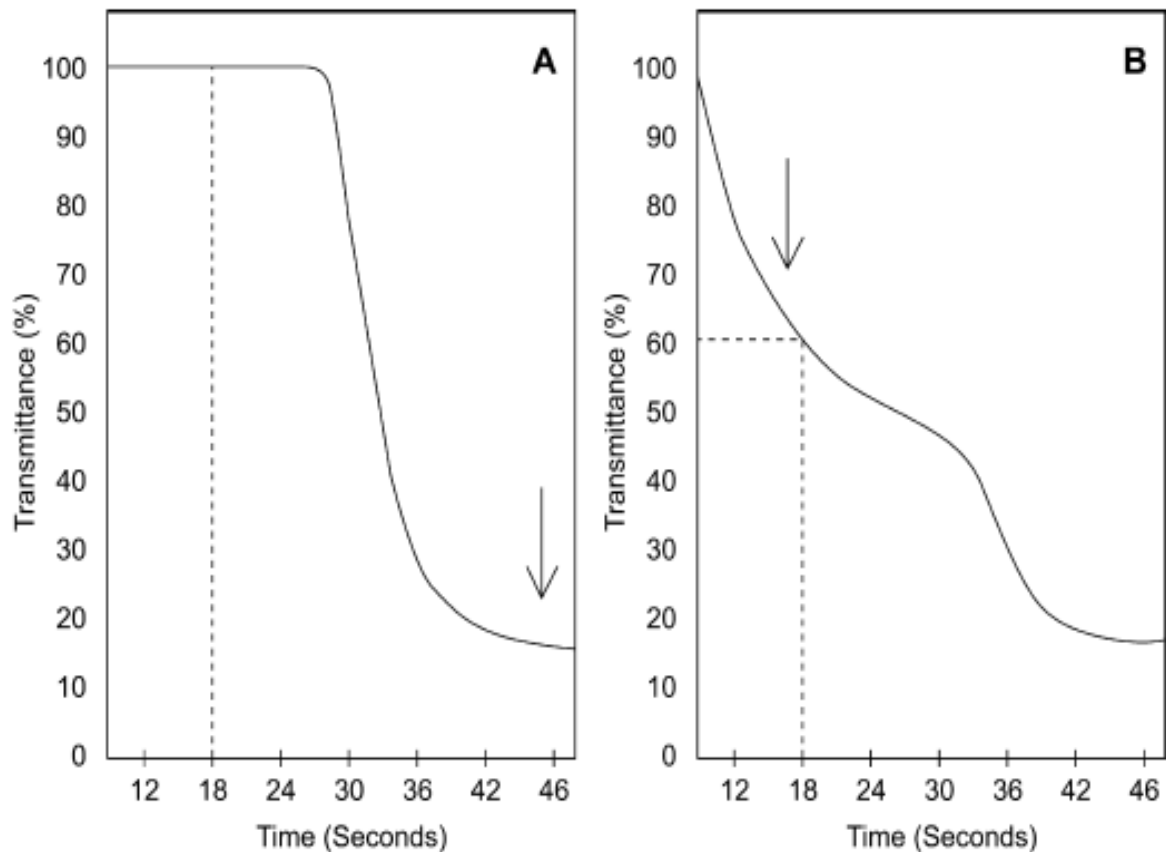


Figure 16 : le phénomène de « biphasic transmittance waveform » [53].

A : aspect normal de décroissance de la transmission de lumière lors de la mesure du TCA sur automate. La mesure est réalisée à 18 secondes du temps 0. la transmission est normale, proche de 100%. La constitution du caillot provoque une chute secondaire de la transmission de lumière (flèche).

B : aspect d'onde diphasique avec diminution précoce de la capacité de transmission. Celle-ci survient avant formation du caillot.

III-5-4 diagnostic étiologique de la CIVD :

La CIVD n'est jamais primitive de nombreuses situations cliniques contribuent à cet emballement généralisé de la coagulation et à la défaillance des systèmes de régulation de l'hémostase.

Le tableau VII présente les différentes Circonstances étiologiques des CIVD.

Tableau VII: principales étiologies des CIVD [1].

1. Infections

Septicémies, principalement à Gram négatif

Infections virales sévères

Paludisme à falciparum

Rickettsioses

2. Pathologie obstétricale

Hématome rétro-placentaire

Embolie amniotique

Toxémie gravidique

Mort *in utero*

Môle hydatiforme

Placenta praevia

3. Chirurgie lourde (chirurgie pulmonaire, cardiaque avec circulation extra-corporelle, prostatique...)

4. Pathologie maligne (cancers surtout du poumon, du pancréas, de la prostate ; leucémie aiguë)

5. Traumatismes et brûlures étendues

6. Accidents transfusionnels et autres hémolyses

7. Morsures de serpents

8. Embolies graisseuses

9. Malformations vasculaires (hémangiomes, anévrismes, vascularites)

a. CIVD et sepsis :

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. Sous l'effet d'endotoxines et de diverses cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL8), les monocytes et les cellules endothéliales expriment un excès de facteur tissulaire. L'augmentation concomitante de molécules adhésives favorise la migration cellulaire à travers l'endothélium vasculaire. Cet état peut être le fait de septicémies à bactéries à Gram négatif, à pneumocoques, à méningocoques responsables de purpura fulminans, à rickettsies, à staphylocoques dorés ou à streptocoques [54].

De nombreuses infections virales sont aussi responsables de cette atteinte endothéliale procoagulante : Herpès simplex, 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 [55].

L'accès palustre à *Plasmodium falciparum* est associé à une authentique CIVD dans près de 30 % des cas [54].

L'amplitude des anomalies de la coagulation est d'autant plus importante que l'infection s'accompagne d'un choc, de dysfonctions d'organes et du décès. Ainsi, un tableau franc de CIVD n'est observé que dans les formes sévères, mais la coagulation est activée dès qu'il y a infection [56].

b. La CIVD des traumatismes graves :

En cas d'atteinte lésionnelle étendue, une CIVD peut être provoquée par la combinaison diverse de plusieurs facteurs : libération de FT et de phospholipides, hémolyse, activation endothéliale et/ou acidose avec relargage de radicaux libres en rapport avec l'ischémie tissulaire, consécutive au choc hypovolémique par exemple. Ceci est décrit dans diverses circonstances : brûlures étendues, polytraumatisme avec fracas osseux, écrasement des membres, engelures, coup de chaleur ou choc hyperthermique.

