



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 245

L'apport de l'hémostase dans le diagnostic de la CIVD à propos de 10 cas et revue de la littérature

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/07/2018

PAR

Mr. Mohamed Adnane HRIOUA

Né le 10 Avril 1989 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Coagulation intravasculaire disséminée – Facteur tissulaire

Hémostase – Fibrinolyse

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

PRESIDENT

Professeur de Médecine Interne

M. M. CHAKOUR

RAPPORTEUR

Professeur d'Hématologie

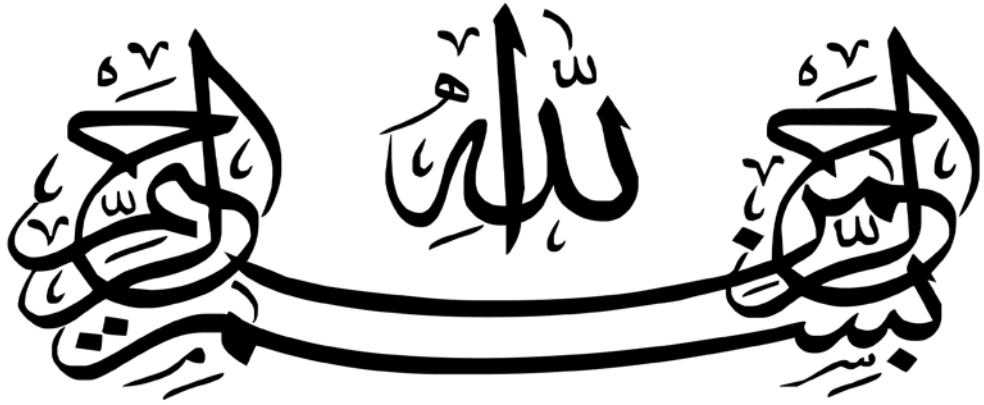
M. M. AIT AMEUR

Professeur agrégé d'Hématologie

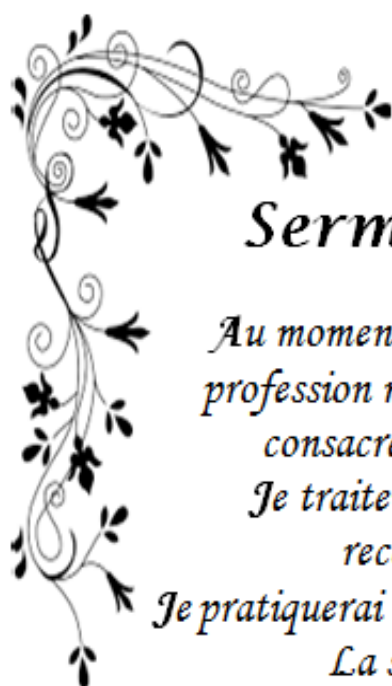
M. M. ZYANI

Professeur agrégé de Médecine Interne

} JUGES



"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





***LISTE DES
PROFESSEURS***



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato– orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie– réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie– obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie

ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie–obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo–phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato–orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo–phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo–phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie

BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018



DÉDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse à...

A mon très chère père : Noureddine Hrion

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignage de tout d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières.

Pourriez vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

A ma très chère mère : Malika Laaddouli

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère « AICHA »

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour pour toi. Tu es la sœur, la mère, l'amie et la confidente.

Tu étais toujours là pour me soutenir et pour m'éclairer la route. Tu étais toujours à mes côtés pour m'inonder de ton amour et affection. Je ne Pourrais te dire combien je t'aime

Qu'Allah te préserve, te guide vers la clairvoyance et la bonne foi et t'entoure de ses soins

A mon petit frère : Sabr Ayoub #RIOUA

L'affection et l'amour fraternel que tu me portes m'ont soutenu durant mon parcours.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour toi et que je suis parvenue à te rendre fier de ton frère.

Puisse dieu te préserver et te procurer bonheur et réussite, et t'aider à réaliser tes rêves.

A ma tante Laila #RIOUA, son mari Said AYQUEL et ses enfants : Issam, Nadia, Youness, Samia, Ilyass

A une famille au sein de laquelle je me suis toujours senti chez moi et qui m'ont toujours considéré comme un des leurs.

A une tante exceptionnelle. Je suis chanceux et heureux de t'avoir dans ma vie, je le dis toujours, je ne fais que suivre ton exemple. Je te remercie infiniment de m'avoir épaulé et soutenu durant toutes ces années.

Les expressions me trahissent, et ne peuvent exprimer mon attachement, mon amour et ma gratitude pour vous.

Qu'il me soit permis de vous exprimer à travers ce travail, mon respect et ma vive reconnaissance

A ma grande mère (Mima), mes oncles Jad et Youssef #RIOUA et leurs familles

Vous m'avez beaucoup soutenu et vous étiez toujours là pour moi malgré la distance qui nous sépare mais que vous avez toujours su réduire dès qu'une occasion s'offrait à vous. Merci pour votre aide précieuse et votre générosité.

Grand-mère Khadija tu étais toujours soucieuse de ma réussite et de mon bonheur dans cette vie. Je ne pourrais te remercier pour toutes tes prières.

Que Dieu te garde. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus respectueux.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous procurer bonheur et prospérité et que ce lien familial ne se brise jamais.

A mon oncle : Dr. Moubarak LAADOU LI

En témoignage de mon amour profond, je vous dédie cette thèse

*Aux familles : MAACHI, RHAZANI, LAAOUISSI, BOUANANI, GHORBAL,
LAADOU LI, TOUMI*

*Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie de voir aboutir vos et j'espère
ne jamais vous décevoir.*

*Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection et
respect*

Qu'Allah vous protège

A ma chère Salma

*Tu étais toujours présente lors de l'élaboration de ce travail, malgré le fait
que tu étais plongée dans tes préoccupations. Chaque fois que j'avais le
moral à zéro, tu as su me reconforter et m'encourager, je ne saurais te
remercier assez.*

*Je te souhaite tout le bonheur et la réussite dans ta vie, et que cette amitié
dure à tout jamais.*

*A mes amis et collègues de la FM PM (par ordre alphabétique) : Aboubakar,
Abdellah, Abdellatif, Adam, Amal, Amine, Ayman, Fadwa, Ghita,
Ghizlane, Karima, Layla, Mohamed, Mouncef, Nabil, Nidal, Noura,
Ranya, Sara, Taha, Yassine, Zinah, Zineb*

*Vous êtes pour moi des frères et sœurs. L'amour et la gentillesse dont vous
m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles durant mon
parcours à la FM PM.*

*Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de
réussir dans vos vies.*

A mes amis : Adil, Anasse

A tous les moments agréables passés ensemble, à toutes nos disputes. Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Vous êtes les meilleurs.

A tous les personnels du CHP SAFI : médecins, infirmiers, administrateurs, agents de service et spécialement à toute l'équipe des urgences

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude pour le joyau que vous m'avez offert.

A la mémoire de mes grand-pères : Abdessalam et Ahmed, ma grande mère Fatna et ma tante Khadija

Puissent vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous A tous ceux dont l'oubli de la plume est nul celui du cœur... couvre de Sa Sainte miséricorde

A tous ce dont l'oubli de la plume est nul celui du cœur...



REMERCIEMENTS



*A notre maître et présidente de thèse professeur Lamiaa ESSAADOUNI
Professeur d'enseignement supérieur de Médecine interne Au CHU
Mohammed VI de Marrakech*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Nous vous remercions pour le temps que vous y avez consacré malgré tous vos engagements.

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compétence et votre disponibilité chaque fois que vous êtes sollicité.

De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs souvenirs. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et sincère gratitude.

*A notre maître et rapporteur de thèse professeur Mohamed CHAKOUR
Professeur d'enseignement supérieur d'Hématologie à l'Hôpital Militaire
Avicenne de Marrakech*

J'ai été très touché Cher Maître par votre confiance en moi et par l'honneur que vous m'aviez fait en me confiant ce travail dont vous vous êtes grandement impliqué par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration, ainsi que le fait de m'avoir motivé à chaque fois ou j'en avais besoin.

Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui m'ont profondément ému, resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession. Veuillez accepter, cher professeur, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

*A notre maître et juge de thèse professeur AIT AMEUR Mustapha
Professeur agrégé d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

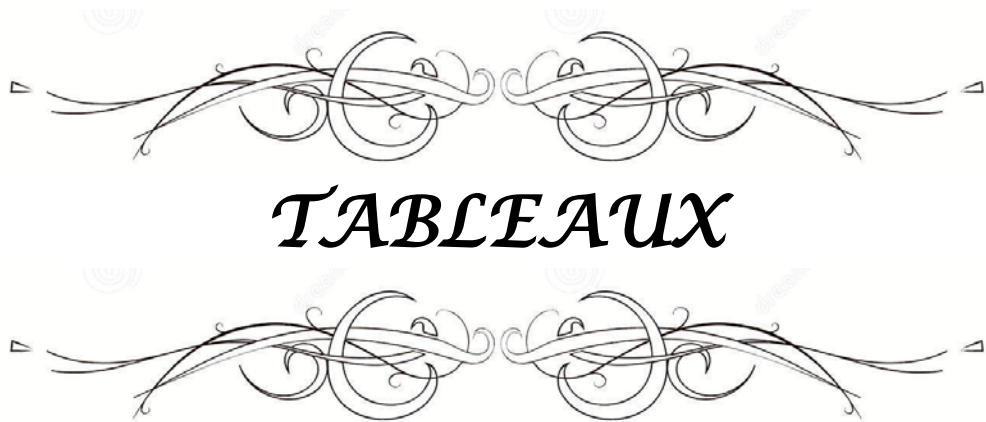
*Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté
aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je
tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.
Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et
mon profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse professeur Mohamed ZIYANI
Professeur agrégé de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Je vous remercie de votre modestie et votre simplicité, qui vous sont connues de
tous, et avec lesquelles vous aviez accepté de juger mon travail.
A vos côtés, mon passage d'externat en médecine interne, s'est déroulé dans les
plus agréables des ambiances. Vous avez su être le maître et l'ami, toujours à
l'écoute de l'étudiant. Je garderai de vous l'image d'un maître dévoué et
serviable. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et mes
remerciements les plus sincères.*

*A notre maître docteur Hicham YAHYAOUI
Médecin spécialiste en Biologie Médicale à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et de la profonde
estime que je porte à votre personne.
Votre aide et encadrement à la réalisation de ce travail était d'un grand
apport. Veuillez accepter, Docteur, l'expression de mes remerciements les plus
distingués.*



TABLEAUX



Liste des tableaux

Tableau I	: Répartition des patients selon leur motif d'hospitalisation
Tableau II	: Tableau récapitulatif des données clinico-épidémiologiques
Tableau III	: Tableau récapitulatif des données biologiques
Tableau IV	: Résultat du score de CIVD selon l'ISTH
Tableau V	: Effets pro inflammatoires de l'activation des phénomènes de coagulation et d'activation plaquettaire
Tableau VI	: Effets anti-inflammatoires des anticoagulants naturels endogènes
Tableau VII	: marqueurs biologiques de la CIVD
Tableau VIII	: Score diagnostique de la CIVD selon (JAAM)
Tableau IX	: Algorithme diagnostique pour la CIVD «décompensée » selon l'ISTH
Tableau X	: Score de CIVD non manifeste proposés par l'ISTH
Tableau XI	: Critères de consommation pour le diagnostic biologique de coagulation intravasculaire disséminée.
Tableau XII	: Tableau comparatif du Score diagnostique de la CIVD proposé par l'ISTH et JAAM
Tableau XIII	: Etiologies des CIVD
Tableau XIV	: Affections responsables d'une CIVD chez le nouveau-né
Tableau XV	: Étiologies des CIVD chez l'enfant
Tableau XVI	: Diagnostic différentiel de la coagulation intravasculaire disséminée
Tableau XVII	: Les diagnostics différentiels de la CIVD selon les résultats des tests biologiques
Tableau XVIII	: Indications des traitements substitutifs et spécifiques des principales étiologies des CIVD selon le consensus français
Tableau XIX	: Comparaison du sexe ratio selon les études
Tableau XX	: Comparaison de la moyenne d'âge selon les études
Tableau XXI	: Comparaison des étiologies selon les études
Tableau XXII	: Comparaison des antécédents selon les études

Tableau XXIII : Comparaison de la numération plaquettaire selon les études

Tableau XXIV : Comparaison de la médiane du TQ selon les études

Tableau XXV : Comparaison de la médiane de la fibrinogénémie selon les études

Tableau XXVI : Comparaison de la médiane des PDFs selon les études

Tableau XXVII : Comparaison de la médiane des D-dimères selon les études

Tableau XXVIII : Protocole standard pour les tests courants d'hémostase 2015

Tableau XXIX : Les facteurs de la coagulation

Tableau XXX : PM et concentrations des principaux inhibiteurs

GRAPHIQUES
&
FIGURES

Liste des graphiques

- Graphique 1** : La répartition des patients en fonction du sexe.
- Graphique 2** : La répartition des patients selon la tranche d'âge.
- Graphique 3** : La répartition des patients selon chaque étiologie
- Graphique 4** : La répartition des patients en fonction de leur symptomatologie clinique
- Graphique 5** : La répartition des patients selon la forme de la CIVD
- Graphique 6** : La numération plaquettaire chez nos 10 patients
- Graphique 7** : Le temps de Quick chez nos 10 patients
- Graphique 8** : Le Temps de Céphaline avec activateur chez nos 10 patients
- Graphique 9** : La fibrinogénémie chez nos 10 patients
- Graphique 10** : La recherche des complexes solubles chez 10 patients

Liste des figures

- Figure 1** : Concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC)
- Figure 2** : Coagulation intravasculaire disséminée approche physiopathologique
- Figure 3** : Schéma simplifié de physiopathologie de la CIVD
- Figure 4** : la symptomatologie hémorragique lors de la CIVD
- Figure 5** : conséquences cliniques et biologiques des microthrombus lors de la CIVD
- Figure 6** : Nécroses hémorragiques cutanées
- Figure 7** : Purpura fulminans
- Figure 8** : Syndrome hémorragique grave avec présence de microthromboses diffuses.
- Figure 9** : Biologie de l'hémostase et coagulation intravasculaire disséminée
- Figure 10** : le phénomène de « biphasic transmittance waveform »
- Figure 11** : Stratégie devant un syndrome d'activation systémique de la coagulation
- Figure 12** : schéma des trois étapes de l'hémostase
- Figure 13** : les étapes du temps plaquettaire
- Figure 14** : schéma simplifié de la coagulation in vitro
- Figure 15** : schéma simplifié de la coagulation in vivo
- Figure 16** : schéma des inhibiteurs principaux de la coagulation
- Figure 17** : schéma simplifié de la fibrinolyse
- Figure 18** : schéma de la biosynthèse des D-dimères
- Figure 19** : exploration in vitro de la coagulation

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

α2-AP : α2-antiplasmine

Anti-lia : antithrombine

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation

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 immunoassay sorbent assay*

EPCR : *Endothelial protein C receptor*

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

GEHT : Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose

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

JAAM : Japanese Association for acute Medicine

JMHW : Japanese Ministry of Health and Welfare

KHPM : kininogène de haut poids moléculaire

LAM : leucémie aigue myéloïdes

LATEX: méthode de dosage aux particules

de latex

LOD : Logistic Organ Dysfunction

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



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Patients	4
II. Méthodes	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
3. Collecte de données	4
4. L'interprétation des résultats	6
5. Analyse et saisie des données	6
III. Cadre d'étude	7
RÉSULTATS	8
I. Données épidémiologiques	9
1. Sexe	9
2. Age	9
3. Service de provenance	10
II. Données cliniques	10
1. Motifs d'hospitalisation	10
2. Antécédents des patients	11
3. Symptomatologie et formes cliniques	11
III. Données biologiques	13
1. Les plaquettes	13
2. Les temps globaux de la coagulation : TQ et TCA	13
3. La fibrinogénémie	14
4. Les PDF	15
5. Les D-Dimères	15
6. Les Complexes solubles CS	15
IV. Résultats des patients confrontés aux scores :	16
DISCUSSION	17
I. Rappel de la CIVD	18
1. Définition	18
2. Historique	19
3. Epidémiologie	20
4. Physiopathologie	21
5. Les manifestations cliniques:	27
6. Les manifestations biologiques	32
7. Score de la CIVD :	36
8. ETIOLOGIES :	43
9. Diagnostic différentiel :	51
10. Traitement	53
II. Discussion des résultats	57

1. Données épidémiologies.....	57
2. Données cliniques.....	60
3. Données biologiques.....	64
4. discussion des scores :.....	71
 RECOMMANDATIONS.....	 74
 CONCLUSION.....	 76
 ANNEXES.....	 78
 RÉSUMÉS.....	 99
 BIBLIOGRAPHIE.....	 103

INTRODUCTION

La coagulation intravasculaire disséminée CIVD est un syndrome clinique et biologique acquis de pronostic sévère et mortel (DIC : Death Is Coming), secondaire à 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. Leurs physiopathologies restent très complexes et les maladies qui les provoquent sont diverses et très fréquentes dans les unités de soins intensifs.

Quelles que soient leurs étiologies, les CIVD sont associées à une grande variété de manifestations, depuis de modestes altérations de la coagulation uniquement biologiques jusqu'aux des états très sévères où les complications hémorragiques peuvent être au premier plan, alors que les microthrombi contribuent à la constitution des défaillances multiviscérales.

Les signes biologiques associent typiquement un polydéficit en facteurs de la coagulation et en inhibiteurs physiologiques, une thrombopénie avec une élévation du taux des D-dimères et de produits de dégradation du fibrinogène. Toutefois, ces tests ne sont pas spécifiques de la CIVD et manquent de sensibilité.

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

La pierre angulaire de la prise en charge des patients ayant une CIVD, dont le pronostic est souvent réservé reste le traitement étiologique précoce et efficace.

Les moyens thérapeutiques de ce syndrome requièrent à la fois des mesures de substitutions et des stratégies plus spécifiques en fonction de l'origine physiopathologique de la CIVD.

Nous rapporterons dans ce travail 10 cas de coagulation intravasculaire disséminée à travers une étude rétrospective descriptive étalée sur une période d'un an allant du mois de Mai 2015 au mois d'Avril 2016 dont le diagnostic biologique a été réalisé au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

Ce travail a pour objectif d'établir une mise au point sur la coagulation intravasculaire disséminée à travers ces cas, d'attirer l'attention sur les moyens de diagnostic biologique et d'une large revue de la littérature.

PATIENTS
&
MÉTHODES

I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une période d'un an, allant du mois de Mai 2015 au mois d'Avril 2016, à propos de 10 cas de coagulation intravasculaire disséminée, colligés au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

II. Méthodes

1. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients qui présentaient un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée suspecté sur la présence d'un tableau clinico biologique suggestif.

Le diagnostic a été retenu selon le score proposé par l'International society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)

2. Critères d'exclusion

On a exclus de notre étude tous les patients n'ayant pas un tableau clinico biologique compatible avec la CIVD.

3. Collecte de données

Les données de cette étude rétrospective ont été collectées pour chaque patient par exploitation de son dossier médical.