Les traumatismes crâniens s'accompagnent d'une CIVD dans 10 à 20 % des cas compte tenu de la richesse en FT du tissu cérébral.

L'embolie graisseuse peut ainsi être responsable d'une détresse respiratoire (syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA]) liée à l'obstruction des vaisseaux et à l'œdème interstitiel pulmonaire, associée à une nécrose hémorragique pulmonaire et à une coagulopathie de consommation avec défibrination [39].

En cas de brûlures étendues avec consommation locale accrue des facteurs de la coagulation, la CIVD peut être consécutive à la libération massive postlésionnelle de FT ou à la complication septique ou hémodynamique de cette atteinte. L'inflammation systémique importante contribue à l'hyperviscosité sanguine et au profil prothrombotique de ces patients [57].

La CIVD au cours des traumatismes graves pourrait avoir deux expressions morbides :

- 1) La contribution à un saignement microvasculaire diffus à la phase initiale :** Les hémorragies incontrôlées constituent une cause majeure de décès précoce chez les polytraumatisés. À un saignement « mécanique », chirurgicalement contrôlable peut s'associer un saignement « coagulopathique » dont la signification pronostique péjorative est connue. Ces saignements microvasculaires, s'inscrivant dans un environnement de transfusion massive, soulèvent le problème difficile de leur étiopathogénie et de leur prise en charge thérapeutique [58].

- 2) la contribution à des défaillances systémiques dans les jours suivants :** l'activation de la coagulation avec une fibrinolyse déficiente conduisant au dépôt de microthrombi dans les vaisseaux, à une réaction inflammatoire systémique et finalement à des défaillances viscérales[58].

c. CIVD et pathologies obstétricales :

La grossesse et l'accouchement sont des périodes associées à une modification du profil hémostatique dans le sens du développement d'un état d'hypercoagulabilité. 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, mole hydatiforme, embolie amniotique, avortement septique, toxémie

gravidique ou syndrome HELLP (« Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets ») [59].

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[54].

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[59]

d. CIVD et cancers :

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).

La source monocytaire de facteur tissulaire peut aussi être secondaire à la stimulation par les antigènes tumoraux ou les complexes immuns engendrés. Un facteur procoagulant du cancer (FPC).a été décrit, il s'agit d'une protéinase a 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 [24].

Les hémopathies malignes peuvent aussi se compliquer de CIVD. Il s'agit surtout des leucémies aiguës (LA) granuleuses, tout particulièrement celle de type promyélocytaire (LAM3), mais aussi monoblastique (LAM5) ou myélomonoblastique (LAM4). Divers facteurs sont responsables de la symptomatologie hémorragique sévère des LAM3 avec CIVD, hyperfibrinolyse, protéolyse non spécifique et thrombopénie. Ainsi, différentes

protéases a type de collagénase et d'hydrolase issues des granulations intracytoplasmique a l'occasion d'une lyse cellulaire tumorale sont capables de provoquer une fibrinogénolyse et une fibrinolyse exacerbée avec un déficit acquis en « *thrombin activable fibrinolysis inhibitor* » (TAFI) et en alpha 2 antiplasmine [60].

e. Insuffisance hépatocellulaire :

En cas d'atteinte hépatique sévère, les capacités de synthèse des facteurs de la coagulation-facteurs procoagulants et inhibiteurs physiologiques (AT, PC, PS) – et les capacités de clairance des produits activés sont déficientes. Le patient est alors plus susceptible à développer une CIVD en cas de circonstance favorisante telle qu'un sepsis ou la perfusion de concentrés de type PPSB par exemple.

En cas de cirrhose décompensée avec une nécrose tissulaire étendue libérant de grandes quantités de FT, il a été décrit d'authentiques CIVD [32]. 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 par le contact du fluide péritonéal riche en FT, en endotoxines et autres activateurs de la coagulation[61].

f. Particularité de la pédiatrie :

En pédiatrie, plus de la moitié des coagulopathies intravasculaires disséminées (CIVD) sont observées chez le nouveau-né (tableau VIII), les thromboses microvasculaires jouent un rôle important dans la défaillance d'organe secondaire à la CIVD et sa composante anti-fibrinolytique.

Les causes des CIVD de l'enfant sont identiques à celle de l'adulte, sauf chez le nouveau-né chez lequel les principales causes sont la prématurité, les détresses respiratoires, la toxémie gravidique, les infections et l'hypothermie. Les déficits congénitaux en protéine C et S représentent une étiologie particulière mais peu fréquente[62].

Tableau VIII : Affections responsables d'une CIVD chez le nouveau-né[62].

Grossesse et accouchement	Infection
Hématome rétro-placentaire	Bactérienne, virale
Éclampsie	Toxoplasmose, tuberculose, syphilis
Fœtus de jumeau décédé	Divers
Anoxie périnatale	Érythroblastose fœtale
Embolie amniotique	Hémangiome géant
Siège	Thrombose des veines rénales
Détresses respiratoires	Neuroblastome congénital
Détresse respiratoire idiopathique	Sclérème néonatal
Inhalation méconiale	Entérocolite nécrosante
Apnées	Purpura fulminans
Pneumonie	Hémorragie intracrânienne
Hémorragie pulmonaire massive	Lupus érythémateux
Détresse respiratoire sévère	Polyglobulie
	Photothérapie, cathéters, ECMO

Les étiologies des CIVD de l'enfant sont indiquées dans le tableau IX, les purpuras fulminans d'origine bactérienne (essentiellement méningococcique) et postinfectieux (essentiellement après varicelle) ont été bien étudiés. Plusieurs polymorphismes génétiques pouvant influencés la gravité des infections méningococciques ont été rapportés.

Leur détection, au lit du patient, pourrait à l'avenir aider à définir la stratégie thérapeutique. Le purpura fulminans postinfectieux est observé quelques jours après une varicelle ou une infection à streptocoque, lesquelles sont souvent associées. Il est dû à un déficit acquis en protéine S, lié à des taux élevés d'IgG anti-protéine S, qui persiste quelques mois[63].

Tableau IX : Étiologies des CIVD chez l'enfant [41].

Septicémie	Traumatisme
Gram négatif, gram positif, virus, champignon	Brûlure
Affection maligne	Crush syndrome
Leucémie aiguë promyélocytaire	Traumatisme craniocérébral
Leucémie aiguë myélomonocytaire	Chirurgie intracrânienne
Tumeur solide	Hypoxie
Hémolyse intravasculaire	Choc
Réaction transfusionnelle	Arrêt cardiaque
Hémoglobinurie nocturne paroxystique	Cardiopathie congénitale cyanogène
Drépanocytose	Insuffisance hépatique aiguë
Malformation vasculaire	Collagénose, vascularite allergique
Hémangiome géant	Périartérite noueuse
Envenimation	Lupus
Purpura fulminans	Purpura rhumatoïde
Déficit congénital ou acquis en PC et PS	Divers
	Torsion de kyste ovarien

g. 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. Des hémangiomes du foie ou de la rate, des hémangiosarcomes ou des anévrismes des gros vaisseaux ont été décrits avec des CIVD plus ou moins compensées. Quatre critères établissent le lien étiologique entre la CIVD et l'existence d'un anévrisme :

- présence d'un saignement chronique ;
- mise en évidence d'une coagulopathie de consommation ;
- réversibilité des troubles biologiques après la cure chirurgicale ;
- maintien à la normale des paramètres de la coagulation plus de 3 mois après l'intervention[64].

h. Envenimations :

Certains venins de serpents contiennent des activateurs puissants de la coagulation et/ou de la fibrinolyse. Certaines substances thrombine-*like* issues du venin sont utilisées en pratique clinicobiologique telles que des activateurs de la fibrinofomation (Reptilase[®]) ou de la prothrombine (Ecarine[®]) [65]

i. Hémolyse intravasculaire aigues ou intoxication :

Le mécanisme principal serait lié à l'activation de la coagulation par les phospholipides anioniques du feuillet interne des globules rouges et à l'activation plaquettaire par l'ADP intra-érythrocytaire libéré lors de l'hémolyse [24].

III-5-5 Diagnostic différentiel :

a. Fibrinogénolyse primitive :

La fibrinolyse aigue primitive est une situation très rare, s'observant au cours de certaines interventions sur la prostate, l'utérus, la veine porte (anastomoses porto-caves), dans certains cancers, et se traduisant par des hémorragies diffuses.

Elle est due à la libération massive de t-PA qui aboutit à un excès de plasmine circulante, laquelle dégrade le fibrinogène avant qu'il soit transformé en fibrine[42], elles justifient l'utilisation des antifibrinolytiques. Elles se différencient des CIVD par (tableau X) :

- un temps de lyse des euglobulines très raccourci (< 30 min) ;
- une thrombopénie absente ou modérée ;
- l'absence de complexes solubles ;
- un taux normal d'AT ;
- l'absence de D-Di et un taux en revanche élevé des PDF totaux.

Dans les cancers (tumeurs solides), il existe une dépression fréquente du système fibrinolytique due à une élévation du PAI1. En revanche, une hyperfibrinolyse est souvent observée dans la leucémie promyélocytaire [2].

b. Insuffisance hépatique sévère :

Il y a une baisse des facteurs de la coagulation. Mais le taux de D-Di est normal ou peu augmenté. Les complexes solubles sont absents. Cependant, une atteinte hépatique sévère peut induire une CIVD vraie [2].

Tableau X : diagnostic différentiel de la coagulation intravasculaire disséminée [24].

	Fibrinolyse primitive	CIVD ± fibrinolyse réactionnelle
Physiopathologie	Libération importante d'activateurs du plasminogène → plasmine	Activation de la coagulation → thrombine
Plaquettes	N	↓↓
TCA	↑	↑
TQ	↑	↑
TF	↑	↑
FV, FVIII	↓	↓
PD Fibrinogène	↑↑↑	± ↑
D-dimères	Absence	↑↑↑
Complexes solubles	Absence	Présents mais inconstants
Temps de lyse des euglobulines (Test de Von Kaulla)	↓↓↓ (< 3 heures)	Normal ou peu ↓

III-5-6 Nouvelles techniques optiques d'étude de la CIVD :

La microscopie intravitale et la microscopie confocale ont permis ces dernières années d'améliorer nettement nos connaissances sur les mécanismes de l'inflammation, de la thrombose et de l'hémostase en identifiant de mieux en mieux les étapes et les acteurs cellulaires de ces phénomènes complexes [66].

Certains lasers peuvent induire des lésions endothéliales microvasculaires ciblées et entraîner des thromboses. L'utilisation de ce type de méthode offre des possibilités particulièrement prometteuses pour étudier dans des conditions de flux sanguin modifié les phénomènes d'inflammation et de thrombose rencontrés au cours de la CIVD [67]. L'utilisation combinée de modèles animaux de type souris « *knock-out* » pour telle ou telle enzyme et de divers outils moléculaires marqués par fluorescence, dans un contexte septique (injection de lipopolysaccharides bactériens ou d'endotoxines), donne des informations précieuses sur les processus de coopération multicellulaire et l'impact éventuel d'agents pharmacologiques testés par la suite [68].

Ainsi, une meilleure connaissance des modifications de réponse du microenvironnement systémique à un stimulus prothrombotique est fondamentale pour mieux comprendre la CIVD et son traitement. Il sera par exemple plus aisé de comprendre la contribution des microparticules, de certaines sélectines ou molécules adhésives, du facteur tissulaire issu de l'endothélium et/ou des cellules circulantes monocytaires et celle de l'activation plaquettaire. Cela devrait permettre d'évaluer de façon plus précise des cibles thérapeutiques nouvelles ou complémentaires pour optimiser la prise en charge de ce dramatique syndrome clinicobiologique [24].

III-6 Traitement de la CIVD :

La base fondamentale de la prise en charge thérapeutique d'une CIVD, dont le pronostic est souvent réservé, dans ce contexte de morbi-mortalité importante, est un traitement étiologique précoce et efficace. Ainsi, en cas d'origine infectieuse, le traitement antibiotique approprié est en première ligne, en cas de complication obstétricale majeure, la chirurgie est le traitement clé indispensable, le traitement de ce syndrome complexe requiert à la fois des mesures de substitution pour la compensation des déficits multiples et des stratégies plus spécifiques en fonction de l'origine physio-pathogénique de la CIVD[69].