Pour chaque patient une fiche de recueil de données a été remplie (annexe 1 : fiche d'exploitation).

Les données cliniques de l'exploitation des dossiers sont : l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, le motif d'hospitalisation, la symptomatologie et la forme clinique.

Le bilan d'hémostase des 10 patients a été réalisé au sein du même service, le premier jour de leur admission en respectant les recommandations GEHT sur la phase pré-analytique. (Voir annexe 2)

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

- ➔ **La numération plaquettaire** : qui a été effectuée à partir d'un prélèvement de sang total sur EDTA (Vacutainer®, Becton Dickinson) sur l'automate de numération sanguine Xi 1800i® (Sysmex, Kobe) par une technique d'impédancemétrie.
- ➔ **Détermination des paramètres de la coagulation** : Les prélèvements ont été effectués sur citrate de sodium 0.109M (3.2%) (Vacutainer®, Becton Dickinson) ; après centrifugation à 2500g pendant 15 min à 15 °C, les paramètres de routine (temps de Quick, temps de céphaline avec activateur, fibrinogénémie, titrage des PDFs et des D-dimères et la recherche des complexes solubles) :
 - Le temps de Quick a été déterminé sur l'automate de coagulation STA-R® (Stago, Asnières) par méthode chronométrique avec lecture magnétique en utilisant la Néoplastine CI PLUS® (DiagnosticaStago, Asnières) comme activateur selon les recommandations du fabricant.
 - Le temps de céphaline avec activateur a été réalisé par technique chronométrique avec lecture magnétique exploitant l'automate STA-R®(Stago, Asnières) en utilisant le réactif STA-PPT A® comme activateur selon les recommandations du fabricant.
 - La fibrinogénémie a été déterminée sur l'automate de coagulation STA-R® (Stago, Asnières) selon la méthode de chronométrique de Von Clauss en utilisant le réactif triniCLOTfibrinigen kit® (Trinity BioTech, Bray)
 - Le titrage des D-dimères a été réalisé par technique d'agglutination de particules de latex (Liatest® D-dimères) avec lecture immunoturbidimétrique automatisée sur l'automate STA-R® (Stago, Asnières)

- Le dosage des PDF a été réalisé par technique de dosage semi quantitative d'agglutination de particules de latex (PDF® Plasma). avec lecture immunoturbidimétrique automatisée sur l'automate STA-R® (Stago, Asnières)
- La recherche des complexes solubles dans le plasma a été effectuée par le test à l'éthanol, chez les patients présentant un taux de fibrinogène inférieur à 1 g/l, la recherche a été effectuée par la réaction d'hémagglutination (FS test®, DiagnosticaStago, Asnières).
- Le dosage des facteurs (sauf le fibrinogène) et des inhibiteurs de la coagulation ainsi que les monomères de fibrine n'ont pas été réalisés chez l'ensemble des patients.

4. L'interprétation des résultats

Les valeurs pathologiques ont été définies comme suit :

- Une numération plaquettaire inférieure à 150 G/l
- Un temps de Quick supérieur à 16 secondes avec un rapport TQ m/t supérieur à 1.2 ou un TP inférieur à 70%
- Un rapport TCA m/t supérieur à 1.2
- Une fibrinogénémie inférieure à 2 g/l
- Un titrage des D-dimères supérieur à 0.5 µg/ml
- Un titrage des PDF supérieur à 5 µg/ml
- Un score ISTH de CIVD décompensée supérieur ou égal à 5 points.

5. Analyse et saisie des données

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Microsoft Office Word 2007 et celle des graphiques sur le logiciel Microsoft Office Excel 2007.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives exprimées en moyennes et médianes.

III. Cadre d'étude

Les laboratoires d'hématologie se situent au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue :

- Une salle dans laquelle est installée deux automates de cytohématologie.
- Une salle d'hémostase équipée de deux automates et deux centrifugeuses.

Le personnel se composait d'un professeur d'enseignement supérieur, quatre professeurs assistants et une équipe de résidents en formation.

Quant aux techniciens, il en existait deux au niveau de la section hémostase, le premier s'occupait des tests de routine TP, TCA, fibrinogène et le deuxième s'occupait des tests spécialisés.

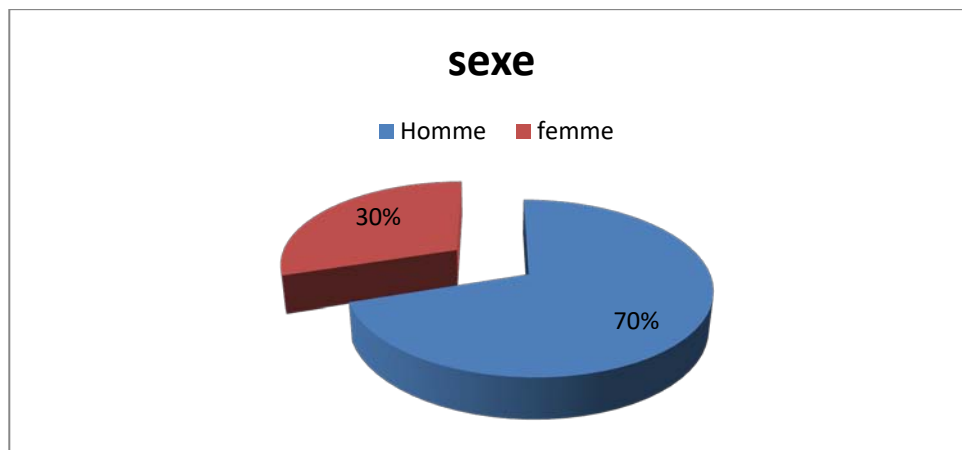
L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés. Avant la réalisation des tests demandés (série des patients), un contrôle de qualité interne normal et pathologique est obligatoire pour la validation technique afin d'assurer une bonne fiabilité des résultats.

RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Sexe

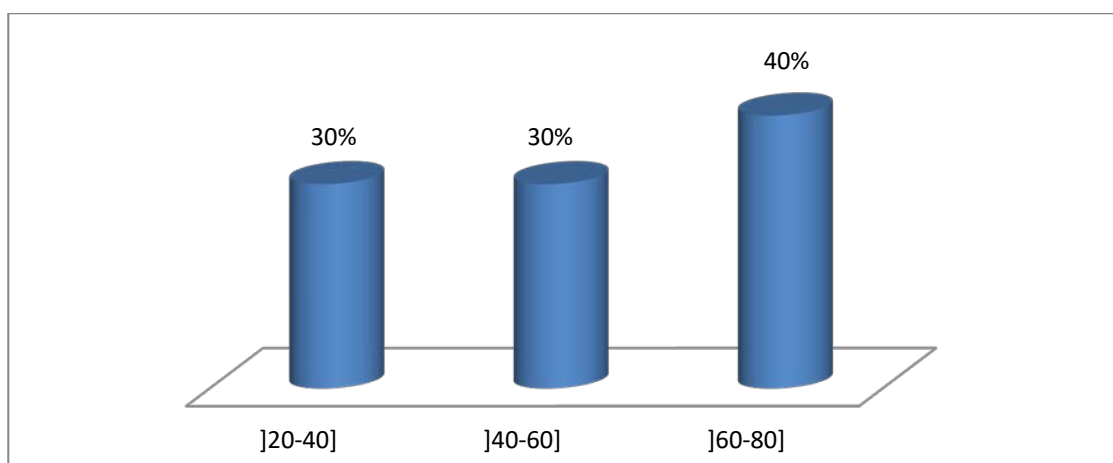
Notre série a comporté 7 hommes soit 70% et 3 femmes soit 30%, avec un sexe ratio de (H/F) de 2,3.



Graphique1 : La répartition des patients en fonction du sexe.

2. Age

L'âge moyen de nos patients était de 51 ans avec des extrêmes allant de 30 à 70 ans.



Graphique2 : La répartition des patients selon la tranche d'âge.

3. Service de provenance

Nos dix patients ont été admis au sein de divers services de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

La plupart de nos patients ont été admis dans les services de Réanimation médicale (3patients) et chirurgicale (5patients) ainsi que d'autres qui sont restés dans leurs services d'accueil notamment l'urologie(1 patient) et la dermatologie (1 patient).

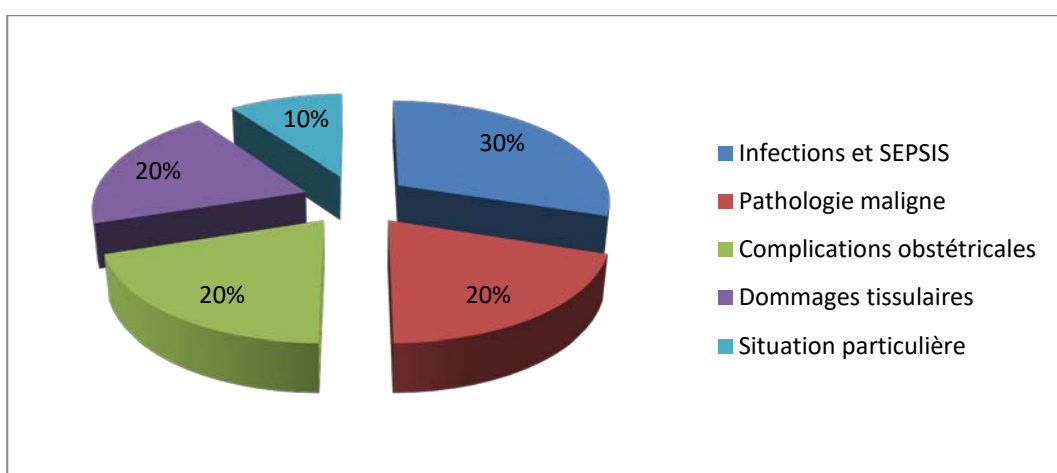
II. Données cliniques

1. Motifs d'hospitalisation

Les motifs d'hospitalisation sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau I : La répartition des patients selon leur motif d'hospitalisation.

Etiologie	Nombre de patients	Pourcentage
Infections et Sepsis	3	30%
Pathologie maligne	2	20%
Complications obstétricales	2	20%
Dommages tissulaires	2	20%
Situation particulière	1	10%



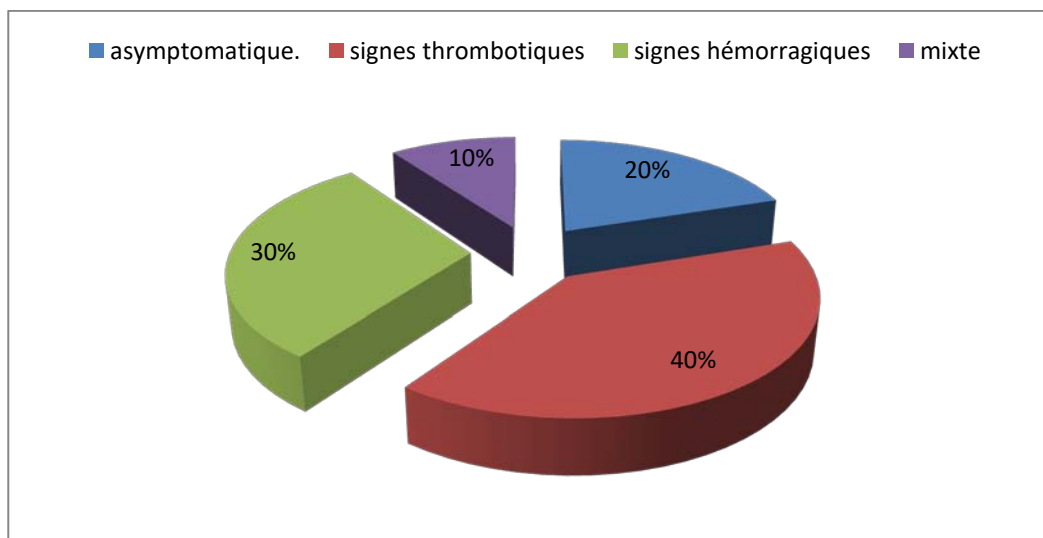
Graphique3 : La répartition des patients selon chaque étiologie.

2. Antécédents des patients

La notion d'antécédent personnel a été rapportée chez 4 patients faite essentiellement de : un Diabète de type 2 chez 4 patients soit dans 40 % des cas, une HTA chez un seul patient soit dans 10% des cas et une Dyslipidémie chez un seul patient soit dans 10% des cas

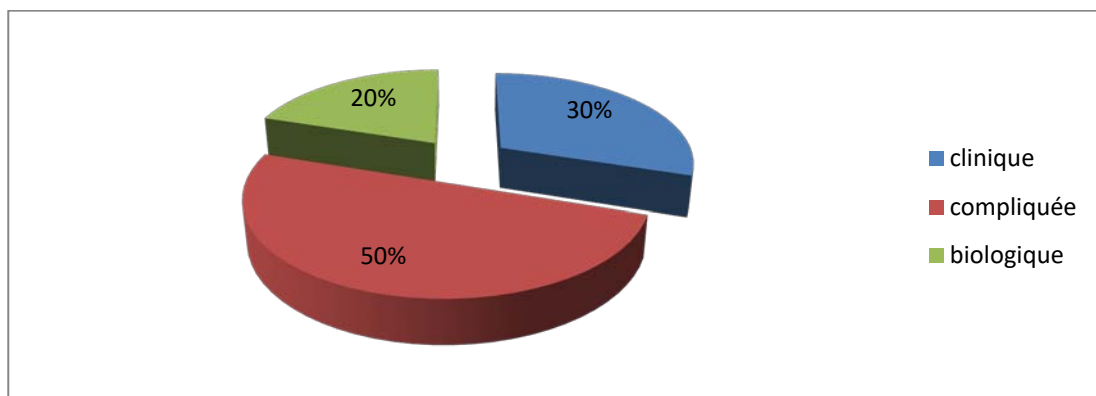
3. Symptomatologie et formes cliniques

On a exclu les signes cliniques pouvant être en rapport avec la pathologie sous-jacente, et non imputés à la CIVD. Les signes cliniques ont été observés chez 8 patients soit dans 80% des cas et répartis en des signes thrombotiques chez 4 patients soit 40% des cas, des signes hémorragiques chez 3 patients soit 30% des cas, avec la Coexistence des deux signes chez un seul patient 10% des cas.



Graphique4 : La répartition des patients en fonction de leur symptomatologie clinique

Dans notre série on a constaté trois formes de CIVD. Ainsi, cinq patients soit 50% des cas avaient une forme compliquée, trois patients soit 30% des cas avaient une CIVD clinique et chez seulement deux patients soit 20%, le diagnostic a été posé au laboratoire en se basant sur le bilan biologique uniquement.



Graphique5 : La répartition des patients selon la forme de la CIVD

Tableau II : Tableau récapitulatif des données clinico-épidémiologiques

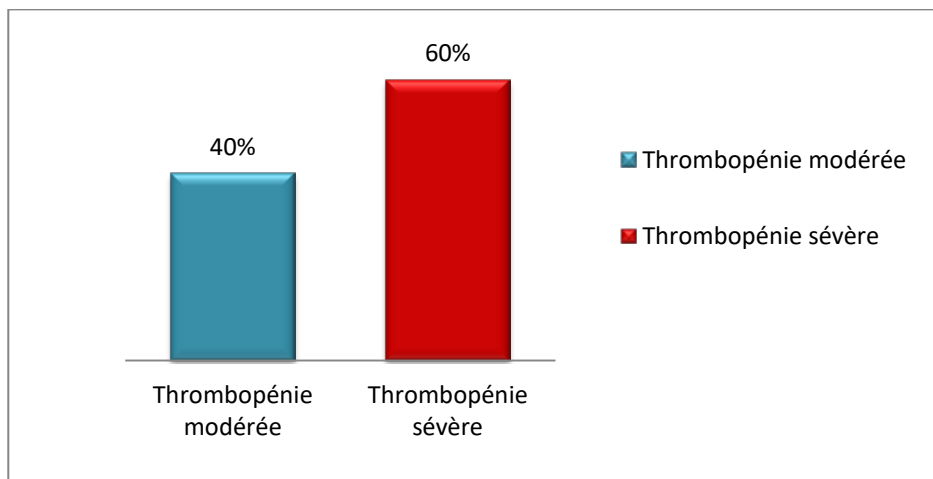
Patients	Sexe	Age (an)	Antécédents	Motif d'hospitalisation	clinique	Forme de CIVD
P1	H	35	ND	Morsure de vipère	Thrombose	Clinique
P2	H	60	Diabète HTA Dyslipidémie	Adénocarcinome prostatique + Métastase	Anurie Ischémie aigue du MI	Compliquée
P3	F	30	ND	Pré éclampsie	Hémorragie du postpartum	Compliquée
P4	H	50	Diabète	Fasciite nécrosante	ND	Biologique
P5	F	32	ND	Césarienne sur hématome rétroplacentaire	Epistaxis gingivorragie	Clinique
P6	H	61	ND	Polytraumatisme négligé	Hémarthrose Saignement HSD aigue	Clinique
P7	H	70	Diabète	BPCO décompensée + SEPSIS	SDRA Purpura nécrotique	Compliquée
P8	H	62	ND	Adénome prostatique opéré	ND	Biologique
P9	H	67	Diabète	SEPSIS postopératoire	Anurie Hémorragie cérébrale	Compliquée
P10	F	43	ND	Ecrasement de jambe	Dyspnée Douleur thoracique	Compliquée

ND : Non Déterminé

III. Données biologiques

1. Les plaquettes

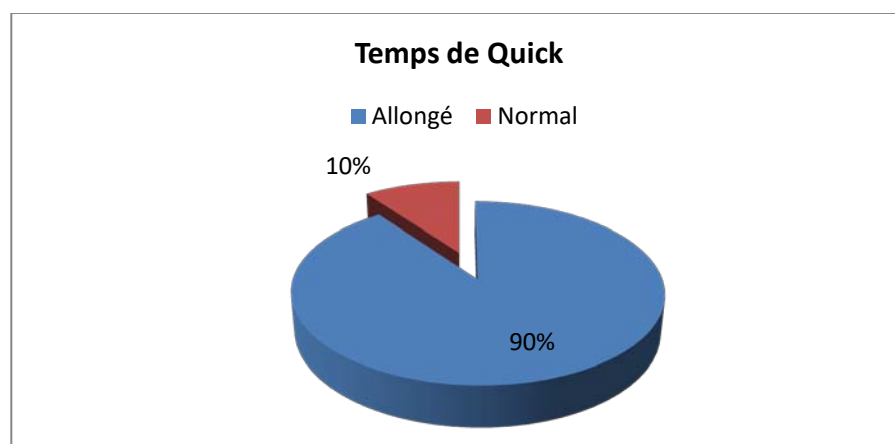
La thrombopénie était présente chez tous nos patients, dont six patients soit 60 % avaient une thrombopénie sévère avec des extrêmes allant de 18 G/L à 138 G/L



Graphique 6 : Numération plaquettaire chez nos 10 patients

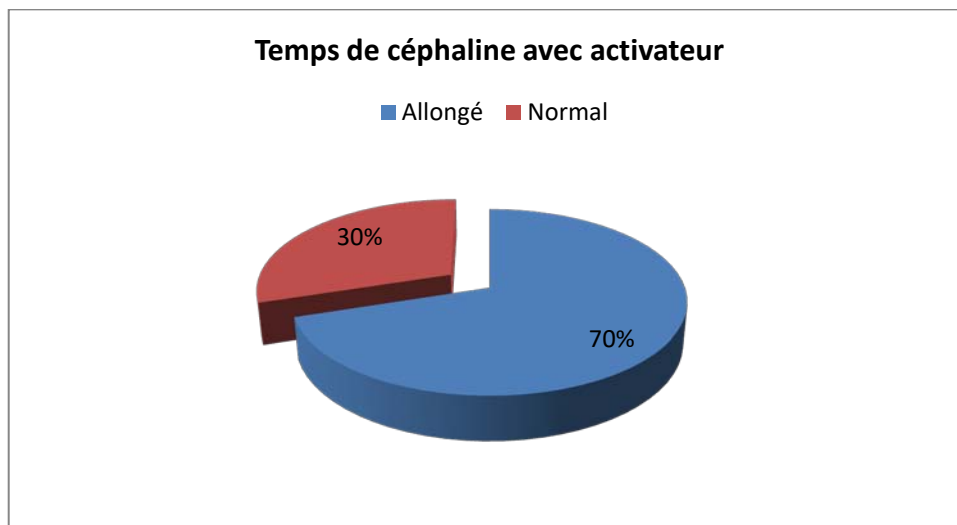
2. Les temps globaux de la coagulation : TQ et TCA

Temps de Quick : On a trouvé un temps de Quick allongé chez 9 malades soit dans 90% des cas alors qu'un seul malade avait un TQ normal soit 10% des cas.