III-6-1 Traitements substitutifs :

Les thérapeutiques substitutives visant à restaurer le potentiel hémostatique de sécurité, et celles spécifiques dans le but d'intervenir sur la coagulation et la fibrinolyse. Le traitement n'a de sens et d'efficacité que s'il s'inscrit comme un traitement supplétif du traitement étiologique.

a. Transfusions plaquettaires :

Les concentrés plaquettaires (CP) sont de deux types : standard (CPS) issu de plusieurs donneurs et d'aphérèse (CPA) issu d'un seul donneur. Les CPA imitent à la fois le risque d'allo-immunisation et le risque infectieux. Le rendement transfusionnel au cours de la CIVD est généralement faible et l'efficacité limitée au mieux à quelques heures.

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)[70].

b. Plasma frais congelé (PFC) :

Le PFC est le seul produit apportant du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase du facteur Von 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[71].

c. Fibrinogène :

Il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD[71]. 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[72]. Comme il s'agit d'une situation de consommation, le rendement habituel est diminué.

d. Complexe prothrombique ou PPSB :

Le PPSB, potentiellement thrombogène, est contre indiqué dans la CIVD. Il est contre-indiqué de principe lors d'utilisation de facteur VII activé recombinant (rFVIIa : Novoseven®)[73].

III-6-2 Traitements spécifiques :

a. Traitement anticoagulant : Héparine

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 (HBPM) (5000 à 10000 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[74].

b. Inhibiteurs de la coagulation :

1 La protéine C et protéine C activée :

La protéine C (PC) circulante, sans effet biologique, est convertie en PC activée (PCa) en présence du complexe thrombine-thrombomoduline à la surface endothéliale. La PCa, en inactivant les facteurs Va et VIIIa limite la formation de thrombine. L'administration de concentrés de PC n'a été rapportée que dans le traitement du *purpura fulminans* sans qu'il existe d'étude randomisée validant son intérêt[70].

Un recombinant activé de la PC (rPCa, drotrécogine alfa, Xigris®) 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[75].

2 Antithrombine III ou AT III (Acrotine®)

L'AT III est un médicament dérivé du sang. C'est l'inhibiteur physiologique principal de la thrombine. Deux études randomisées montrent que l'AT III améliore la CIVD au cours du sepsis, mais la puissance insuffisante de ces études ne permet pas de conclure à un effet sur les défaillances d'organes et la mortalité[70].

3 Inhibiteur du FT :

L'inhibition de la voie du facteur tissulaire (TFPI) est logiquement susceptible de limiter le processus d'initiation de la CIVD en inhibant le FT, déclencheur de la cascade de la coagulation. Un recombinant humain du TFPI (tifacogin) a été utilisé dans le cadre d'une étude de phase III chez des patients ayant un sepsis sévère, sans faire toutefois la preuve de son efficacité[76].

c. Inhibiteurs de la fibrinolyse :

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 ni prouvée ni recommandée. Pourtant dans les situations de réaction fibrinolytique intense responsable d'un syndrome hémorragique incontrôlé l'aprotinine (Trasylol®) peut être discutée[70].

d. Facteur VII recombinant (Novoseven®)

Le facteur VII recombinant (rFVIIa) issu du génie génétique est identique au facteur VII activé, dérivé du plasma. Classiquement, le mode d'action retenu est une génération locale de thrombine en favorisant la formation du complexe FVIIa-facteur tissulaire (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 supra physiologique il n'est pas considéré comme un traitement substitutif mais comme un traitement spécifique[77].

III-6-3 Stratégie thérapeutique :

La stratégie dépend du stade de la CIVD (biologique, clinique, compliquée), de la prédominance du syndrome hémorragique ou thrombotique, de l'étiologie de la CIVD et de la nécessité d'un acte invasif. La stratégie de prise en charge thérapeutique est schématisée sur la (figure 17)