Graphique7: Le temps de Quick chez nos 10 patients

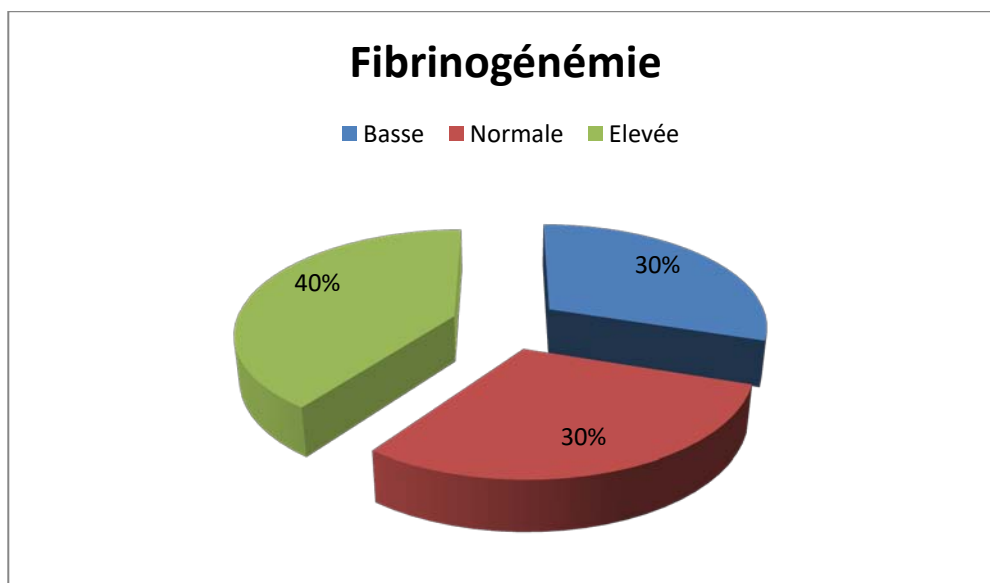
Temps de céphaline avec activateur : 70% de nos malades ont présenté un TCA allongé alors que 30% avaient un TCA normal.



Graphique8 : Le Temps de Céphaline avec activateur chez nos 10 patients

3. La fibrinogénémie

On a noté une fibrinogénémie basse chez 30% de nos malades, élevée chez 40% des patients et normale chez 30% de nos malades.



Graphique9 : La fibrinogénémie chez nos 10 patients

4. Les PDF

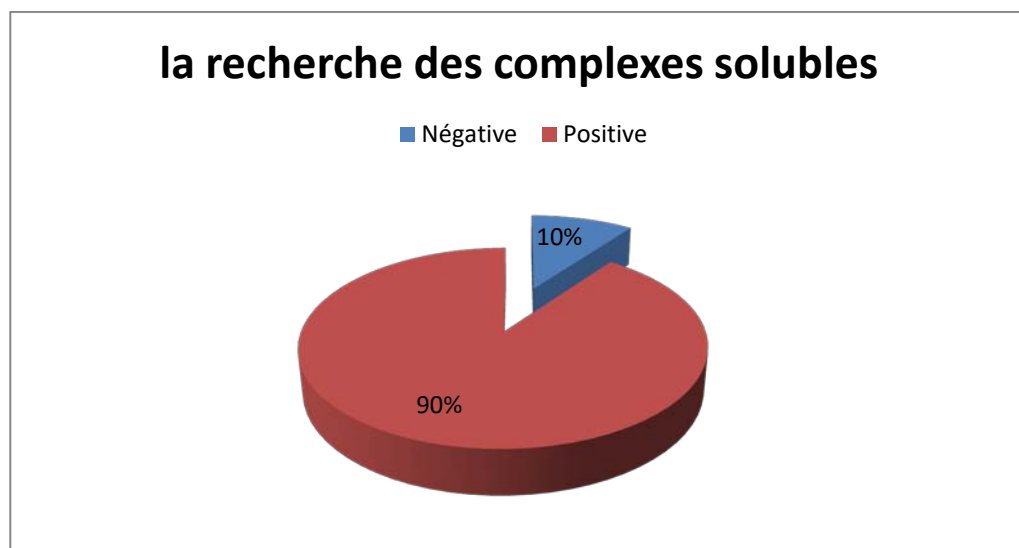
Tous nos malades ont bénéficié d'un dosage des PDF qui est revenu élevé à plus de 20 mg/ml dans 100% des cas.

5. Les D-Dimères

Le dosage des D-Dimères est revenu élevé chez tous nos patients soit 100% des cas.

6. Les Complexes solubles CS

La recherche des complexes solubles a été réalisée chez tous nos patients et est revenue positive chez neuf malades soit 90% des cas, alors que la recherche était négative chez un seul patient soit 10%.



Graphique10 : La recherche des complexes solubles CS chez nos 10 patients

Tableau III : tableau récapitulatif des données biologiques

Patients	PQ (G/l)	TQ(s)	TCA (m/t)	Fg (g/l)	DD (ug/ml)	PDF (mg/ml)	Complexes solubles
P1	52	23	2	0,77	4,85	+20	Négative
P2	63	23	2,16	0,87	96,6	+20	Positive
P3	35	11	0,94	9,1	19,68	+20	Positive
P4	22	22 ,5	ta	1,75	10,08	+20	Positive
P5	28	17,2	1,02	5,17	5,82	+20	Positive
P6	138	25,1	1,85	2,67	2,63	+20	Positive
P7	18	21,3	2,84	5,02	5,40	+20	Positive
P8	24	18,8	1,1	4,98	13,31	+20	Positive
P9	65	27	3,75	2,32	2	+20	Positive
P10	40	24	1,77	2,41	16	+20	Positive

IV. Résultats des patients confrontés aux scores :

- Parmi nos 10 patients, nous avons noté un score de 7 chez 4 malades soit 40% des cas, un score de 6 chez 4 cas soit 40% des cas et un score de 5 chez deux cas soit 20% des cas ce qui est compatible à une CIVD patente chez tous nos patients.

Tableau IV : Résultat du score de CIVD selon l'ISTH

Score ISTH (points)	5	6	7
Nombre de patient (%)	20%	40%	40%

- Selon le consensus de la Société de réanimation de langue française(SRLF) tous nos patients avaient une CIVD soit 100%.
- Nous n'avons pas pu calculer le score de la CIVD selon la Japanese Association for acute Medicine (JAAM) par défaut des différents critères de réponse inflammatoire systémique chez nos patients.

DISCUSSION

I. Rappel de la CIVD

1. Définition

1.1. Selon la société internationale d'hémostase et thrombose (2001)[1] :

"La CIVD est un syndrome acquis caractérisé par l'activation intravasculaire de la coagulation sans localisation spécifique et provenant de différentes causes. Il peut provenir de la microvascularisation et causer des dommages qui, s'ils sont suffisamment graves, peuvent provoquer un dysfonctionnement des organes. »

1.2. Selon la société de réanimation de langue française[2] :

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation rencontré dans de nombreuses situations cliniques en réanimation.

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 peut engager le pronostic vital.

Par souci de clarification, les termes de CIVD compensée/décompensée, latente/patente, subclinique/symptomatique doivent être abandonnés. Il a été décidé de réserver le terme de CIVD à l'association d'un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) et d'un syndrome de consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation. Ainsi on a retenu les termes de **CIVD biologique** lorsqu'il n'existe pas de manifestations cliniques et de **CIVD clinique** lorsqu'il existe des manifestations hémorragiques ou ischémiques. La CIVD est dite **compliquée** lorsque ces manifestations engagent le pronostic fonctionnel ou vital ou si elle s'associe à une ou plusieurs défaillances d'organe.

2. Historique

Les premières observations cliniques sur la CIVD ont été faites il y a plusieurs siècles par Celse, qui a décrit des saignements diffus provenant de plusieurs sites après morsure de serpent. L'un des premiers rapports provient de Dupuy en 1834 [3], qui a décrit l'effet de l'injection intraveineuse de matériel cérébral chez les chiens. Les chiens sont presque immédiatement morts et à l'autopsie il y avait des caillots répandus dans la circulation, vraisemblablement en raison de ce que nous appelons maintenant activation systémique de la coagulation dépendante du facteur tissulaire.

Après 30 ans, Trousseau a décrit la tendance thrombotique et l'inclinaison du sang à coaguler chez les patients atteints d'une maladie maligne avancée[4].

En 1873, Naunyn a montré que la thrombose disséminée pouvait être provoquée par l'injection intraveineuse de globules rouges dissous[5], et Wooldridge a démontré que le procoagulant impliqué était une substance contenue dans le stroma des globules rouges[6][7]. En 1875, Landois a noté que les chiens ayant reçu du sang humain par voie intraveineuse développaient des thrombi hyalins dans les vaisseaux mésentériques.

En, 1951, Schneider a noté une diminution du taux de fibrinogène et des dépôts de fibrine microscopiques chez une patiente avec décollement placentaire.

Une description plus précise de la CIVD et de sa pathogenèse sous-jacente a dû attendre jusqu'en 1955, lorsque l'on a pu mieux comprendre le mécanisme de la coagulation sanguine et que de meilleurs tests de laboratoire étaient devenus disponibles[8].

Ratnoff et al ont soigneusement décrit les anomalies hémostatiques qui surviennent chez les femmes avec mort fœtale et embolie amniotique[9]. Le mécanisme par lequel la CIVD peut entraîner un saignement n'a été clarifié qu'en 1961, lorsque Lasch et al. ont introduit le concept de coagulopathie de consommation[10].

McKay, qui était le premier à réaliser que la CIVD était un «mécanisme intermédiaire» dans de nombreuses maladies, a publié le premier livre sur la CIVD[11].

Au cours des années suivantes, la meilleure compréhension et la mise au point de tests de coagulation spécifique ont permis de mieux comprendre les mécanismes qui jouent un rôle dans le diagnostic de la CIVD. Néanmoins, malgré les connaissances accrues et le traitement plus raffiné, la gestion clinique des patients atteints de CIVD posent souvent de grandes difficultés au clinicien moderne[8].

3. Epidémiologie

La CIVD constitue 1% des admissions des hôpitaux des soins tertiaires. En effet, dans une étude de 123231 cas admis au niveau des CHU japonais, 1286 ont été diagnostiqués comme CIVD (1%)[12]. Ces données peuvent sous-estimer l'incidence de la CIVD transitoire ou infra-clinique. Par ailleurs, cette incidence est encore plus basse dans les structures d'acuité inférieures.

Bien que la plupart des infections puissent induire une CIVD ; la CIVD est commune au cours du sepsis et sa survenue est fortement liée à la sévérité de la réponse inflammatoire. Dans une étude faite sur une série de 35 cas souffrant d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique pendant au moins 4 jours, 29 ont développé une CIVD (83%)[13] ; D'une manière générale la CIVD est présente dans 30 à 50% des sepsis sévères[14].

Dans certains cas, chez les patients polytraumatisés, une réponse hémostatique est quasi constante et 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. On rapporte dans une série de 136 patients victimes de traumatisme sévère, 43 avaient une CIVD soit 31%[15]. D'autres séries faites sur des patients ayant un traumatisme crânien ont objectivés une CIVD chez presque 40%[16][17] – on note aussi les plaies par balle, les traumatismes fermés puis les traumatismes pénétrants[18] ... Dans une autre étude portant sur 58 patients atteints de polytraumatisme [19], *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 (59%) et au décès de manière significative (14%).

La CIVD est une complication classique observée en cas d'hématome rétroplacentaire, d'embolie amniotique et de rétention de fœtus mort, L'incidence de la CIVD chez les patientes souffrant de complications obstétricales va de 20% pour le HELLP syndrome à 66% pour l'embolie amniotique [20],[21]. Ainsi, la prééclampsie est associée à la CIVD avec une fréquence de l'ordre de 10% [22].

La CIVD est observée chez de nombreux patients cancéreux. Les cancers les plus susceptibles de causer la CIVD sont : la leucémie pro-myélocytaire qui est un cas particulier puisque près de 100 % des patients ont une CIVD lors du diagnostic initial[23], les tumeurs pancréatiques, ainsi que les tumeurs solides productrices de mucines (gastriques, mammaires, prostatiques et ovariennes)[24]. En effet, dans une étude de cohorte faite sur une série de 1117 cas, 76 (6.8%) ont été diagnostiqués de CIVD[25].

4. Physiopathologie

La CIVD est secondaire à un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) et d'un syndrome de consommation excessive des facteurs de la coagulation et des plaquettes[26]. Les différents mécanismes responsables de la survenue d'une CIVD sont de mieux en mieux identifiés. Plusieurs étapes sont ainsi simultanément intriquées:

- La génération de thrombine médiée par la voie du facteur tissulaire avec formation exagérée de fibrine,
- une activation de l'hémostase primaire et de la coagulation, responsables de la consommation des plaquettes, du fibrinogène, et des facteurs de la coagulation
- une défaillance des systèmes inhibiteurs de la coagulation qui sont dépassés et incapables de limiter l'hypercoagulabilité plasmatique.

- un dysfonctionnement de la fibrinolyse, incapable d'assurer la dégradation de la fibrine et aggravant les phénomènes pro-thrombotiques.
- une atteinte endothéliale avec un état pro-inflammatoire majorant les interactions cellulaires.

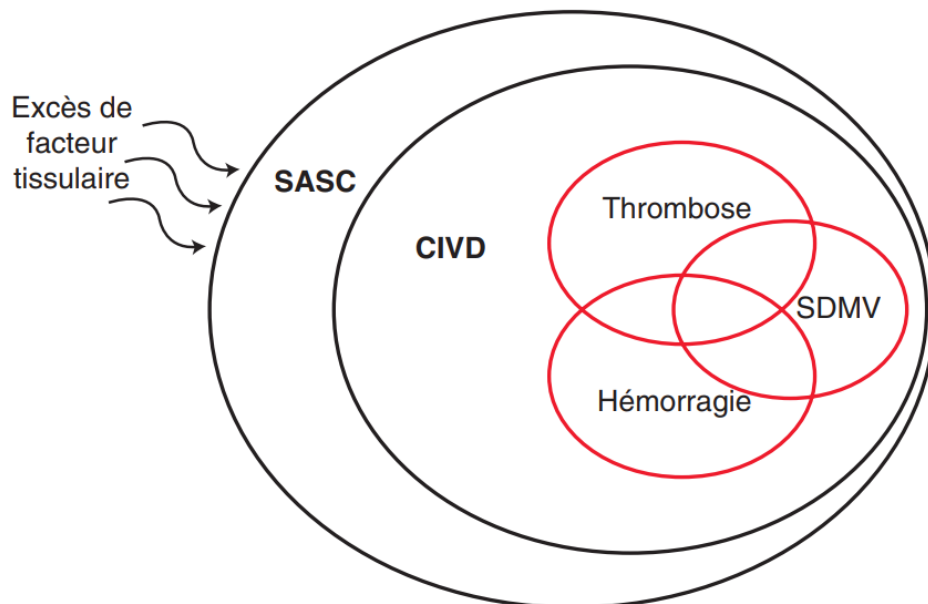


Figure 1 : Concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC)[27]

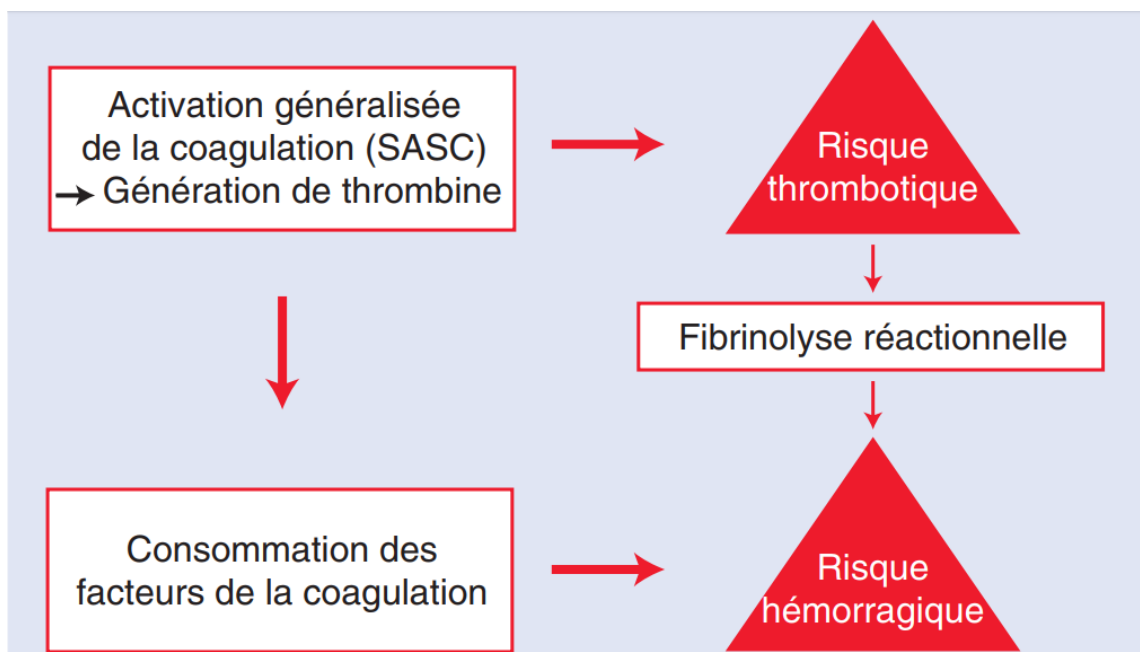


Figure 9 : Coagulation intravasculaire disséminée approche physiopathologique[27]

4.1. Activation de la coagulation et génération de thrombine

Traditionnellement, la CIVD était le résultat de l'activation des voies extrinsèques et intrinsèques de la coagulation. Le concept classique était que la voie extrinsèque était initiée par un composant dérivé du tissu (le facteur tissulaire), qui activait le facteur VII conduisant à la conversion directe de la prothrombine en thrombine. Ce processus se poursuivrait tant qu'il y aurait des lésions tissulaires dues à une infection systémique, à un traumatisme, à des composants placentaires circulants ou à une malignité. En revanche, la voie intrinsèque ou de contact de la coagulation est initiée par l'activation par contact du facteur XII qui, avec ses cofacteurs, la kallikréine et le KHPM, active le facteur XI conduisant à l'activation ultérieure du facteur IX. Au cours des dernières années, les mécanismes moléculaires de l'activation de la voie de coagulation ont été mieux définis, offrant ainsi un nouvel aperçu sur la pathogénie de la CIVD. En général, le concept actuel met le point sur la génération accrue de thrombine et de la fibrine chez les patients atteints de CIVD qui est largement initiée par la voie extrinsèque; le rôle du système de contact est incertain[28].

Le facteur tissulaire est le déclencheur principal et exclusif de la coagulation in vivo qui est une glycoprotéine membranaire dont les sources sont multiples[29] :

- Le FT peut être exprimé à la surface de certaines cellules au contact du sang (les monocytes, les macrophages), ou certaines cellules de tissus normaux ou tumorales particulièrement riche en FT (prostate, sein, ovaires)[30]
- Lésion de l'endothélium vasculaire[31]
- Mise en circulation de membranes cellulaires activées[32]
- Contact avec une surface non organique

La thrombine générée va permettre l'amplification du système de la coagulation en transformant le FXI en FXIa en présence de plaquettes ainsi que les cofacteurs FVIII en FVIIIa et FV en FVa (phénomène explosif)

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

Le développement de la CIVD est inhibé par plusieurs mécanismes physiologiques. En première ligne viennent les inhibiteurs de la coagulation qui comprennent l'antithrombine (AT), le système protéine C (PC) – protéine S (PS) et l'inhibiteur de la voie du FT (« Tissue Factor Pathway Inhibitor », TFPI)[33].

L'AT est l'un des inhibiteurs les plus puissants de la thrombine et du facteur Xa dont les taux sont réduits en cas de CIVD. Cette réduction reflète un défaut de synthèse hépatique ainsi qu'une clairance accrue par la formation de complexes protéase-AT et par dégradation par l'élastase neutrophile. En plus de son pouvoir anticoagulant, des modèles expérimentaux animaux ont prouvé que l'AT peut également avoir un effet anti inflammatoire qui peut réduire la sévérité de la CIVD.

Par ailleurs, l'atteinte endothéliale, avec une diminution de l'expression par l'endothélium de la Thrombomoduline et de l'EPCR par les cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL1 β), contribue au dysfonctionnement du système PC-PS par défaut d'activation de la protéine C. Une consommation accrue et une synthèse hépatique diminuée amplifient aussi le déséquilibre procoagulant et inflammatoire[34].

Le TFPI fournit un troisième mécanisme inhibiteur. Il inhibe le complexe TF-facteur VIIa en formant un complexe quaternaire dans lequel le facteur Xa est le quatrième composant. Contrairement aux autres inhibiteurs, on n'observe pas de diminution marquée du TFPI au cours de la CIVD, ceci pourrait être expliqué par la mobilisation du TFPI par le pool endothélial[35].

4.3. Activation et défaillance de la fibrinolyse

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

Dans des modèles expérimentaux de CIVD, la fibrinolyse est activée, démontrée par une activation initiale du plasminogène en plasmine dégradant son substrat naturel la fibrine, le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation, aggravant leur consommation et la tendance hémorragique. Cette dernière est aggravée par les PDFs issus de l'activité fibrinolytique par

l'inhibition de la polymérisation de la fibrine, l'action antithrombine et les troubles de l'agrégation plaquettaire.

Cette activation est rapidement suivie d'une altération provoquée par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1). Ce qui entraîne un état procoagulant manifeste et l'activation des cellules endothéliales vasculaires, induite par les cytokines, ainsi le $\text{TNF-}\alpha$ et l'IL-1, diminue la production de TPA et augmente la production de PAI-1 [36].

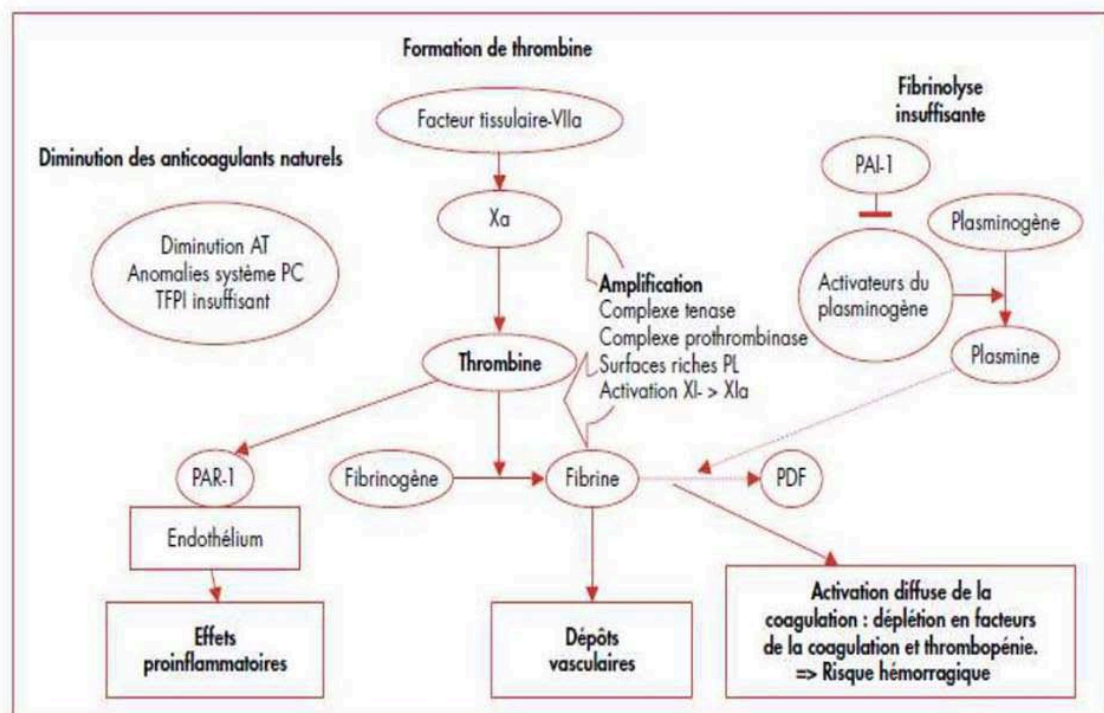


Figure 3 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD[37]

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*.

4.4. Interaction inflammation-coagulation

L'activation de la coagulation conduit à la production de protéases interagissant à la fois avec les zymogènes de la coagulation et les récepteurs cellulaires impliqués dans les voies de signalisation pro-inflammatoires. Dans les tableaux 5 et 6 [38] sont résumés quelques effets

d'une part des cytokines sur la coagulation, où l'aspect prothrombotique est souligné et d'autre part des inhibiteurs de la coagulation qui ont un effet plutôt anti-inflammatoire. Il faut noter que de nombreuses autres interactions entre ces deux systèmes existent. Par exemple Le facteur Xa, la thrombine et les complexes FT-FVIIa ont ainsi des propriétés pro-inflammatoires[39]. 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, MCP-1[40].

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[39].

Tableau V : Effets pro inflammatoires de l'activation des phénomènes de coagulation et d'activation plaquettaire[38]

Événements de la cascade de la coagulation	Effets pro-inflammatoires
Génération de thrombine	↗IL-6, IL-8, MCP-1 via PAR-1 et PAR-4 ↗P-selectine, E-selectine, PAF ↗interactions endothélium-PMN ↗libération histamine et bradykinine
Génération de complexes FT/Facteur VIIa	↗cytokines et chémokines (IL-6, IL-8) via PAR-2
Activation du Facteur Xa	↗cytokines et chémokines (IL-6, IL-8) via PAR-1
Activation des plaquettes	↗libération par les plaquettes activées de chémokines, PAF, IL-1 ↗libération de P-sélectine, CD40L, et molécules d'adhésion
Dépôts intravasculaires de fibrine	↗adhérences des polynucléaires et monocytes ↘perfusion capillaire ↗lésions d'ischémie-reperfusion
IL : interleukine ; MCP-1 : monocyte chemoattractant peptide-1 ; PAR : protease-activated receptor ; PAF : platelet activating factor ; FT : facteur tissulaire.	

Tableau VI : Effets anti-inflammatoires des anticoagulants naturels endogènes[38]

Inhibiteur endogène de la coagulation	Effets anti-inflammatoires
Antithrombine	↗libération et synthèse endothéliale de PGI₂ ↘libération de cytokines pro-inflammatoires ↘adhésion des polynucléaires neutrophiles ↘chimiotaxie polynucléaires neutrophiles et monocytes
Protéine C / protéine S	↘expression de la E-selectine ↘libération de cytokines pro-inflammatoires ↘adhésion des polynucléaires neutrophiles ↘apoptose de la cellule endothéliale
Plasmine	- Active la fibrinolyse ↗la clairance des micro-thrombi ↘adhésion du polynucléaire neutrophile ↘lésions d'ischémie-reperfusion
EPCR solubles	↘adhésion leucocytaire
Thrombomoduline (TM) soluble	↘interactions endothélium-polynucléaire neutrophile
EPCR : récepteur endothélial à la protéine C	

5. Les manifestations cliniques:

Les manifestations cliniques de la CIVD varient en fonction du trouble sous-jacent.

Il y a la CIVD aigue, qui survient souvent dans un contexte d'une septicémie, un traumatisme majeur, des complications obstétricales. Par ailleurs on trouve la CIVD chronique qui est souvent secondaire à une pathologie maligne sous-jacente.

L'intensité de l'expression clinique varie entre deux extrêmes : 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.

5.1. 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 hyperfibrinolyse ; 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.

Les hémorragies sont très variées : cutanéomuqueuses (ecchymoses, pétéchies, épistaxis, gingivorragies, saignement aux points de ponction), grandes ecchymoses caractéristiques à contours déchiquetés, dites en «cartes de géographie», hémorragies gastro-intestinales, hématurie, hémorragies intracrâniennes[2][41].(figure 4)

L'hémorragie est commune au cours de la CIVD aiguë mais peut se voir également au cours de la forme chronique[42].

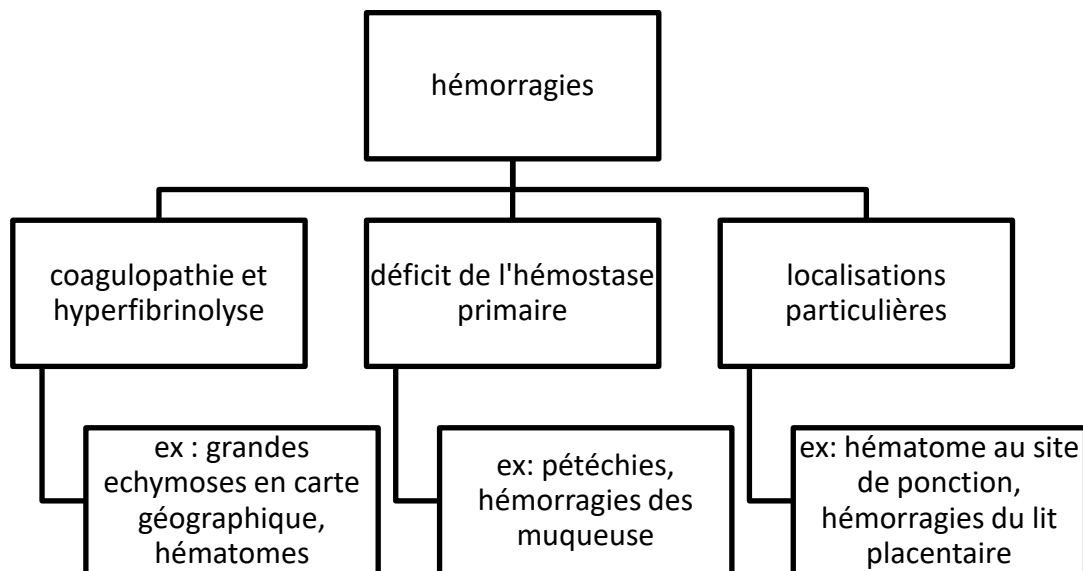


Figure 4 : La symptomatologie hémorragique lors de la CIVD

5.2. Microthromboses[43] :

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 : l'atteinte pulmonaire ou rénale, cyanose des extrémités et purpura nécrotique, thromboses des gros vaisseaux, gangrène, et autres[44]

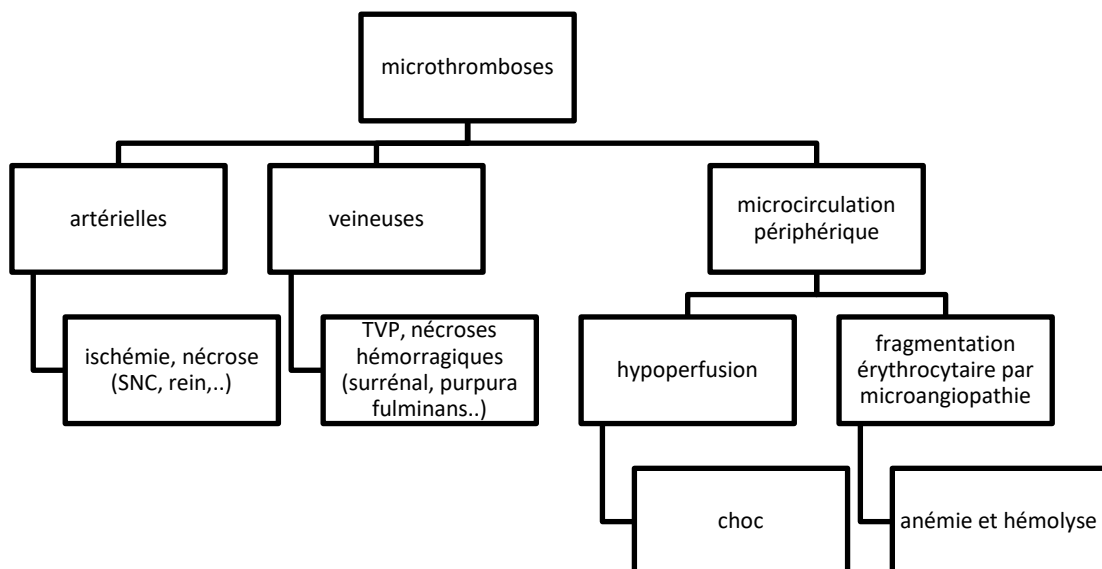


Figure 5 : Conséquences cliniques et biologiques des microthrombus lors de la CIVD

5.3. CIVD compliquée:

La CIVD surtout aigue peut causer suite à différents mécanismes notamment la thrombose vasculaire, l'hémorragie, et l'hypo perfusion[42] :

- ➔ **L'insuffisance rénale aigue** : survient chez 25 à 40% des sujets avec CIVD aigue[42]. Elle est secondaire à des dépôts de fibrine dans les capillaires glomérulaires compliqués de nécroses bilatérales multiples.

- ➔ **Dysfonctionnement hépatique** : l'ictère est une manifestation très commune. La présence d'une atteinte hépatique sous-jacente peut exacerber la CIVD par altération de la production hépatique et/ou la clairance des facteurs de coagulation. Apparaissant généralement après les atteintes des autres organes, elle dure plus longtemps.
- ➔ **Atteinte pulmonaire aigue** : l'atteinte de l'endothélium vasculaire pulmonaire peut être à l'origine d'une hémorragie pulmonaire avec hémoptysie et dyspnée responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigue qui se traduit radiologiquement par des infiltrats bilatéraux ressemblant à la laine de coton[45].
- ➔ **Dysfonctionnement neurologique** : plusieurs anomalies neurologiques peuvent survenir chez les patients souffrant de CIVD comme : le coma, le délire, et les signes neurologiques focaux transitoires dont les hématomes intracrâniens sont responsables. Elles peuvent se présenter comme une première manifestation d'un cancer sous jacent[46].
- ➔ **Insuffisance surrénalienne** : le syndrome de Waterhouse-Friderichsen est une forme d'insuffisance surrénalienne par effraction ou hémorragie surrénalienne.
- ➔ **Les thromboses et les embolies** : ils atteignent les plus gros troncs et ne sont pas l'apanage des formes graves. Les localisations sus hépatiques ou rénales aggravent le pronostic[45].
- ➔ **Le purpura fulminans** : est une atteinte rare mais mortelle très caractéristique de la CIVD, avec thrombose tissulaire extensive et atteinte nécrotique et hémorragique. La présentation classique du purpura se fait par des lésions purpuriques ramifiées et angulaires.



Figure 6 : Nécroses hémorragiques cutanées



Figure 7 : Purpura fulminans



Figure 8 : Syndrome hémorragique grave avec présence de microthromboses diffuses.

6. Les manifestations biologiques

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 9).

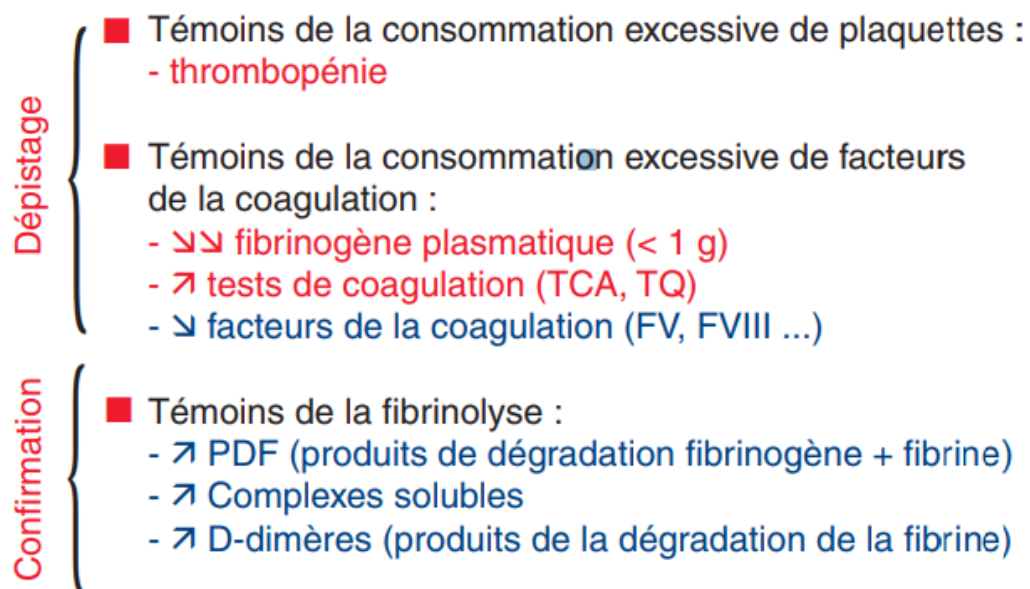


Figure 9 : Biologie de l'hémostase et coagulation intravasculaire disséminée[47]

6.1. Hémogramme :

La thrombocytopénie ou une numération plaquettaire en déclin rapide est une caractéristique diagnostique importante de la CIVD. Cependant, de nombreuses pathologies habituellement associées à la CIVD peuvent aussi être à l'origine d'une thrombopénie en l'absence de celle-ci. Par conséquent, sa spécificité est limitée[28].