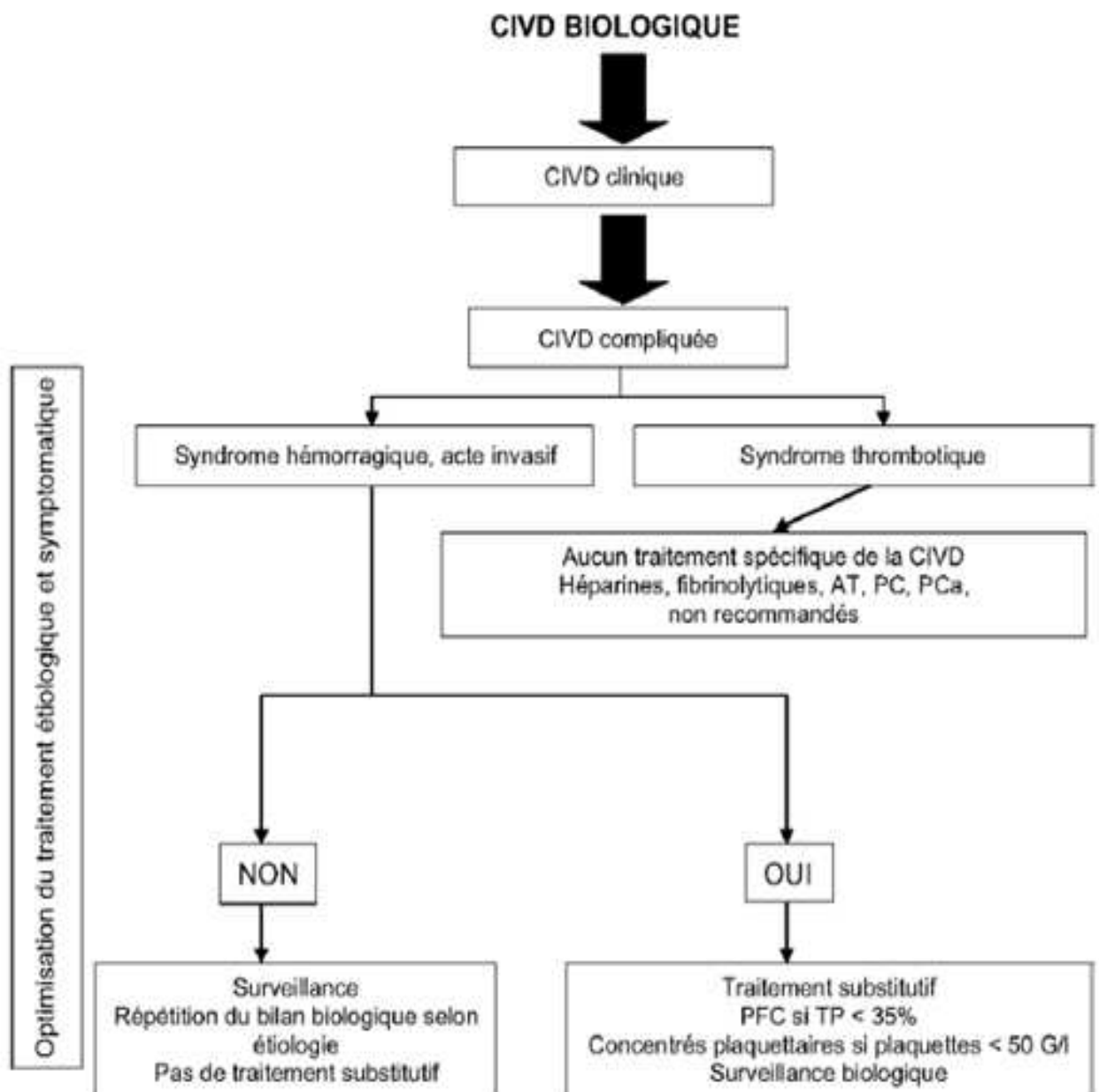


Figure 17 : Stratégie devant un syndrome d'activation systémique de la coagulation[70].

a. CIVD compliquée d'une hémorragie grave ou nécessité d'un acte invasif :

-L'objectif thérapeutique est de limiter le saignement. Les moyens sont la transfusion de concentrés plaquettaires et de PFC jusqu'à arrêt du saignement.

-En cas de procédure invasive ces produits doivent être transfusés immédiatement avant sa réalisation, en revanche

-le PPSB est contre indiqué et l'administration de fibrinogène n'est pas recommandée.

-La stratégie thérapeutique immédiate repose sur la seule clinique dans le *purpura fulminans* ou les CIVD obstétricales[70].

b. CIVD au cours du sepsis :

-L'héparine n'est pas recommandée.

-L'AT III ne peut être recommandée bien qu'elle permette d'améliorer les paramètres cliniques et biologiques de la CIVD.

-Aucune étude n'a été conçue pour évaluer l'efficacité de la PC ou de la PCa au cours de la CIVD. Leur utilisation n'est pas recommandée ainsi que celle des fibrinolytiques[70].

c. CIVD au cours des pathologies obstétricales :

Le traitement étiologique doit être mis en œuvre le plus rapidement possible, permettant seul de contrôler la CIVD (extraction fœtale, embolisation ou chirurgie si hémorragie) dans la majorité des cas. Exception faite de l'embolie amniotique, la caractéristique majeure de la plupart des CIVD obstétricales est leur régression spontanée quand la grossesse est terminée et l'évacuation du contenu utérin correctement et rapidement conduite.

Dans les hémorragies de la délivrance, le traitement est principalement le contrôle mécanique de l'hémorragie. L'adjonction d'un traitement spécifique de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse n'a pas fait la preuve de son efficacité autre que celle d'une correction plus rapide des anomalies biologiques. L'utilisation de l'héparine et de l'AT III n'a pas fait la preuve de son efficacité. L'utilisation de l'aprotinine est fréquente en cas de défibrination.

Cependant, aucune étude n'a démontré son efficacité et son utilisation n'est pas recommandée.

Dans l'embolie amniotique, le bénéfice d'un traitement spécifique n'a pas été démontré. L'héparinothérapie est habituellement utilisée. Cependant, aucune étude n'a démontré son efficacité et son utilisation n'est pas recommandée.

L'AT III n'est pas recommandée dans les pathologies obstétricales[70].

d. CIVD au cours des défaillances hépatiques :

L'insuffisance hépatocellulaire complique le diagnostic de CIVD. Le diagnostic formel de CIVD dans cette situation n'est pas possible[70].

e. CIVD au cours des traumatismes graves :

Il n'existe pas actuellement de preuve qu'un traitement spécifique de la CIVD influence le pronostic des polytraumatismes, ou des traumatismes crâniens[70].

f. CIVD au cours des autres étiologies (hypothermie, hyperthermie maligne, néoplasies, malformations vasculaires, anévrisme aortique, envenimation) :

Le traitement est principalement celui de l'étiologie. Il n'existe pas actuellement de preuve qu'un traitement spécifique de la CIVD influence le pronostic[70].

g. Spécificité des CIVD en pédiatrie :

– Les critères diagnostiques de CIVD sont les mêmes chez l'enfant. Des critères spécifiques doivent être utilisés chez le nouveau-né et le prématuré.

– L'exceptionnel *purpura fulminans* néonatal par déficit congénital en Protéine C nécessite un traitement substitutif par ce facteur.

– Dans le *purpura fulminans* post-infectieux, aucun traitement spécifique n'est validé. L'héparinothérapie est souvent utilisée. Cependant, aucune étude n'a démontré son efficacité et son utilisation n'est pas recommandée[70].



Conclusion



IV Conclusion :

La CIVD est un syndrome acquis de nature systémique caractérisé par l'activation intravasculaire de la coagulation avec défaillance d'organe. Les éléments prépondérants responsables de cet état d'hypercoagulabilité sont la génération de thrombine par la libération massive du facteur tissulaire, la défaillance des systèmes inhibiteurs (antithrombine et protéine C) et l'inhibition de la fibrinolyse endogène (PAI-1).

Le diagnostic de CIVD a bénéficié ces dernières années d'un effort international de standardisation au travers de la création de scores combinant les paramètres cliniques de l'anamnèse et de simples tests biologiques. La pierre angulaire de la prise en charge de patients ayant une CIVD reste le traitement étiologique.

Toutefois, il n'existe pas à ce jour d'action thérapeutique ciblée reposant sur ce diagnostic en dehors des situations hémorragiques qui, en présence d'anomalies franches des tests de l'hémostase, appellent un traitement correctif.