Cette thrombopénie est due à l'activation par la thrombine et la consommation intravasculaire lors des microthromboses. Elle est alors d'origine périphérique, mais peut être aggravée par une dysmégacaryopoïèse centrale présente chez les patients âgés parfois multitarés (cancéreux ou ayant un SMD)

La Présence de schizocytes sur le frottis sanguin retrouvé chez presque 50%, avec une légère élévation de l'hémoglobininémie est une caractéristique de la CIVD

6.2. Le temps de saignement

C'est un examen exhaustif et d'un intérêt pratique discuté. En cas de CIVD, on peut avoir un TS allongé. Il a été proposé de remplacer le TS par la mesure d'un temps d'occlusion in vitro à l'aide d'un appareil appelé PFA (Platelet Function Analyzer) 100TM. Cette méthode d'analyse effectuée avec du sang total citraté est, comme le TS, inefficace pour prédire un risque de saignement, mais semble assez sensible pour le dépistage d'un déficit en vWF. Néanmoins, son intérêt clinique reste à démontrer.

6.3. Temps de céphaline avec activateur et temps de quick :

La consommation des facteurs de coagulation qui vont nettement diminuer est exprimée par des tests globaux (ou fonctionnels) allongés tels que le TQ et le TCA. Cet allongement net des temps de coagulation globaux est retrouvé chez 50 à 70 % des patients. Ainsi des valeurs sensiblement normales ou à la limite des fourchettes dites physiologiques (TP > 70%; ratio TCA malade/témoin: 0.8 à 1.2) n'excluent pas l'éventualité d'une CIVD[48].

Le dosage des facteurs de la coagulation sera alors plus discriminant.

6.4. Exploration des facteurs de la coagulation

Le dosage du fibrinogène a été largement évoqué comme un marqueur diagnostique utile de la CIVD mais en fait il est peu rentable car l'hypofibrinogénémie peut rester longtemps modérée voir absente ; mais il faut tenir compte de son taux initial. L'abaissement du fibrinogène qui nécessite un suivi évolutif (cinétique du dosage), peut être le témoin de la consommation comme de la fibrinolyse ou du défaut de sa synthèse hépatique.

Au cours de la CIVD, les facteurs de coagulation ne sont pas tous consommés dans les mêmes proportions, une diminution disproportionnée du taux du FV(proaccélérine) par rapport à celle du FII (prothrombine), du FV (proaccélérine), du FVII (proconvertine) et du FX (Stuart) doit faire soupçonner un processus de CIVD[49].

Les niveaux plasmatiques de facteur VIII sont paradoxalement augmentés chez la plupart des patients avec CIVD.

6.5. Exploration de la défibrination et de la fibrinolyse :

L'élévation des taux des PDF ou D-dimères peut théoriquement être considérée comme indicateur de l'activité fibrinolytique mais semble correspondre plus fortement à la formation de fibrine.

L'élévation des D-dimères au-dessus de 500 µg /L est l'un des critères diagnostiques de CIVD mais elle doit être concomitante d'une chute de taux de plaquettes et de l'altération des temps de coagulation.

La mise en évidence des complexes solubles (test à l'éthanol) est un signe d'une coagulopathie de consommation (CIVD).

L'activation fibrinolytique peut être surveillée par le dosage des taux de plasminogène et d' α_2 anti plasmine qui sont diminués en cas de CIVD.

La production du plasmine peut être évaluée par le dosage des complexes plasmine- α_2 anti plasmine (PAP) qui sont modérément augmentés en cas de CIVD.

L'activité fibrinolytique insuffisante chez les patients atteints de CIVD est attribuée à des taux élevés d'inhibiteurs de l'activateur de plasminogène de type1 (PAI 1).

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

6.6. Examens spécialisés :

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

Les niveaux plasmatiques d'inhibiteurs physiologiques basses de la coagulation, tels que l'antithrombine III ou la protéine C, sont des indicateurs utiles de l'activation continue de la coagulation. Mais, ils ne sont pas dosés en routine et restent réservés à des laboratoires spécialisés. Le déficit en PC serait même un facteur de mauvais pronostic[50].

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 du fibrinopeptide A (FPA). Leur dosage en routine n'est pas réalisable et ces 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 pré-analytiques de prélèvement et de leur faible spécificité[51].

6.7. Autres anomalies biologiques

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

- Elévation de la créatininémie, de l'azotémie en cas de nécrose corticale ;
- Syndrome de choléstase (élévation des phosphatases alcalines) et / ou cytolysé (ASAT, ALAT) hépatique ;
- Hypoxie si atteinte pulmonaire majeure

Tableau VII : marqueurs biologiques de la CIVD[52]

Activation de la coagulation	F1+2 de la prothrombine ↑ Fibrinopeptide A ↑ Complexes thrombine-antithrombine ↑ D-dimères ↑
Activation de la fibrinolyse	D-dimères ↑ Facteurs de dégradation du fibrinogène ↑ Complexes plasmine-antiplasmine ↑
Consommation des inhibiteurs	Antithrombine ↓ Protéine C et/ou protéine S ↓ α_2 antiplasmine ↓ Complexes plasmine-antiplasmine ↑
Défaillance d'organe	LDH ↑ Créatinine plasmatique ↑ pH ↓ PaO ₂ ↓

7. 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 avec activateur) sont proposées mais restent encore peu utilisées ou insuffisamment évaluées[53].

7.1. Principaux scores proposés :

a. Score japonais :

Reposant sur des tests courants (numération plaquettaire, temps de Quick, produits de dégradation de la fibrine, fibrinogène). 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[54], [55]).

Tableau VIII : Score diagnostique de la CIVD selon la Japanese Association for Accute Medicine (JAAM)[54], [55]

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	

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 [54]:

- 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 ». (Tableau)

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[56].

Tableau IX : Algorithme diagnostique pour la CIVD « décompensée » selon l'international society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)[57]

- Évaluation du risque
Le patient présente-t-il un état ou une pathologie sous-jacente connue pour être associée à une CIVD ?
Si oui : continuer – si non : ne pas utiliser l'algorithme
- Demande de tests globaux de coagulation :
(NFS-plaquettes ; temps de Quick ; fibrinogène ; produits de dégradation de la fibrine ou monomères solubles de fibrine)
- Score global des résultats des tests de coagulation :
Numération plaquettaire G/L ($>100 = 0$; $< 100 = 1$; $< 50 = 2$)
Monomères de fibrine ou D-dimères (non $\uparrow = 0$; $\uparrow$ modérée = 1 ; $\uparrow$ importante = 3)
Allongement du TQ ($< 3 \text{ s} = 0$; $> 3-6 \text{ s} = 1$; $> 6 \text{ s} = 2$)
Taux de fibrinogène ($>1 \text{ g/l} = 0$; $< 1 \text{ g/l} = 1$)
- Calcul du score :
si ≥ 5 : compatible avec CIVD patente, répéter le score quotidiennement
si < 5 : suggère une possible CIVD, répéter le score dans 24-48 h

Tableau X : score de CIVD non manifeste proposés par l'ISTH[47]

1. Évaluation du risque					
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					
2. Critères majeurs					
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
3. Critères spécifiques					
Antithrombine		normal = -1		diminué = 1	
Protéine C		normal = -1		diminué = 1	
Complexes TAT		normal = -1		élevé = 1	
Complexes TAT		normal = -1		anormal = 1	
4. Calculer le score					

c. Principe du diagnostic de la CIVD selon le consensus de la SRLF

Quatre paramètres servent au diagnostic :

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

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

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

Le diagnostic de CIVD biologique doit être retenu si les D-Dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation

Tableau XI : Critères de consommation pour le diagnostic biologique de coagulation intravasculaire disséminée. CIVD:D-dimères positifs et 1 critère majeur ou 2 critères mineurs[47]

Paramètre	Majeur	Mineur
Chez l'adulte		
Numération plaquettaire	Valeur ≤ 50 G/l	$50 < \text{Valeur} \leq 100$ G/l
TQ ou TP	Valeur < 50 %	$50 \leq \text{Valeur} < 65$ %
Fibrinogène	-	Valeur ≤ 1 g/l
Chez le nouveau-né		
Numération plaquettaire	Valeur ≤ 100 G/l	$100 < \text{Valeur} \leq 150$ G/l
Fibrinogène	Valeur ≤ 1 g/l	$1 > \text{Valeur} \leq 1,5$ g/l

TQ : temps de Quick.

TP : taux de prothrombine.

7.2. 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[54], [58].

Tableau XII : Tableau comparatif du Score diagnostique de la CIVD proposé par l'ISTH et JAAM[54]

Paramètres	Score JAMA (Points)	Score ISTH (Points)
Critères de réponse inflammatoire systémique	≥ 3 (1) 0-2 (0)	0 (0)
Numération plaquettaire (G/L)	< 80 ou diminution > 50 % en 24 h (3) ≥ 80 et < 120 ou diminution > 30 % en 24 h (1) ≥ 120 (0)	< 50 (2) < 100 (1) > 100 (0)
Fibrinogène (g/L)	< 3,5 (1) $\geq 3,5$ (0)	< 1,0 (1) > 1,0 g/L (0)
Temps de Quick (ratio patient/témoïn)	$\geq 1,2$ (1) < 1,2 (0)	> 6 s (2) > 3 s < 6 s (1) < 3 s (0)
Produits de dégradation de la fibrine (mg/L)	≥ 25 (3) ≥ 10 et < 25 (1) < 10 (0)	Augmentation importante (3) Augmentation modérée (2) Pas d'augmentation (0)
CIVD si le score est ≥ 5		

JAAM : Japanese Association for Acute Medicine. ISTH : Société internationale d'hémostase thrombose.

7.3. 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[59].

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[59].

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[59].

7.4. 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. 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[60].

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 [60]–[63].

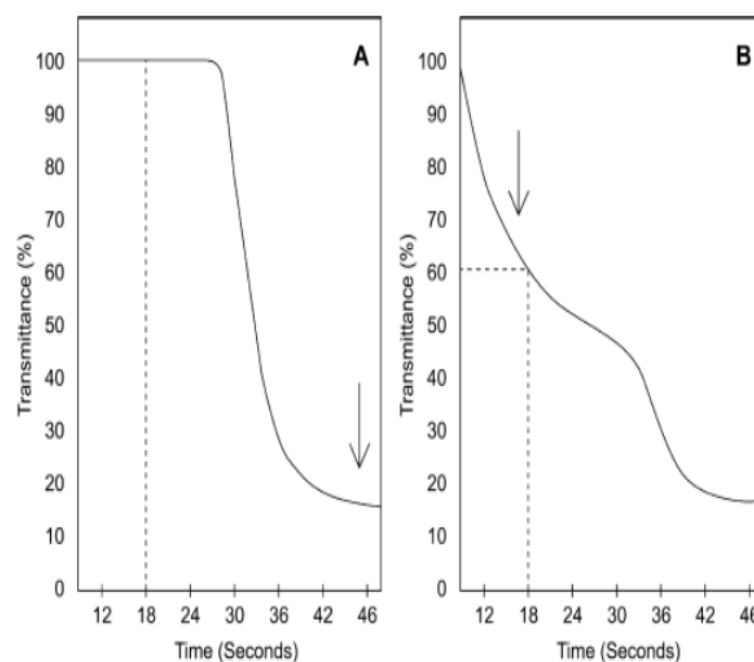


Figure 10 : Le phénomène de « biphasic transmittance waveform »[60]

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.

8. ETIOLOGIES :

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[64].(Tableau XIII)

8.1. La CIVD du SEPSIS

L'infection sévère est la cause principale des CIVD aiguës. L'infection bactérienne à bacille à Gram négatif est la cause la mieux documentée, mais les infections liées à d'autres variétés sont connues pour induire des CIVD. D'une façon générale, les manifestations hémorragiques sont considérées comme peu fréquentes[65]. Le purpura fulminans des méningococcémies, avec ses manifestations thrombotiques et hémorragiques, peut être considéré comme le paradigme de la CIVD[66]. 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. L'accès palustre à *Plasmodium falciparum* est associé à une authentique CIVD dans près de 30 % des cas[64]. L'incidence de la CIVD accompagnant les états infectieux varie selon la gravité de l'infection et les critères de définition de la CIVD[66]. 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[65].

Tableau XIII : Etiologies des CIVD[8], [64], [67]

Infections et sepsis+++ Bactériennes : Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Salmonella typhi, Streptococcus pneumoniae Virales : Dengue, Ebola, Marburg, Hantaan, EBV, CMV, VZV, HSV, HIV, HTLV, Hépatites Parasitaires : Plasmodium falciparum Fongiques
Néoplasies++ Tumeurs solides : prostate, poumon, ovaire, sein, intestin, pancréas Hémopathies : leucémies (LAM3, LAL, lymphomes)
Causes obstétricales Pré-éclampsie Eclampsie et HELLP syndrome Hématome rétroplacentaire+++ Embolie amniotique Stéatose hépatique aiguë gravidique Mort fœtale et rétention in utero+++ Hémorragies du péripartum
Dommages tissulaires+++ Traumatismes étendus Embolie graisseuse Brûlures étendues Choc hémorragique
Hépatopathies Insuffisance hépatique aiguë
Pathologies vasculaires Téliangiectasie hémorragique héréditaire +++ Anévrismes des gros vaisseaux Hémangiomes géants (syndrome de Kasabach-Merritt) Morsures de serpents Hémophagocytose Matériel prothétique
Troubles de la régulation thermique Hypothermie Hyperthermies malignes Pancréatite Hémolyses Causes toxiques Chimiothérapie Amphétamines Réactions allergiques Vascularite allergique Purpura allergique

Tableau XIII : Etiologies des CIVD[8], [64], [67] « suit »

Microangiopathies

Purpura thrombotique thrombocytopénique Syndrome hémolytique et urémique Hypertension maligne

Autres causes néonatales et pédiatriques

Déficit congénital en protéine C et en protéine S+++

Entérocolite ulcéro-nécrosante du prématuré

Jumeau de fœtus mort in utero+++

8.2. LA CIVD DES TRAUMATISMES GRAVES

Les traumatismes multiples représentent la deuxième cause de CIVD aiguës. De nombreuses études de cohortes de traumatisés, notamment celles effectuées par Gando et al, montrent que des stigmates biologiques d'une activation importante de la coagulation et de la fibrinolyse sont détectés dès les premières heures suivant le traumatisme[65]. D'un point de vue téléologique, cette activation de la coagulation est perçue comme une réaction protégeant l'organisme contre une exsanguination. Les dimensions de cette activation sont variables, parfois massives, justifiant le qualificatif de CIVD. Il existe un lien entre la survenue d'une CIVD et la gravité du traumatisme : un diagnostic de CIVD (selon le score établi par une commission officielle du ministère japonais de la santé) est statistiquement associé à un score APACHE et un score de sévérité du traumatisme ISS plus élevés, la nécessité plus fréquente d'administrer des catécholamines et une mortalité plus élevée. L'activation de la coagulation passe par la voie extrinsèque, comme en témoigne la détection précoce de FT dans le sang circulant des traumatisés graves[68]. Dans ces études, le FT est mis en évidence par des méthodes immuno-chimique (ELISA) qui mesurent le FT sous plusieurs formes : active, inactive, et le FT complexé avec d'autres protéines. Le FT peut avoir comme origine : une externalisation au niveau des zones traumatisées ; une expression par certaines cellules (monocytes) sous l'influence de cytokines ; la conjonction des deux mécanismes précédents.

En faveur de la première hypothèse milite la notion classique mais controversée d'une fréquence plus importante des CIVD en cas de contusion cérébrale[57]. Une élévation précoce des concentrations circulantes de TNF-alpha et d'IL-1-bêta a été mise en évidence chez des

traumatisés, élévation d'autant plus importante que les malades ont des critères de CIVD. La CIVD au cours des traumatismes graves pourrait avoir deux expressions morbides :

- 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[65], [69].
- la contribution à des défaillances systémiques en post-traumatique : 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[65], [69].

8.3. les CIVD AU COURS DE LA GROSSESSE

La grossesse s'accompagne de modifications physiologiques de l'hémostase allant dans le sens d'une hypercoagulabilité et d'une réduction de la fibrinolyse, celles-ci sont surtout marquée au cours du troisième trimestre[63]. Ces modifications sont perçues d'un point de vue téléologique comme une adaptation pour limiter la spoliation sanguine au cours de l'accouchement. Toutefois, les modifications physiologiques de l'hémostase constituent une prédisposition au développement rapide d'une CIVD[63], [70].

La CIVD est une composante fréquente d'un grand nombre de pathologies obstétricales. On peut arbitrairement distinguer les CIVD de bas grade, compensées, survenant en antepartum au cours des dysgravidies (toxémie gravidique, rétention d'œuf mort) et les CIVD aiguës survenant au cours du péripartum compliqué (hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, et toutes causes d'hémorragie du péripartum), bien qu'une continuité entre ces deux situations soit fréquente. La CIVD pourrait avoir plusieurs conséquences en obstétrique. La première,

illustrée par la toxémie gravidique, est l'ischémie utéro-placentaire avec ses conséquences délétères pour la mère et le fœtus, notamment le décollement prématuré du placenta avec hématome rétroplacentaire (HRP), et le retard de croissance ou la mort fœtale in utero. La deuxième est un rôle aggravant d'une hémorragie maternelle par le biais d'une consommation de facteurs et d'une défibrination aiguë. La troisième est la contribution à des défaillances systémiques maternelles en cas d'accident obstétrical[71].

8.4. 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[54]. 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 monocyttaire 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[54].

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 51 protéases a type de collagénase et d'hydrolase issues des granulations intracytoplasmique à 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[72].

8.5. DÉFAILLANCES HÉPATIQUES ET CIVD

L'IH s'accompagne d'anomalies biologiques très similaires à celles observées en cas de CIVD. Elles peuvent résulter simplement d'un défaut de synthèse des activateurs et des inhibiteurs naturels de la coagulation, et rendent difficile l'appréciation d'une composante de CIVD dans la coagulopathie de l'IH. La présence d'une CIVD a été supposée en raison de :

- la diminution escomptée de la clairance de facteurs activés de la coagulation ;
- la nécrose hépatocytaire et les lésions endothéliales ;
- l'existence fréquente d'une endotoxémie au cours de cette maladie ;
- la réduction de la synthèse et du taux des inhibiteurs naturels de la coagulation.

Plusieurs études effectuées au cours de l'IH chronique (le plus souvent une cirrhose) ont alimenté cette hypothèse en mettant en évidence une élévation des complexes T-AT. Une étude limitée dans une population mal documentée de cirrhoses évoluées montre que l'administration de concentrés d'AT peut réduire les marqueurs biologiques de CIVD et d'hyperfibrinolyse. Toutefois, l'IH chronique est un terrain favorisant le développement rapide d'une CIVD en cas de complication, notamment hémorragique ou infectieuse[65], [69].