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) semble prometteurs mais leur efficacité reste à prouver.



Résumés



RESUME

Titre : la coagulation intravasculaire disséminée : Actualités physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

Auteur : BOUKHLET Hamza

Mots clés : coagulopathie de consommation, thrombine, Protéine C, antithrombine, thrombose, hémorragie.

Le syndrome de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est caractérisé par une activation intravasculaire de la fibrino-formation, aboutissant à la constitution de thrombi disséminés dans la microcirculation. L'apparition de signes cliniques dépend du décours de la CIVD, c'est-à-dire du degré d'activation de la coagulation et du degré d'inhibition de la riposte fibrinolytique. Ce syndrome est fréquent dans les états infectieux graves, traumatismes, drames obstétricaux et cancers. L'objectif de notre travail est de rapporter les actualités physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la CIVD.

La formation de thrombi est majorée par la consommation de protéine C, d'antithrombine et d'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire(TFPI), ainsi que par l'altération des mécanismes d'activation de ces anticoagulants physiologiques au niveau de l'endothélium. D'autres parts, la consommation des plaquettes, des facteurs de coagulation et du fibrinogène entraîne leur déplétion, causant une diathèse hémorragique.

Vus de façon générale, les indices cliniques et biologiques d'une CIVD peuvent être résumés dans la coexistence de manifestations systémiques d'ischémie et de saignements, la diminution précoce de l'antithrombine III, la diminution du nombre de plaquettes et du fibrinogène est d'une augmentation des produits de dégradations du fibrinogène, notamment des D-Dimères.

Les critères biologiques sont à l'évidence peu spécifique d'où l'utilisation d'un score biologique pour le diagnostic de CIVD, à partir des tests courants d'hémostase. De plus, selon l'intensité du stimulus pathogène, le décours de la CIVD est aigu, subaigu ou chronique. C'est pourquoi, leur évolution doit être confrontée à celle des paramètres cliniques.

Le traitement de toute CIVD est d'abord causal. Les indications des héparines à faibles doses ainsi que d'apports en plaquettes et en facteurs plasmatiques (plasma frais, antithrombine III, protéine C, TFPI...) sont en cours d'évaluation.

ABSTRACT

Title: Disseminated intravascular coagulopathy topicality in physiopathological, diagnostic and therapeutic

Author: BOUKHLET Hamza

Key words: consuming coagulopathy, thrombin, Protein C, antithrombin, thrombosis, bleeding.

Disease entities such as sepsis, shock, obstetric complications, and neoplasms share the process of disseminated intravascular coagulopathy (DIC) as a secondary complication. Regardless of the initiating event, DIC results from the activation of the virtually unregulated coagulation cascade, characterized by the generation of thrombin with fibrin de position within the micro- and macrovascular systems (i.e., multiplethrombi), and combined with a hemorrhagic diathesis. The objective of our work is to report the topicality in physiopathological, diagnostic and therapeutic of DIC.

The counteraction by the fibrinolytic cascade is variable and characterized by the conversion of plasminogen to plasmin, the latter functioning as a potent proteolytic enzyme, capable of degrading fibrinogen, fibrin, and several clotting factors. In addition, antithrombin (AT), proteins C and S, antiplasmin, and plasminogen activator inhibitor1, play a functional role in curtailing the activation of the coagulation and fibrinolytic mechanisms, but they too may affected by the DIC process.

The laboratory findings of DIC are as variable as the under clinical presentation and usually include elevation of D-dimer (a product of lysed fibrin), fibrinogen degradation products (FDP), as well as prolongation of prothrombin time (PT) and thrombin time, accompanied by thrombocytopenia and hyperfibrinogenemia.

Because some assays are not specific for the diagnosis of DIC, we propose the use of a new, simple, and cost effective panel: D-dimer, FDP, and AT. Elevations in FDP and D-dimer are sensitive for the diagnosis of DIC and a marked drop in establishes a poor prognosis.

Aside from the treatment of the underlying triggering event, a consensus with regard to the most effective manage of DIC has not been established. We summarizethe rationale for the use of conventional therapeutic modal such as fresh frozen plasma, platelet and clotting factor concentrates, as well as the use of new alternatives (AT, FFP, TFPI, and PC...).

ملخص

العنوان: التخثر المنتشر داخل الأوعية: المستجدات في الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص والعلاج.

الكاتب: بوخليب حمزة

الكلمات الأساسية: اعتلال التجلط مستهلك، الثرومبين، بروتين س، مضاد الثرومبين، تجلط الدم، نزف

تتميز متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية بتنشيط داخل الأوعية الدموية ينتج عنه تكون الفيبرين وهو الشيء الذي يؤدي إلى تخثر الدم في معظم الجسم يرجع ظهور الأعراض السريرية في الأساس إلى خلل في الأنظمة التي تحافظ على التوازن بين تفعيل التخثر وكبحه. التخثر المنتشر يرتبط مع عدد من الأمراض السريرية كحالة الإصابة بالعدوى، في حالات الصدمات، مضاعفات الولادة والأمراض السرطانية. الهدف من عملنا هو تقديم المستجدات في الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص والعلاجات المرتبطة بهذه المتلازمة.

ينتج الإفراط في إنتاج حبر التجلط عن الاستهلاك المفرط لكابحات التجلط وكذا العوامل المحفزة لهذه الأخيرة ومن جهة أخرى ينتج بسبب نقص أو مشاكل بالصفائح الدموية وعوامل التجلط والفيبرينوجين نزف داخل وعائي لدى المصابين. يمكن بصفة عامة تلخيص الدلائل السريرية والبيولوجية المتعلقة بالتخثر المنتشر داخل الأوعية في تزامن ظهور أعراض النزيف مع أعراض التجلط الدموي. في نقص نسبة مضاد الثرومبين III. في نقص حاد في عدد الصفائح الدموية ومنتج الفيبرين (فيبرينوجين) وفي ارتفاع لنواتج تفكك الفيبرينوجين خاصة ثنائي الوحدات (D-Dimères).