En cas de Transplantation hépatique (TH) : Des troubles peropératoires complexes de la coagulation résultent de l'intrication de mécanismes pathogéniques multiples affectant l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Sur la toile de fond des anomalies préexistantes vont s'imprimer d'autres perturbations, certaines constituant une originalité de la TH, d'autres n'étant guère spécifiques (dilution, hypothermie). L'hypothèse d'une CIVD, liée à l'absence de clairance hépatique de facteurs activés et initiant une activation secondaire de la fibrinolyse, apparaît actuellement peu probable. La responsabilité d'une CIVD dans les diathèses hémorragiques après reperfusion du greffon est l'objet de controverses. Une CIVD peut être favorisée par le taux bas des inhibiteurs naturels de la coagulation et les lésions endothéliales ischémiques dans les sinusoides du greffon.[65]

8.6. Malformations vasculaires

Les anévrismes aortiques et les hémangiomes géants (syndrome de Kasabach-Merritt, syndrome de Klippel-Trenaunay) peuvent être responsables d'une activation locale de la coagulation avec une consommation des facteurs et une fibrinolyse exagérée au sein des lésions vasculaires. 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[73], [74]. 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 trois mois après l'intervention.

8.7. 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 fibrinogenèse (Reptilase®) ou de la prothrombine (Ecarine®).[57]

8.8. 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.[57]

8.9. Particularité de la pédiatrie (Tableaux 14-15)

En pédiatrie, plus de la moitié des coagulopathie intravasculaire disséminées (CIVD) sont observées chez le nouveau-né, les thromboses microvasculaires jouent un rôle important dans la défaillance d'organe secondaire à la CIVD et sa composante antifibrinolytique[43].

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[43].

Tableau XIV : Affections responsables d'une CIVD chez le nouveau-né[43]

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

Tableau XV : Étiologies des CIVD chez l'enfant[43]

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

9. Diagnostic différentiel :

9.1. Fibrinolyse 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, elles justifient l'utilisation des antifibrinolytiques.[47]

Elles se différencient des CIVD par:(tableau 16)

- 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[68].

9.2. 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[67].

Tableau XVI : Diagnostic différentiel de la coagulation intravasculaire disséminée[47]

	Fibrinolyse primitive	CIVD ± fibrinolyse réactionnelle
Physiopathologie	Libération importante d'activateurs du plasminogène → plasmine	Activation de la coagulation → thrombine
Plaquettes	N	↓↓
TCA	↑	↑
TQ	↑	↑
TT	↑	↑
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 ↓

Tableau XVII : Les diagnostics différentiels de la CIVD selon les résultats des tests biologiques[67]

Diagnosis	Platelet Count	PT	aPTT	Fibrinogen
DIC	↓	↑	↑	↓
TTP, HUS, aHUS	↓	N	N	N
ITP	↓	N	N	N
Cirrhosis	↓	↑	↑	N to ↓
Heparin	N	N to ↑ ^a	↑	N
Coumadin	N	↑	↑	N
HIT	↓	N to ↑ ^a	↑	N

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; aPTT, activated partial thromboplastin time; DIC, disseminated intravascular coagulation; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; HUS, hemolytic uremic syndrome; ITP, immune thrombocytopenic purpura; N, normal; PT, prothrombin time; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; ↓, decrease; ↑, increase.

^aIf a heparin neutralizer is present in the PT reagent, then the PT will be normal in the presence of heparin.

10. Traitement

La prise en charge thérapeutique d'une CIVD, dont le pronostic est souvent réservé, et dont la morbi-mortalité est importante, repose essentiellement sur un traitement étiologique précoce et efficace[42]. Le traitement de ce syndrome complexe requiert à la fois des mesures de substitution pour la compensation des déficits multiples et ainsi restaurer le potentiel hémostatique de sécurité et des stratégies plus spécifiques en fonction de l'origine physio-pathogénique de la CIVD dont le but est d'intervenir sur la coagulation et la fibrinolyse[57], [75].

10.1. Les traitements substitutifs :

Le traitement substitutif n'a de sens et d'efficacité que s'il s'inscrit comme un traitement supplétif du traitement étiologique[76].

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)[57], [75].

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[57], [75].

c. Fibrinogène (Clottagen®) :

Il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD. Dans certaines situations de défibrination majeure en particulier obstétricales, la prescription peut se justifier en raison de l'urgence et de la facilité d'emploi. Comme il s'agit d'une situation de consommation, le rendement habituel est diminué[57], [75].

d. Complexe prothrombique ou PPSB (Kaskadil®) :

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 ®)[57], [75].

10.2. 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 anévrysmes ou des malformations angiomateuses importantes. Le déficit plasmatique en antithrombine, son cofacteur naturel, limite l'efficacité biologique de l'héparine[75], [77].

b. Inhibiteurs de la coagulation :

b.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[68], [75]. Un recombinaut 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[76].

b.2. Antithrombine III ou AT III (Aclotine®)

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[76].

b.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 recombinaut 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[24].

d. Facteur VII recombinaut (Novoseven®)

Le facteur VII recombinaut (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[72], [76].

10.3. 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[75]. La stratégie de prise en charge thérapeutique est schématisée sur la figure ci-dessous.(Figure 11)

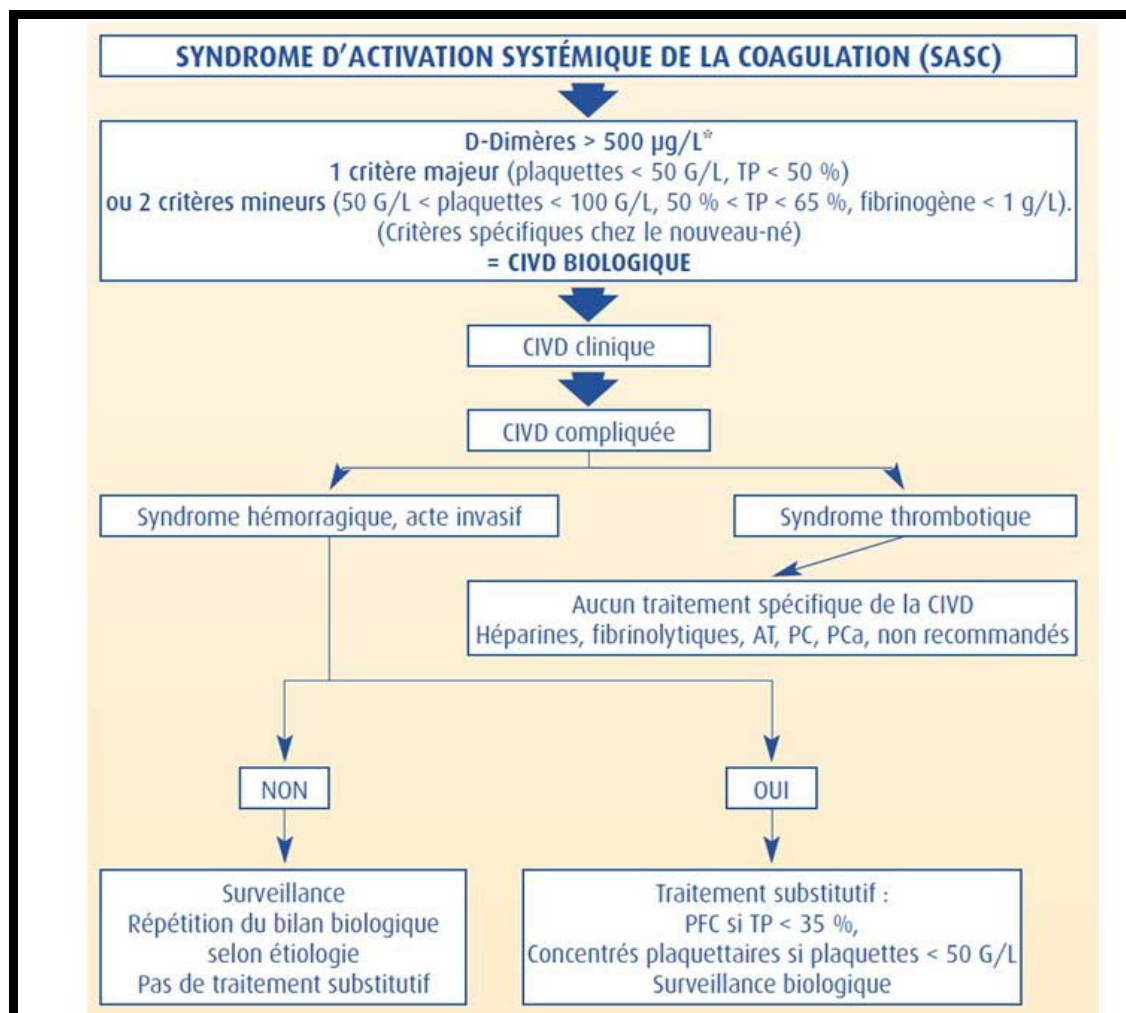


Figure 11 : Stratégie devant un syndrome d'activation systémique de la coagulation (d'après le consensus français [64], [75].

10.4. Indications :

Tableau XVIII : Indications des traitements substitutifs et spécifiques des principales étiologies des CIVD selon le consensus français [75]

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. – 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 <i>purpura fulminans</i> ou les CIVD obstétricales. 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. – L'utilisation de fibrinolytiques n'est pas recommandée. 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. 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. 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. 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. Spécificités 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 <i>purpura fulminans</i> néonatal par déficit congénital en Protéine C nécessite un traitement substitutif par ce facteur. – Dans le <i>purpura fulminans</i> postinfectieux, 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.
--

II. Discussion des résultats

1. Données épidémiologies

1.1. Sexe

Dans notre étude on a noté un sexe ratio de 2,3 (70% des patients de sexe masculin et 30% de sexe féminin) ce qui rejoint parfaitement les données de la littérature qui montre une nette prédominance masculine. Dans l'étude de Sallah et al. en analyse multivariée des patients

cancéreux, le sexe masculin a été identifié comme étant un facteur de risque significatif de développer une CIVD[54]. En comparaison aux différentes autres études, notre sexe ratio rejoint parfaitement les résultats trouvés respectivement, dans celle de Sawamura avec une valeur de 2,19, celle de Mirka avec une valeur de 2,6, celle de Satoshi avec une valeur de 1,94, celle de Ben Ghanem avec un sexe ratio de 1,72, celle de Yun Zhang avec une valeur de 1.47 et celle de Kaomi avec une valeur de 1.44. Au contraire de celui de l'étude de Del Carpio orantes où on a noté une légère prédominance féminine.

Deux femmes sur trois ; soit 20% des cas de notre série étaient enceintes, en effet la grossesse constitue un véritable risque de CIVD, cette dernière reste une préoccupation majeure en milieu obstétrical[71].

Tableau XIX : Comparaison du sexe ratio selon les études

ETUDE	Sexe ratio (H /F)
Satoshi 2005[55]	1,94
Mirka 2005[78]	2 ,6
Sawamura 2009[79]	2,19
Ben Ghanem 2010[37]	1,72
Del Carpio 2014[80]	0,83
Koami 2017[81]	1,44
Yun Zhang 2017[74]	1.47
Notre étude	2,3

1.2. Age

Selon les données de la littérature et celle de notre série, la tranche d'âge la plus touchée est celle de plus de 60 ans avec comme exemple un pourcentage de 44% et 46% respectivement, pour les études de Ben Ghanem, et de Del Carpio, alors qu'il était de l'ordre de 40% pour notre série.

La relation de la CIVD à l'âge n'est pas linéaire, elle diffère selon l'étiologie présumée de la CIVD :Les CIVD d'origines obstétricales intéressent surtout des femmes jeunes en âge de procréation, comme ce qui a été observé dans l'étude de Rochette, où 100% des cas étaient des femmes enceintes avec une tranche d'âge jeune comprise entre 20 et 40 ans et une moyenne d'âge qui était de 26,8 ans ; nous notons aussi que celles d'origines tumorales peuvent toucher

différentes tranches d'âge selon le type de la tumeur mais selon les données de la littérature on a constaté qu'un âge avancé reste un facteur de risque essentiel pour développer une CIVD chez un patient cancéreux[25]. Pour les CIVD d'origine traumatique, celles-ci intéressent surtout les personnes les plus âgées, comme ce qui a été rapporté dans l'étude de Kaomi concernant la CIVD chez les patients victimes de traumatismes, où nous avons identifié une moyenne d'âge élevée arrivant à 71ans [50] [75], ceci peut être expliqué par la fragilité vasculaire et la susceptibilité à l'initiation de l'activation de la cascade de coagulation via le FT. Par contre, l'âge avancé n'est pas forcément corrélé au développement des CIVD chez les patients en septicémie ou en contexte obstétrical vu que l'agent causal est susceptible à lui-même d'être à l'origine d'une agression d'un endothélium préalablement intact.

Dans notre série de cas nous avons trouvé une moyenne d'âge de 51 ans rejoignant parfaitement la moyenne d'âge de l'étude de Ben Ghanem et Mirka, plus âgée que celle de l'étude de Sawamura qui était de 45ans et plus jeune que celle de Del Carpio, Kaomi et Yan Zhang avec des moyennes d'âge respectivement : 60,36 – 71 – 71 ans.

Tableau XX : Comparaison de la moyenne d'âge des patients selon les études

Etude	Moyenne d'âge	Tranche d'âge		
		] 20-40]	] 40-60]	] 60-80]
Rochette 1983[82]	26,8	100%	–	–
Mirka 2005[78]	53	–	–	–
Sawamura 2009[79]	45	–	–	–
Ben Ghanem 2010[37]	51,1	33%	23%	44%
Del Carpio 2014[80]	60,36	18%	36%	46%
Kaomi 2017[81]	71	–	–	–
Yun Zhang 2017[74]	71	–	–	–
Notre étude	51	30%	30%	40%

1.3. Service de provenance

Les affections responsable de la CIVD sont diverses et très fréquentes dans les unités de réanimation qui reste le service de choix pour les accueillir[64].

Dans notre série 80% de nos malades étaient hospitalisés en service de réanimation, 100% dans l'étude de Del Carpio [80] également celle de Rochette[82]et 56,6% dans l'étude de Ben Ghanem [37].

Ceci peut être expliqué par le retard du diagnostic, surtout dans un contexte d'installation aigue des CIVD diagnostiquées au stade compliqué ou clinique.

2. Données cliniques

Bien qu'il s'agisse d'un syndrome « énigmatique », un consensus a récemment été proposé pour définir les CIVD et les critères de diagnostic clinique[69].

2.1. Motif d'hospitalisation

Selon les données de la littérature les deux tiers des CIVD sont observés au cours des infections (le sepsis et maladies virales disséminées), des cancers (tumeurs solides et maladies hématologiques malignes) et des traumatismes .[69]

Dans une étude japonaise portant sur une cohorte de malades ayant une CIVD, elles sont observées dans 15,4% des cas d'infection, alors qu'elles sont notées constamment en cas de pathologie obstétricale, et une fois sur deux en cas d'hémopathie maligne ou de défaillance hépatique[65]. L'incidence de la CIVD accompagnant les états infectieux varie selon la gravité de l'infection et les critères de définition de la CIVD. Elle varie de 7,5 à 49% dans quelques grands essais cliniques de la dernière décennie[65]. Les traumatismes multiples représentent la deuxième cause des CIVD aiguës. De nombreuses études de cohortes de traumatisés, notamment celles effectuées par Gando, montrent que des stigmates biologiques d'une activation importante de la coagulation et de la fibrinolyse sont détectés dès les premières heures suivant le traumatisme[65].

Lors d'une enquête menée entre les experts de la thrombose et de l'hémostase il y a deux ans lors des deux réunions de l'ISTH à Toronto 2015 et Montpellier 2016[83], La reconnaissance des causes sous-jacentes de la CIVD différait entre les experts en thrombose et en hémostase. Même si plusieurs sous-groupes de troubles de la CIVD sous-jacents sont universellement acceptés (par exemple une infection sévère, une tumeur solide, des troubles hématologiques, des complications de grossesse), d'autres causes ne sont pas

systématiquement reconnues par tous les experts comme associées à la CIVD. Par exemple, la maladie hépatique en phase terminale qui est associée à des anomalies de l'hémostase identiques à celles de la CIVD, en raison de la réduction des facteurs de coagulation et de l'hypersplénisme secondaire à l'hypertension portale, mais pas de dépôts de fibrine disséminés ne sont retrouvés. Bien que ces données confirment un accord général sur les troubles les plus couramment rencontrés liés à la CIVD – septicémie et malignité hématologique, traumatisme –, elles suggèrent également un accord faible sur plusieurs causes spécifiques de CIVD, comme certaines complications de la grossesse.

L'accord des experts sur la fréquence élevée des pathologies couramment responsables de la CIVD est lié aux mécanismes physiopathologiques responsables de l'agression endothéliale, qu'elle soit chimique (MPO en cas des LAM, toxines bactériennes en cas des septicémies) ou mécanique (polytraumatisme).

Nos résultats sont conformes aux études rapportées à l'échelle internationale ainsi 30% des CIVD étaient causées par les infections et le sepsis, suivi par les pathologies malignes, les traumatismes et dommages tissulaires et les pathologies obstétricales à raison de 20% chacun.

Tableau XXI: Comparaison des étiologies selon les études

Etiologies	Infection et Sepsis	Pathologies malignes	Traumatismes	Complications obstétricales	Autres
Siegal T 1978[84]	39.8%	6.8%	16.9%	–	–
Spero JA 1980[85]	26%	24%	19%	–	31%
Okajima K 2000[86]	12.7%	21%	–	3.7%	–
Satoshi G2005[55]	40%	–	19%	–	–
BenGhanem2010[37]	47%	20%	13%	3%	17%
Del Carpio2014[80]	46%	–	18%	9%	27%
Notre étude	30%	20%	20%	20%	10%

2.2. Antécédents des patients

La présence d'antécédents médicaux ou chirurgicaux chez certains de nos patients, n'explique pas la survenue du syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, mais ils retentissent sur le pronostic et la gravité du tableau clinico-biologique de la CIVD.

Dans notre étude, Le diabète et l'HTA représentent les comorbidités les plus fréquemment retrouvés, et ceci a été rapporté dans de nombreuses études, notamment celles de Benghanem et Del Carpio.

Tableau XXII : Comparaison des ATCDs pathologiques selon les études

Antécédents	Diabète	HTA	Autres	Sans ATCDs
Del Carpio[80]	18%	36%	45,5%	36%
Ben Ghanem[37]	17%	7%	–	40%
Notre étude	40%	10%	10%	60%

La survenue des CIVD chez les cas sans ATCDs pathologiques préalables, a été retenue chez 60% des patients dans notre série et d'une façon moindre dans les autres études. Ceci est expliqué par le potentiel des phénomènes aigus déclenchants fréquemment retrouvés dans notre contexte marocain.

2.3. Symptomatologie et formes cliniques

Selon les données de la littérature et de plusieurs études d'autopsies de patients ayant eu une CIVD, les manifestations cliniques varient en fonction de l'étiologie sous-jacente, de sa gravité, du mode de son installation ainsi que de l'efficacité du traitement étiologique et de sa prise en charge en réanimation. Une CIVD aigue survient le plus souvent dans un contexte de septicémie, de traumatisme majeur, de calamités obstétricales et de réactions immunologiques sévères[59]. Par contre le tableau clinique d'une CIVD subaigue à chronique survient généralement chez les patients atteints de tumeurs malignes, en particulier les adénocarcinomes producteurs de mucine ou la leucémie promyélocytaire aigue (LAM3) [47], [54].