تبقى الفحوصات البيولوجية عاجزة عن التشخيص الدقيق للمرض فقد يكون حادا او مزمن فطبيعته تتغير حسب طبيعة المرض، لهذا السبب التحديد تم اعتماد مخطط لتشخيص هذه المتلازمة، فالتخثر المنتشر ليس مرضا بحد ذاته وإنما مجرد تعقد ناتج عن تطور حالات مرضية أخرى.

في أغلب الأحيان العلاج الأنسب هو علاج المرض الذي تسبب في ظهور التخثر المنتشر وللاشارة يبقى استعمال الهيبارين ذات الوزن الجزيئي الخفيف ومصل الصفائح الدموية والعوامل البلازمية (TFPI·PC، anti-III·PFC) الحل الأنجع، في انتظار انتهاء الأبحاث العلمية في هذا الشأن.



Bibliographie



1. *Hématologie et transfusion*. Abrégés, ed. J. Bernard. 2001, Paris: Masson. 1 vol. (XII-388 p.).
2. Samama, M.M. and F. Mauriat. *Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements ; comité de coordination Hôtel-Dieu, MM. Samama ... [et al.] ; coordinatrice de l'édition, Françoise Mauriat*. 2009.
3. de Revel, T. and K. Doghmi, *Physiologie de l'hémostase*. EMC - Dentisterie, 2004. **1**(1): p. 71-81.
4. Mele, C., *Traitement des CIVD compensées du chien : comparaison des modifications biologiques entraînées par l'emploi d'héparine ou d'un placebo*, in *Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT*. 2001, Université Paul Sabatier - Toulouse III. p. 78.
5. Furie, B. and B.C. Furie, *Thrombus formation in a living mouse*. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006. **35**(1-2): p. 1-4.
6. Hoffman, R. *Hematology basic principles and practice*. 2013.
7. Hoffbrand, A.V., P.A.H. Moss, and J.E. Pettit, *Essential haematology*. 2011, Malden, Mass.: Wiley-Blackwell.
8. Medcalf, R.L., *Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system*. *J Thromb Haemost*, 2007. **5 Suppl 1**: p. 132-42.
9. Mehta, A.B. and A.V. Hoffbrand, *Hématologie*. 2003, Paris: De Boeck.
10. Nougier, C. and A. Marijon, *Caractéristiques immuno-analytiques des D-dimères*. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2012. **27**(2): p. 83-88.
11. Fourier, F., *Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation*. *Réanimation*, 2002. **11**(5): p. 341-348.
12. Entretiens de rééducation et de réadaptation, f., et al., *Coagulation, thrombose et médecine physique*. 2005, Issy-les-Moulineaux: Masson.
13. Longo, D.L. and T.R. Harrison, *Harrison's hematology and oncology*. 2013.
14. Bollaert, P.E., et al., *Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes)*. *Réanimation*, 2002. **11**(8): p. 567-574.
15. Levi, M. and H. ten Cate *Disseminated Intravascular Coagulation*. *New England Journal of Medicine*, 1999. **341**(8): p. 586-592.

16. Toh, C.H. and M. Dennis, *Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope*. BMJ, 2003. **327**(7421): p. 974-7.
17. Oshiro, A., et al., *Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation*. Crit Care, 2014. **18**(2): p. R61.
18. Gando, S., et al., *Cytokines, soluble thrombomodulin and disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome*. Thrombosis Research, 1995. **80**(6): p. 519-526.
19. Mjahed, K., et al., [*Critical analysis of hemostasis disorders in the course of eclampsia. Report of 106 cases*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1998. **27**(6): p. 607-10.
20. Colman, R.W. and R.N. Rubin, *Disseminated intravascular coagulation due to malignancy*. Seminars in Oncology. **17**(2): p. 172-186.
21. Falanga, A., et al., *Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells*. Blood, 1998. **92**(1): p. 143-51.
22. Levi, M., E. de Jonge, and J. Meijers, *The diagnosis of disseminated intravascular coagulation*. Blood Reviews, 2002. **16**(4): p. 217-223.
23. Gabriel, E.A. and T.A. Salerno, *Principles of pulmonary protection in heart surgery*. 2010, Heidelberg: Springer.
24. Elalamy, I., *Coagulation intravasculaire disséminée*. EMC Hématologie, 2006. **1**(1): p. 1-11.
25. Giesen, P.L., et al., *Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999. **96**(5): p. 2311-2315.
26. Levi, M., H. ten Cate, and T. van der Poll, *Endothelium: interface between coagulation and inflammation*. Critical care medicine, 2002. **30**(5): p. S220-S224.
27. Satta, N., et al., *Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide*. The Journal of Immunology, 1994. **153**(7): p. 3245-3255.
28. Esmon, C.T., *Role of coagulation inhibitors in inflammation*. Thrombosis and haemostasis, 2001. **86**(1): p. 51-6.

29. Shimura, M., et al., *Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation*. American journal of hematology, 1997. **55**(4): p. 169-174.
30. Nicolas, L. and B. Delphine, *DIEHL Jean-Luc*. Coagulation intravasculaire disséminée en réanimation: physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique Hématologie (Montrouge) A, 2007. **13**(6): p. 409-420.
31. Toh, C.-H. and C. Downey, *Back to the future: testing in disseminated intravascular coagulation*. Blood coagulation & fibrinolysis, 2005. **16**(8): p. 535-542.
32. Braat, E.A., et al., *Inactivation of single-chain urokinase-type plasminogen activator by thrombin in human subjects*. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1999. **134**(2): p. 161-167.
33. Oikonomopoulou, K., et al. *Interactions between coagulation and complement—their role in inflammation*. in *Seminars in immunopathology*. 2012. Springer.
34. van der Poll, T., E. de Jonge, and M. Levi. *Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2001.
35. Jobin, F., *L'hémostase*. 1995: Presses Université Laval.
36. Dhainaut, J. and J. Charpentier, *CIVD et défaillance d'organes: arguments expérimentaux et cliniques*. Réanimation, 2002. **11**(8): p. 599-607.
37. Bick, R.L., *Disseminated intravascular coagulation*. Hematology/Oncology Clinics, 2003. **17**(1): p. 149-176.
38. Levi, M., *Current understanding of disseminated intravascular coagulation*. British journal of haematology, 2004. **124**(5): p. 567-576.
39. Ozier, Y., *Caractéristiques évolutives des CIVD au cours de la grossesse, du sepsis, des traumatismes graves, et de l'insuffisance hépatique*. Réanimation, 2002. **11**(8): p. 618-628.
40. Bick, R.L. *Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1995.
41. Dempfle, C.-E., et al., *The fibrin assay comparison trial (FACT): correlation of soluble fibrin assays with D-dimer*. Thrombosis and haemostasis, 2001. **86**(5): p. 1204-1209.

42. Caquet, R. *250 examens de laboratoire prescription et interprétation*. 2010.
43. Bick, R.L. and W.F. Baker, *Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC)*. *Thrombosis research*, 1992. **65**(6): p. 785-790.
44. Beucher, G., T. Simonet, and M. Dreyfus, *Prise en charge du HELLP syndrome*. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2008. **36**(12): p. 1175-1190.
45. Gando, S., et al., *Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients*. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 2005. **11**(1): p. 71-76.
46. Kobayashi, N., et al., *Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan*. 1983.
47. Taylor Jr, F., et al., *Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation*. *Thromb Haemost*, 2001. **86**(5): p. 1327-1330.
48. Toh, C.H. and C. Downey, *Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation*. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 2005. **16**(1): p. 69-74.
49. Dhainaut, J.F., et al., *Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation I*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004. **2**(11): p. 1924-1933.
50. Kienast, J., et al., *Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006. **4**(1): p. 90-97.
51. Dhainaut, J.-F., et al., *Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure*. *Critical care medicine*, 2005. **33**(2): p. 341-348.
52. Voves, C., W.A. Wuillemin, and S. Zeerleder, *International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ*

- dysfunction and fatality in sepsis patients*. Blood coagulation & fibrinolysis, 2006. **17**(6): p. 445-451.
53. Toh, C.H., et al., *Biphasic transmittance waveform in the APTT coagulation assay is due to the formation of a Ca⁺⁺-dependent complex of C-reactive protein with very-low-density lipoprotein and is a novel marker of impending disseminated intravascular coagulation*. Blood, 2002. **100**(7): p. 2522-2529.
 54. Kramer, J., et al., *The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases*. Resuscitation, 2002. **11**(8): p. 575-583.
 55. Zeerleder, S., C.E. Hack, and W.A. Wuillemin, *Disseminated intravascular coagulation in sepsis*. CHEST Journal, 2005. **128**(4): p. 2864-2875.
 56. Mesters, R.M., et al., *Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients*. Blood, 1996. **88**(3): p. 881-886.
 57. Wada, H., *Disseminated intravascular coagulation*. Clinica chimica acta, 2004. **344**(1): p. 13-21.
 58. Gando, S. *Disseminated intravascular coagulation in trauma patients*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2001.
 59. Clark, S.L., et al., *Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry*. American journal of obstetrics and gynecology, 1995. **172**(4): p. 1158-1169.
 60. Meijers, J., et al., *Reduced activity of TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia*. British journal of haematology, 2000. **108**(3): p. 518-523.
 61. Ragni, M.V., J.H. Lewis, and J.A. Spero, *Ascites-induced LeVeen shunt coagulopathy*. Annals of surgery, 1983. **198**(1): p. 91.
 62. Suzuki, S. and S. Morishita. *Hypercoagulability and DIC in high-risk infants*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997.
 63. Marwaha, R., S. Mitra, and N. Marwaha, *Disseminated intravascular coagulation: pathophysiology and principles of management*. Indian pediatrics, 1998. **35**: p. 243-252.
 64. Fernandez-Bustamante, A. and A. Jimeno, *Disseminated intravascular coagulopathy in aortic aneurysms*. European journal of internal medicine, 2005. **16**(8): p. 551-560.

65. Chippaux, J.-P., S. Amadi-Eddine, and P. Fagot, *Diagnostic et surveillance des hémorragies dues aux envenimations vipérines en savane africaine*. Bull Soc Pathol Exot, 1999. **92**(2): p. 109-113.
66. Kim, M.B. and I.H. Sarelius, *Role of shear forces and adhesion molecule distribution on P-selectin-mediated leukocyte rolling in postcapillary venules*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2004. **287**(6): p. H2705-H2711.
67. Norman, K., *Techniques: Intravital microscopy—a method for investigating disseminated intravascular coagulation?* Trends in pharmacological sciences, 2005. **26**(6): p. 327-332.
68. van Gestel, M.A., et al., *Real-time detection of activation patterns in individual platelets during thromboembolism in vivo: differences between thrombus growth and embolus formation*. Journal of vascular research, 2003. **39**(6): p. 534-543.
69. Fouassier, M., et al., *Traitement substitutif symptomatique des CIVD (à l'exclusion des antithrombine et protéine C)*. Réanimation, 2002. **11**(8): p. 629-637.
70. Blanloeil, Y. *Prise en charge thérapeutique de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Actualités*. in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2005. Elsevier Masson.
71. Sakhri, L., et al., *Coagulation intravasculaire disséminée et complications thromboemboliques dans le cancer bronchique non à petites cellules: À propos d'une observation*. Revue de Pneumologie Clinique, 2007. **63**(1): p. 48-54.
72. Fourier, F., *Coagulations intra-vasculaires disséminées*. Sang Thrombose Vaisseaux, 2003. **15**(6): p. 333-339.
73. Levi, M., M. Peters, and H.R. Büller, *Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review*. Critical care medicine, 2005. **33**(4): p. 883-890.
74. Reeves, J.H., et al., *A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration*. Critical care medicine, 1999. **27**(10): p. 2224-2228.
75. Levi, M., E. de Jonge, and T. van der Poll, *New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology*. Annals of medicine, 2004. **36**(1): p. 41-49.

76. Abraham, E., et al., *Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2003. **290**(2): p. 238-247.
77. Grounds, M., *Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review*. *Blood reviews*, 2003. **17**: p. S11-S21.

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 législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas 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
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسن بالله العظمى

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالحا لصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا 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 إلي 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 - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 35

سنة : 2016

التحضر المنتشر داخل الأوعية: المستجديات في الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص والعلاج

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد : بوخليفة حمزة

المزاداد يوم 8 ابريل 1989 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اعتلال التجلط مستهلك، الثرومبين، بروتين س، مضاد الثرومبين، تجلط الدم، نزف.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيدة : سعاد بنكيران

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيدة : منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد : عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الإحيائية