La symptomatologie spécifique d'une CIVD comprend les signes d'un syndrome hémorragique, notamment pétéchies, purpura, bulles hémorragiques, hémorragies aux points de ponction, ecchymoses, gingivorragies, épistaxis, hémorragies sous-conjonctivales, hématuries, saignements multiorganes diffus, hématomes sous-cutanés voire même nécrose hémorragique. Le patient présentant une CIVD aiguë peut habituellement avoir un saignement occulte au niveau d'au moins trois sites dont l'association peut être observée[87].

Et ceux d'une thrombose voire d'ischémie en rapport avec des microthrombis diffus intéressants les poumons et les reins suivis par le cerveau, le cœur, le foie, la rate, les glandes surrénales, le pancréas et l'intestin et dont le stade ultime est un syndrome de défaillance multiviscérale [88]. Les systèmes d'organes ayant une incidence élevée de thrombose microvasculaire associée à un dysfonctionnement ultérieur des organes terminaux comprennent le système cardiaque, pulmonaire, rénal et le système nerveux central[88].

Les patients atteints de CIVD chronique présentent le plus souvent des saignements occultes et des thromboses diffuses plutôt que des hémorragies fulminantes notées en cas de CIVD aiguës menaçant le pronostic vital[47].

Ainsi les signes d'une CIVD clinique sont hémorragiques ou thrombotiques et peuvent la révéler. Ils n'ont pas de caractères spécifiques. Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée. Les manifestations hémorragiques se caractérisent par des saignements prolongés, et per-opératoire en nappe. Ceux d'une CIVD compliquée sont hémorragiques et thrombotiques et ces manifestations mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (choc hémorragique, hémorragie intracérébrale, embolie pulmonaire, infarctus viscéraux, ischémie des extrémités). La nature et l'intensité de ces manifestations varient selon l'étiologie et le terrain (hémorragie dans les CIVD obstétricales, thromboses diffuses du purpura fulminans méningococcémique). Le purpura fulminans représente une forme caricaturale de CIVD compliquée engageant le pronostic vital dans 5 à 10% des cas et le pronostic fonctionnel (amputations de membres) dans 10 à 20% des cas.

Dans la littérature, nous avons noté que la plupart des études faites sur la CIVD n'ont pas développé assez suffisamment le profil clinique de la CIVD, vu qu'il constitue un véritable paradoxe. L'étude de Benghanem a noté un large polymorphisme clinique où les signes cliniques liés à la pathologie et ceux de la CIVD s'intriquaient, 70% des patients avaient une CIVD clinique et 30% une CIVD compliquée. 36,6% des cas avaient des signes thrombotiques et 53% des cas avaient des signes hémorragiques, tandis que 30% des cas avaient une CIVD biologique. Dans une étude faite sur 118 cas de CIVD aiguë[84], les principales manifestations

cliniques étaient : un Saignement dans 64,4% des cas, une atteinte multiviscérale : rénale, hépatique, respiratoire et du SNC dans respectivement 24,6%; 18,6% ; 16,1% ;1,7%, un état de choc dans 14,4% des cas et des complications thromboemboliques dans 6,8% des cas tandis que 20% avaient une CIVD biologique.

Notre étude rejoint parfaitement les données de la littérature confirmant ainsi ce paradoxe, nous avons noté également des signes hémorragiques observés chez 40% de nos malades soit 4 cas faits d'une hémorragie du postpartum, une épistaxis, des gingivorragies, une hémarthrose, un hématome sous dural aigu, un purpura nécrotique et une hémorragie cérébrale ; et des signes ischémiques observés chez 50% de nos malades soit 5 cas faits d'une anurie, une ischémie aigue du membre inférieur, un syndrome de détresse respiratoire aigue et une embolie pulmonaire. Deux de nos patients étaient asymptomatiques diagnostiqués lors des bilans biologiques.

3. Données biologiques

3.1. Les plaquettes

Tableau XXIII : Comparaison de la numération plaquettaire selon les études

Nom d'étude	Pq (G/l) (médiane)
Rochette 1983 [82]	65
Mirka 2005[78]	34
Ben Ghanem 2010 [37]	53,5
D .OH 2010 [89]	44
Satoshi 2013 [90]	89
Del Carpio 2014 [80]	76
Koami 2017 [81]	155
Yuichi 2017 [91]	10,7
Notre étude	37,5

La thrombopénie observée au cours d'une CIVD est due à une consommation des plaquettes par une activation intravasculaire. Une thrombopénie notable n'est pas constante et la cinétique du taux de plaquettes est plus informative[48][92]. Le nombre de plaquettes peut être

normal en début d'observation : nombre de plaquettes supérieur à la normale auparavant, suite immédiate d'un polytraumatisme majeur.

Selon les données de la littérature seulement 35% à 44% des patients gravement malades développent une thrombocytopénie. En conséquence la spécificité de la thrombocytopénie pour le diagnostic de la CIVD est limitée[93]. Une numération plaquettaire moins de 100G/l est observée chez 50% à 60% des patients avec CIVD alors que 10% à 15% des patients ont des plaquettes moins de 50G/l [28]. Chez les patients chirurgicaux ou traumatisés plus de 80% ont un nombre de plaquettes inférieur à 100 G/l

Il est également important de garder à l'esprit qu'une numération plaquettaire faible ou décroissante n'est pas très spécifique pour la CIVD, car la plupart des affections sous jacents associées à la CIVD, comme la leucémie aigue ou la septicémie, peuvent également entraîner une thrombopénie faible[92].

En pratique la sévérité de la thrombopénie dépend plus des valeurs initiales qui reflètent le degré de diminution de la numération plaquettaire ; un chiffre de 100G/l peut témoigner d'une consommation plus importante qu'un chiffre de 50G/l, si la valeur de départ était par exemple 700G/l pour le premier cas et 200G/l pour le deuxième.

Il n'y a aucune raison d'effectuer des tests de la fonction plaquettaire chez les patients atteints de CIVD aigue car un dysfonctionnement plaquettaire est souvent associé et rajoute peu au diagnostic[94].

Dans notre étude une thrombopénie est présente dans 100% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature, elle est sévère dans 60%des cas, et modérée dans 40% des cas. Le taux le plus bas est de 18 G/l, noté chez un patient en choc septique avec une défaillance multiviscérale. La médiane du taux de plaquettes chez nos patients est de 37.5 G/l rejoignant parfaitement les études de Mirka avec une médiane de 34G/l; à noter qu'une médiane élevée de 155 G/l a été noté chez Kaomi qui a fait l'étude chez des patient ayant eu un traumatisme.

3.2. Les temps globaux de la coagulation : TQ et TCA

Le temps de Quick est prolongé chez environ 75% des patients atteints de CIVD aigue ; 25% des patients ont un TQ normal ou subnormal[94]. L'allongement attendu du TQ est peu spécifique, ce test peut être perturbé par les traitements anticoagulants ou par l'altération de la fonction hépatique du patient étudié. Son caractère anormal est de plus inconstant. En cas de suspicion de CIVD, il est utile, même si le TQ est normal, de mesurer les facteurs II et V, en particulier en fin de grossesse où le TQ est physiologiquement supérieur à la normale. Ainsi un TQ normal ne peut pas être utilisé pour exclure le diagnostic.

Tableau XXIV : Comparaison de la médiane du TQ selon les études

Nom d'étude	TQ (sec) (médiane)
DHAINAUT JF 2004[95]	22.8
Ben Ghanem 2010[37]	28 ,75
D.OH 2010[89]	18.4
Satoshi 2013[90]	19,5
Del Carpio 2014[80]	15,25
Notre étude	22,5

Dans notre étude, le TQ est allongé chez 90% de nos patients. La seule patiente ayant un TQ normal était une femme enceinte, ceci peut être expliqué par son état d'hypercoagulabilité, fréquemment associé à la grossesse, qui a probablement ramené les TQ à la fourchette de référence.

Notre valeur médiane était de 22,5s ce qui rejoint les résultats rapportés par Dhainaut (22.5s), mais plus allongée que celle de Del Carpio(15,25), de Satoshi (19.5) et de D. Oh (18.4) et moindre que celle de Ben Ghanem(2010) avec une valeur de 28,75s.

Selon les données de la littérature un TCA allongé est retrouvé chez 14% à 28% des patients en soins intensifs, et dans 95% chez les patients atteints de CIVD[96][97]. Cependant, dans d'autres études le TCA n'est allongé que chez 50 à 60% des patients avec CIVD, et un TCA normal ne peut certainement pas être utilisé pour exclure le diagnostic[87][98]. Ceci peut être expliqué par le fait que les deux premières études concernent des patients en CIVD aigue (voie intrinsèque fortement sollicitée)

Bien que le TCA constitue la base de l'exploration de l'hémostase, mais il est généralement peu fiable et peu informatif en cas de CIVD, surtout chronique. C'est pour cela que la plupart des études ne s'intéressent pas à étudier ce paramètre.

Le TCA doit également être prolongé dans la CIVD fulminante pour diverses raisons, mais il est moins fiable que le temps de Quick. Il y a une biodégradation induite par la plasmine des facteurs V, VIII: C, IX et XI, qui devrait prolonger le TCA. Comme le temps de Quick, le TCA est prolongé par une fibrinogénémie inférieure à 1g/L. De même, il peut être prolongé en raison de l'inhibition par le PDF de la polymérisation des monomères de fibrine.

Dans notre étude, 70% des malades ont un TCA allongé, ce qui concorde partiellement avec la littérature, avec notamment, ce qui a été décrit dans l'étude de Ben Ghanem, qui a objectivé chez 63% de leurs cas un TCA allongé, alors que 37% des cas avaient un temps normal.

3.3. La fibrinogénémie

La mesure du fibrinogène a été largement préconisée comme un outil utile au diagnostic de la CIVD, mais en fait elle n'est pas utile dans la plupart des cas[26].

Le fibrinogène est une protéine de la phase aigue de l'inflammation qui peut rester normale malgré une activation importante de la coagulation : l'hypofibrinogénémie est retrouvée chez seulement 2.9% des patients en sepsis sévère.

Selon les données de la littérature, les taux de fibrinogène peuvent être normaux chez presque 57% des cas ainsi un taux bas de fibrinogène manque de sensibilité, dans une série consécutive de patients, la sensibilité de l'hypofibrinogénémie était de 28% et n'était observée que dans les cas très sévères[28]. En fin de grossesse, le taux de fibrinogène est physiologiquement supérieur à la normale (généralement supérieur à 5g/l) et un taux de fibrinogène compris dans les normales de la femme enceinte devra faire soupçonner chez elle un processus de consommation.

Dans une étude faite en 2004[99] pour la validation du Score de l'ISTH, le dosage du fibrinogène n'était inférieur à 1 g/l que chez quatre des 270 patients évalués et ne faisait passer

le score ISTH de 4 à 5 points (passage de la CIVD compensée à la CIVD décompensée) que chez l'un d'entre eux. Cette observation remet en question la pertinence de ce dosage ou du seuil retenu pour le calcul du score ISTH.

La méthode d'analyse du fibrinogène peut également être influencée par des niveaux élevés de produits de dégradation de la fibrine (D-dimères) qui sont souvent significativement augmentés dans la CIVD. Les directives de la British Society of Hematology (BSCH) suggèrent donc l'utilisation de la méthode de Clauss pour la mesure du fibrinogène si une CIVD est suspectée[100], [101].

Tableau XXV : Comparaison de la médiane de la fibrinogénémie selon les études

Nom d'étude	Fg (g/l) (médiane)
Mirka 2005[78]	4,20
Ben Ghanem 2010[37]	2,4
Satoshi 2013[90]	3,96
Del Carpio 2014[80]	1,77
Yuichi 2017[91]	3,28
Koami 2017 [81]	1,96
Notre étude	2,54

Dans notre étude, une hypofibrinogénémie est rapporté chez 30% des cas, avec la valeur la plus basse, de 0,77 g/l, observée chez le patient mordu par vipère, une fibrinogénémie élevée est rapportée chez 40% des cas avec la valeur la plus élevée 9,1 g/l chez la patiente admise pour une prééclampsie. Une valeur normale a été rapportée chez 30% des cas.

Nos résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature puisque l'hypofibrinogénémie est un signe peu sensible pour les CIVD, par contre notre médiane calculée du taux de fibrinogénémie était de 2,54 g/l rejoignant celle de l'étude de Ben Ghanem (2,4g/l), plus grande que celle de Koami (1,96g/l), Del Carpio(1,77g/) et moindre par rapport à celles de Satoshi Gando (3,96g/l), Yuichi (3,28g/l) et celle de Mirka (4 ,20g/l),

3.4. Les PDF

Selon les données de la littérature L'élévation des PDF est retrouvée dans 85 à 100% des cas de CIVD confirmées[94]. Les tests de détection des produits solubles de dégradation de la fibrine jouent un rôle important dans le diagnostic de la CIVD et ont une sensibilité de 90 à 100%, mais généralement une faible spécificité du fait qu'ils ne font pas de distinction entre les produits de dégradation de fibrine et de fibrinogène. Cependant il est important de se rappeler que de nombreuses affections autres que CIVD comme un traumatisme, une chirurgie récente ou une thromboembolie veineuse sont associée à des valeurs élevées de PDF, de plus une atteinte rénale ou hépatique peuvent influencer leurs dosages[48].

En outre, il existe une certaine discordance entre les divers dosages, l'élévation du dosage des PDF n'est pas corrélée avec le dosage du fibrinogène, des plaquettes ou du facteur V. Ces fragments agissent comme des antithrombines, inhibent la polymérisation de la fibrine, entraînent la formation d'un polymère de fibrine anormal et perturbent les fonctions plaquettaires et la clairance réticulo-endothéliale.

Tableau XXVI : Comparaison de la médiane des PDFs selon les études

Nom d'étude	PDF (mg/ml)(médiane)
Rochette 1983[82]	+40
Ben Ghanem 2010[37]	+20
Satoshi 2013[90]	62,5
Koami 2016[81]	14,9
Yuichi 2017[91]	15,1
Notre étude	+20

Dans notre étude, le titrage des PDF était élevé chez tous nos patients, ce qui rejoint parfaitement les données de la littérature. Ainsi, notre médiane était de plus de 20mg/ml, même résultat noté dans l'étude faite par Benghanem en 2010, moindre que celle de Rochette et Satochi et plus grande que celle de Kaomi et Yuichi.

3.5. Les D-dimères

Les D-dimères correspondent aux produits de dégradation de la fibrine uniquement. Selon les données de la littérature, l'élévation du taux de D-dimères est observée chez 42% des

patients en unité de soins intensifs, 80% des patients traumatisés et 99% des patients atteints de SEPSIS et de CIVD[28]. Un résultat inférieur au seuil de positivité a une très forte VPN et rend très peu probable le fait que le patient ait déclenché une CIVD. Comme les PDFs ; les D-dimères ne sont pas spécifiques de la CIVD.

Les D-dimères 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'hémagglutination. Ils sont aussi positifs, à des degrés très intenses, lors de des fibrinolyse aigues ; il existe alors une augmentation très marquée de l'activité fibrinolytique circulante. Ils peuvent être très positifs dans les cancers et les états infectieux, sans qu'il y ait d'autres paramètres biologiques de la CIVD.

Tableau XXVII : Comparaison de la médiane des D-dimères selon les études

Nom d'étude	DD (ug/ml) (médiane)
DHAINAUT JF2004[95]	7.9
Mirka 2005[78]	14,7
D .OH 2010[89]	6.89
Ben Ghanem 2010[37]	8,1
Del Carpio 2014[80]	2,2
Notre étude	7,95

Concordant avec les données de la littérature, notre étude a montré que les D-dimères est un signe de sensibilité élevée pour les CIVD ; Notre médiane était de 7.95, ce qui rejoint les médianes notées dans les études de Ben Ghanem et Dhainaut JF avec des valeurs respectivement, de 7,9 et de 8,1ug/ml, plus grande que les médianes citées dans les études de Del Carpio et D. OH et moindre que celles de Mirka avec une médiane de 14,7.

3.6. Les Complexes Solubles CS

Ces tests sont positifs dans 80% des CIVD typiques. Le test au sulfate de protamine décrit par Kidder et al. reste le test le plus sensible, et cliniquement applicable, pour la détection de la fibrine soluble circulante.

Théoriquement, la recherche des CS devrait être utile pour diagnostiquer la formation de fibrine intravasculaire dans la CIVD. En effet, des études ont montré que si la concentration de fibrine augmentait au dessus d'un certain seuil, le diagnostic de CIVD pouvait être fait. Ce test n'est pas influencé par la fibrine extravasculaire qui apparaît en cas d'inflammation local ou de traumatisme[102].

Ils sont faussement négatifs, en cas de baisse intense des taux de fibrinogène ; ils se positivent lors de la réascension thérapeutique du fibrinogène. Lors des CIVD chroniques, le test de l'éthanol est parfois négatif.

Les complexes solubles ont été mesurés chez tous nos malades. Rejoignant les données de la littérature, ils étaient positifs chez 9 patients soit 90% des cas et seulement un seul test est revenu négatif, celui du patient mordu par vipère ; chose qu'on peut expliquer par son hypofibrinogénémie profonde (0.77g/l). L'étude de Ben Ghanem[37] a rapporté des résultats proches des nôtres : la recherche des CS était positive chez 80% des cas.

4. discussion des scores :

Dans notre étude le diagnostic de la CIVD a été retenu en utilisant le score de l'ISTH car il est le plus validé, le plus facile et son utilisation dans de nombreuses études le rend de fait comme le score de référence. Lors d'un sondage mené il y a quelques années auprès de différents spécialistes qui traitaient des CIVD : seulement un tiers utilisait des scores diagnostiques formels notamment le ISTH alors que les deux tiers comptaient sur un large panel de tests de coagulation[103].

La validation du score de l'ISTH a été montré par plusieurs étude[62][78][99]. Dans la première[99], le score a été calculé à l'admission, puis toutes les 48heures jusqu'à la sortie chez 217 patients admis en réanimation et suggérant avoir une CIVD. Les scores étaient confrontés à l'avis d'experts reposant, outre la situation clinique, sur des dosages complémentaires : antithrombine, protéine C, complexes TAT, fibrine soluble, facteur VII et V. Le score de l'ISTH a été calculé sur les 660 échantillons disponibles et comparé aux résultats des dosages

complémentaires permettant de déterminer une spécificité de 98% pour le diagnostic de CIVD (VPP 96 %, VPN 97 %) et une sensibilité de 93%. Les critères de diagnostic ISTH de la CIVD manifeste sont utiles pour le diagnostic de la CIVD typique, mais ils ne peuvent pas diagnostiquer la plupart des cas de CIVD en phase précoce.

Il était noté au cours de l'étude citée précédemment, faite chez les 217 patients, une corrélation forte entre un score ISTH ≥ 5 à l'admission et une augmentation de mortalité à 28 jours : pour toute augmentation d'un point du score ISTH le risque de mortalité à 28 jours augmente de 1.25[99]. L'analyse du groupe placebo de l'étude Prowess, comportant 768 patients atteints de sepsis sévères, a permis aussi de mettre en évidence en utilisant le score de l'ISTH une mortalité à 28 jours significativement plus élevée chez les patients qui présentaient une CIVD à l'admission par rapport aux patients qui n'en avaient pas (43 % versus 27 %)[95]. Finalement une analyse multivariée a montré que la CIVD était un facteur indépendant de mortalité à 28 jours[99]. La corrélation entre le score de l'ISTH et la mortalité est un argument fort en faveur de la pertinence de ce score. Cela a encore été confirmé par une étude rétrospective de 797 admis en unité de soins intensifs, ayant ou pas une pathologie connue pour être à l'origine d'une CIVD, qui a montré que le score de CIVD de l'ISTH avait la même capacité de prédire une mortalité que le score Apache II ou un score de dysfonction d'organe (LOD score)[62].

Plusieurs études ont comparé le score de l'ISTH et les scores japonais[90][104]–[106]. En 2005, dans une étude faite chez des patients présentant une thrombocytopénie, 33,3%, 42,3% et 64,7% ont été diagnostiqués comme ayant une CIVD selon l'ISTH, JMHW, et JAAM respectivement[55]. Des résultats proches des précédentes ont été rapportés dans une étude prospective multicentrique faite en 2006 sur une série de 273 patients (1072 échantillons sanguins)[106] suggérant que JAAM est le plus sensible des trois scores ; dans une étude cohorte rétrospective de 314 patients traumatisés, Sawamura et ses collègues ont trouvé que le score JAAM était capable de diagnostiquer tous les patients qui développaient une CIVD manifeste par le score ISTH aux stades précoces[79].

Les critères basés sur l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD manifeste ont une sensibilité faible et une spécificité élevée pour les CIVD diagnostiqués par les critères JMHW. Cependant, les

critères ISTH et JMWH ont une faible sensibilité à la CIVD chez les patients atteints de sepsis, car les patients avec septicémie ont un faible taux de PDF et des taux Élevés de fibrinogène par rapport aux patients atteints de leucémie. Au total, 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 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 actuellement le score de référence pour le diagnostic de CIVD[95], [107].

Le taux de concordance dans le diagnostic de CIVD entre l'ISTH et le JMHW est différent selon les maladies sous jacent responsable de la CIVD, Il est légèrement plus élevé chez les patients ayant un traumatisme ou une leucémie promyélocytaire aigue. En 2003, Wada et al. ont comparé les deux scores dans une étude faite Chez 1248 patients et ont prouvé que Le taux de concordance dans le diagnostic de la CIVD manifeste, selon les critères ISTH et les critères de JMHW est de 67.4%[104] . A noter qu'une autre étude récente[108] a trouvé un taux de concordance de 88,0% plus élevé que celui rapporté précédemment.

Finalement, la comparaison de ces trois scores pour la prédiction de la survie a montré que les critères ISTH et JMHW sont plus spécifiques que les critères de JAAM pour la prédiction de la mortalité et ceci a été prouvé dans plusieurs études notamment dans celle de Gando et al.[55] et Sang O.H.[108] Par contre TAKEMISTU et al[109] ont démontré qu'il y a une performance similaire entre ces deux ensembles de critères en termes de prédiction de la mortalité.

Nos résultats de score rejoignent ceux rapportés par Del Carpio qui a objectivé que 100 % des patients avaient une CIVD manifeste, proches de ceux de Benghanem avec 90%, mais s'éloignent de l'étude de Mirka, où le score ISTH avait objectivé seulement 31% des patients avec un score plus de 5 points. Ceci peut être expliqué par la variabilité de la sensibilité du score pour certaines pathologies impliquées dans l'étude comme on a noté précédemment.

RECOMMENDATIONS

Les causes les plus communes de la CIVD sont le sepsis, les tumeurs, les traumatismes, les complications obstétricales. Il existe d'autres causes de la CIVD, qui ne sont considérées qu'en absence des autres.

Dans la CIVD, les processus de coagulation et fibrinolyse deviennent anormalement (et souvent massivement) activé au sein de la vascularisation menant à une coagulation et une fibrinolyse permanentes.

La CIVD aigue et chronique présentent 2 extrémités d'un équilibre pathogénique entre les facteurs de coagulation et la consommation des plaquettes, et leur production.

La CIVD aigue est généralement observée chez les patients avec sepsis, cancer (notamment LAM3) ou des patients polytraumatisés. Les manifestations cliniques sont de type surtout hémorragique et les signes biologiques incluent une thrombopénie, TP et TCA allongés, fibrinogène plasmatique bas, PDF et D-dimères plasmatiques élevées, bien qu'aucun des signes précédents ne sont spécifiques.

La CIVD chronique est généralement observée chez les patients cancéreux, thrombo-embolisme veineux ou artériel, dont les signes thrombotiques viennent au premier plan ; concernant les paramètres biologiques, le taux des plaquettes peuvent être normales ou légère thrombopénie, TP et TCA normaux ou légèrement allongés, fibrinogène plasmatique normal ou légèrement élevé ainsi les PDF et D-dimères plasmatiques sont augmentées.

Il n'est pas possible de confirmer ou éliminer le diagnostic par un bilan biologique seul, mais la cinétique des paramètres biologiques représente un élément essentiel pour le diagnostic positif. Le diagnostic de CIVD peut être posé à l'aide de plusieurs scores dont le score ISTH est le plus pratique.

CONCLUSION

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est l'activation systémique, diffuse et non contrôlée de la coagulation et peut être vue comme la défaillance du système de la coagulation, s'intégrant éventuellement dans un tableau de défaillance multiviscérale.

La complexité du processus physiopathologique du syndrome de la CIVD rend son diagnostic et sa mise en évidence difficile d'où le progrès des techniques de recherche biologiques pour permettre un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate et rapide vue le risque pronostique vital engagé

Ce progrès ne se réfère pas à un seul test spécifique mais à un ensemble d'examen d'exploration de l'hémostase à travers la création et la validation de scores combinant les paramètres cliniques de l'anamnèse et de simples tests biologiques faisant appel à une stratégie pratique adaptée à chaque laboratoire et aux impératifs d'urgences qui peuvent être posées, en effet le diagnostic et le traitement des syndromes de CIVD passent par une meilleure connaissance en hémostase et surtout par une étroite collaboration entre hématologiste et le clinicien, bien que des études supplémentaires soient souvent nécessaires.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Apport de l'hémostase dans le diagnostic de la CIVD à propos de 10 cas et revue de la littérature

- Nom
- Age
- Sexe
- DATE D'ADMISSION
- ANTECEDENTS :

Personnels :

Familiaux :

- SERVICE DE PROVENANCE :
- MOTIF D'HOSPITALISATION :
- LES SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION (en rapport avec la CIVD) :

Signes hémorragiques :

Signes thrombotique:

- EXPLORATION DE L'HEMOSTASE :

PLQ :

TP : TCK :

Taux de fibrinogène :

D-dimère : PDF :

Complexes solubles :

- SCORE ISTH : consensus SRLF :

Annexe 2 : la phase pré analytique [110][111]

Tableau XXVIII: protocole standard pour les tests courants d'hémostase 2015

	Recommandé	Acceptable	Non conforme
tube	Sous vide stérile Tube citrate :PET CTAD :PET ou verre siliconé Volume résiduel d'air <20% Respect strict de la date de péremption	Verre siliconé	Autres Volume résiduel d'air >20% (pour la surveillance du ttt par HNF)
Anticoagulant	Citrate 0,109 M (3,2 %) CTAD 0,105 M	Citrate 0,129 M (3,8 %)	autres
pH plasma anticoagulant	7,3 à 7,45		<7,3 ou >7,45
Hématocrite	0,30 à 0,55	Résultats sous réserve si > 0,55 ou < 0,20	
Taille de l'aiguille	19 à 22 gauge	23 gauge en pédiatrie Tubulure avec volume mort < 150 mcl	>25 gauge ou <19 gauge
Garrot	< 1 min	> 3min	
Site de ponction	Veineux éloigné de toute perfusion	Artériel prélèvement sur cathéter après rejet de 5 10 ml	autres
Place du tube	2ème tube après tube de purge ou après tube sec sans activateur	1 er tube	Après tube sec avec activateur ou anticoagulant autre que citrate
Remplissage	>90%		< 80 %
Transport	18à22°C – minimiser les chocs et les vibrations pour éviter de dénaturer les protéines et limiter l'activation plaquettaire		< 4 et > 30 °C
Délai	<2h<4h si CTAD	<4h<6h pour TP	>4h>6h pour TP

Tableau XXVIII: protocole standard pour les tests courants d'hémostase 2015 «suit »

	Recommandé	Acceptable	Non conforme
Centrifugation	2000à2500g, 15min	4500à11000g, 2min	< 1 500 g
Double centrifugation	Pour ACC-LA, RPCa et avant congélation		
Température de centrifugation	Thermostatée 18 à 22 °C		Non thermostatée
Congélation	Rapide à -70 °C	Rapide à -20°C	
Conservation	- 70°C tube non mouillable avec bouchon à vis Capacité adaptée au volume	-20°C, <15j	> - 20 °C
Transport congelé	Carboglace		
Décongélation	Rapide à 37 °C	Température ambiante ou > 37 °C	

La phase pré-analytique est une étape cruciale de la réalisation de l'examen biologique, elle conditionne la validité du résultat. Les analyses de biologie médicale font partie intégrante de la chaîne de soins.

I. Définition

La phase pré-analytique comporte le prélèvement. Le transport et la conservation l'échantillon, sa centrifugation et éventuellement son prétraitement jusqu'à l'analyse proprement dite. Cette étape pré-analytique est sous la responsabilité du biologiste (conformément au GBEA) qu'elle soit traitée par des personnes placées sous sa responsabilité (techniciens, préleveurs) ou non (infirmières des services cliniques)

II. Recommandations du GEHT:

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

1. Le prélèvement

1.1. Les préconisations au patient

Les conditions idéales requièrent un patient au repos depuis plus de 5 minutes, le matin jeun, voire après un déjeuner léger sans matière grasse. La caféine, le tabac sont déconseillés. L'exercice physique provoque une élévation des globules blancs par démarginalisation et une

augmentation également des plaquettes (mais inférieure à 600 000). Une activation statistiquement significative de la coagulation et de la fibrinolyse peut être constatée par une augmentation des D-dimères, du t-PA, PAI et une modification du TEG (thromboélastogramme) et du test de génération de thrombine.

1.2. Le matériel de prélèvement

Le diamètre d'aiguille est préférentiellement de 1 à 0.7 mm. Pour les patients avec des veines difficiles et pour les enfants les aiguilles à ailettes type "épicrâniennes" sont utilisables à condition que la tubulure soit courte (longueur inférieure à 6 cm et volume mort inférieur à 150 µL).

1.3. Le choix du tube

Le tube utilisé pour les tests d'hémostase sera sous vide, en verre siliconé ou PET (polyéthylène téréphtalate) "étanchéifié" portant le marquage CE. L'anticoagulant sera préférentiellement du citrate de sodium 0,109 M (recommandé), la concentration de 0,129 M est cependant considérée comme acceptable par le GEHT. Le mélange CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole), utile à l'étude des glycoprotéines membranaires des plaquettes en cryométrie de flux, doit être conservé à l'abri de la lumière. Tout autre anticoagulant est non conforme. Il est aisé de s'assurer de ce premier point dès lors que l'on travaille sur le tube primaire, la vigilance sera donc de mise si le service d'hémostase travaille sur tube décanté.

2. Pendant le prélèvement

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

L'ordre des tubes est fondamental : le tube citrate doit être prélevé en deuxième position après un tube dit de purge. Si le bilan nécessite par ailleurs de prélever un tube sec, il est classique de prélever celui-ci en premier, assurant ainsi ce rôle de purge.

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

2.1. Le remplissage du tube citaté

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

3. Après le prélèvement

Les échantillons doivent arriver au laboratoire dans un délai compatible avec les recommandations pour le traitement des échantillons et la réalisation des examens. Les délais varient en fonction des examens à réaliser. Les recommandations du GEHT sur les délais entre le prélèvement et la réalisation des examens (coagulation) sont en cours de révision. Si les échantillons doivent être transportés jusqu'au laboratoire, ils doivent l'être en position verticale afin d'éviter au maximum le contact du sang avec le bouchon (qui doit être inerte), à température ambiante maîtrisée. Il faut minimiser les chocs et les vibrations de façon à éviter de dénaturer les protéines et limiter l'activation plaquettaire. Une température + 2 à + 4 °C est à proscrire. Un délai maximum de 6 h pour un temps de Quick est accepté. Au-delà les tubes doivent être centrifugés, les plasmas décantés et congelés, sinon les analyses peuvent donner des résultats d'interprétation difficile.

Toute congélation est faite sous faible volume (500 à 1200 µl) dans des tubes en matériau non mouillable et bouchons à vis, le plus rapidement possible et de préférence à -70 °C plutôt qu'à -20 °C.

La décongélation doit également être rapide au bain-marie à 37 °C, et non à température ambiante sur la paillasse ou au four microonde. Le plasma décongelé est homogénéisé et le test réalisé immédiatement après. La décongélation est contre-indiquée pour les tests fonctionnels.

4. Avant le dosage

Une seule centrifugation (2 000 à 2 500 g, 15 min, 18-22 °C) est suffisante pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes sur lequel réaliser les tests de pratique courante. Une double centrifugation est recommandée, avec décantation du plasma entre les deux, pour la recherche d'anticoagulant lupique, test de résistance à la protéine C activée, et pour tout plasma devant être congelé. Ceci pour obtenir un nombre de plaquettes résiduelles inférieur à 10 G/L.

Et si la phase pré-analytique du laboratoire est prise en charge par une chaîne d'automatisation, la vigilance doit être de mise pour tester et valider des conditions de centrifugation répondant aux exigences de l'hémostase mais également aux exigences des autres analyses, et de l'organisation du laboratoire (15 min à 2500g? 10 min à 3000g?).

Annexe 3 : Rappel de l'hémostase

I. Introduction

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies ou prévenir les thrombus)[112]

C'est une série des 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 qui forme le clou plaquettaire (thrombus blanc) ;
- la coagulation : l'étape majeure pour la consolidation du thrombus par un réseau de fibrine (thrombus rouge) ;
- la fibrinolyse dont le rôle exact reste imparfaitement connu.

L'ensemble de ces processus est complexe et intimement intriqué et il est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système d'activateurs et d'inhibiteurs, inhibant l'extension du processus en dehors de la brèche,

C'est un phénomène limités dans le temps et l'espace.

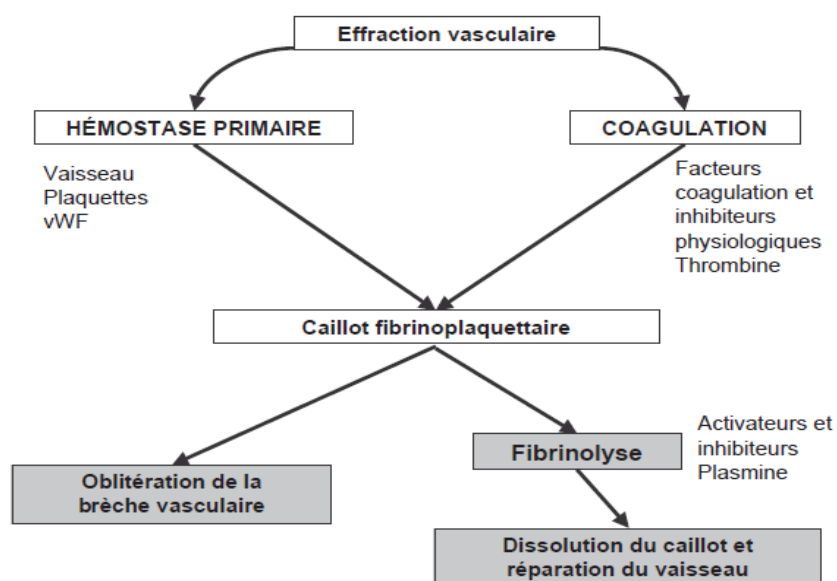


Figure 12 : schéma des trois étapes de l'hémostase

II. L'hémostase primaire

Quatre acteurs principaux dominent cette phase : les composantes de la paroi vasculaire et en particulier l'endothélium vasculaire, les plaquettes et deux protéines plasmatiques qui sont le facteur Von Willebrand (VWF) et Le fibrinogène à l'état de traces[113]

1. Les intervenants

1.1 La paroi vasculaire

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 sécrète des substances antiagrégants plaquettaire qui 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 .

1.2 Les plaquettes^[112]

Il s'agit de structures discoïdes, anucléées, Formées dans la moelle osseuse à partir du mégacaryocyte, Leur durée de vie varie de 8 à 10 jours[112]. Après leur mort, elles sont phagocytées par les macrophages essentiellement de la rate, du foie, de la moelle osseuse.

La membrane des plaquettes riche en acide arachidonique est formée d'une bicouche de phospholipides de façon asymétrique dans laquelle sont insérés des glycoprotéines ; récepteurs pour un certain nombre de molécules (ADP, collagène, thrombine...)[113]

Des granules sont présents dans le cytoplasme des plaquettes. Leur contenu sera sécrété via le système canaliculaire ouvert, formé d'un réseau membranaire constitué à partir d'invaginations de la membrane plasmique, 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.
- Granules lysosomiaux (protéase, hydrolases, phosphatase)

1.3 Le facteur Von Willebrand (FVW)

C'est une glycoprotéine synthétisée à la fois dans les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes, elle est stockée dans les granules α des plaquettes, dans la matrice sous-endothéliale (corps de Weibel Palade) où elle 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 via son récepteur plaquettaire GP Ib , en outre il joue un représente la protéine transporteuse du facteur VIII .

1.4 Fibrinogène

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

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.

2.1 Temps vasculaire :

Il consiste à 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 ainsi par 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[113].

2.2 Temps plaquettaire

Il consiste tout d'abord à l'adhésion des plaquettes au sous endothélium grâce au facteur VW qui sert comme ciment formant une première couche monocellulaires qui s'activent en contact avec le facteur de VW et d'autres protéines du sous endothélium telles que le collagène et les fibronectines.

Après l'activation les plaquettes changent de morphologie, deviennent sphérique et émettent des pseudopodes issus de la invagination du système canaliculaire ouvert permettant d'augmenter la surface d'échange avec le milieu et donc d'augmenter l'adhérence des plaquettes. Les granules intra cytoplasmiques fusionnent avec le système caniculaire ouvert et libèrent dans l'environnement péri plaquettaire, de nombreuses molécules vasomotrices, procoagulante mais essentiellement proagrégantes qui entraînent l'agréabilité plaquettaire en fixant le fibrinogène sur les plaquettes et formant des ponts entre les plaquettes 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[114].

Lors de l'activation plaquettaire[115], après exposition des plaquettes au collagène, un autre phénomène essentiel se déroule, c'est le phénomène flip-flop membranaire qui permet aux phospholipides chargés négativement de s'extérioriser et de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant par là considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation.[116]

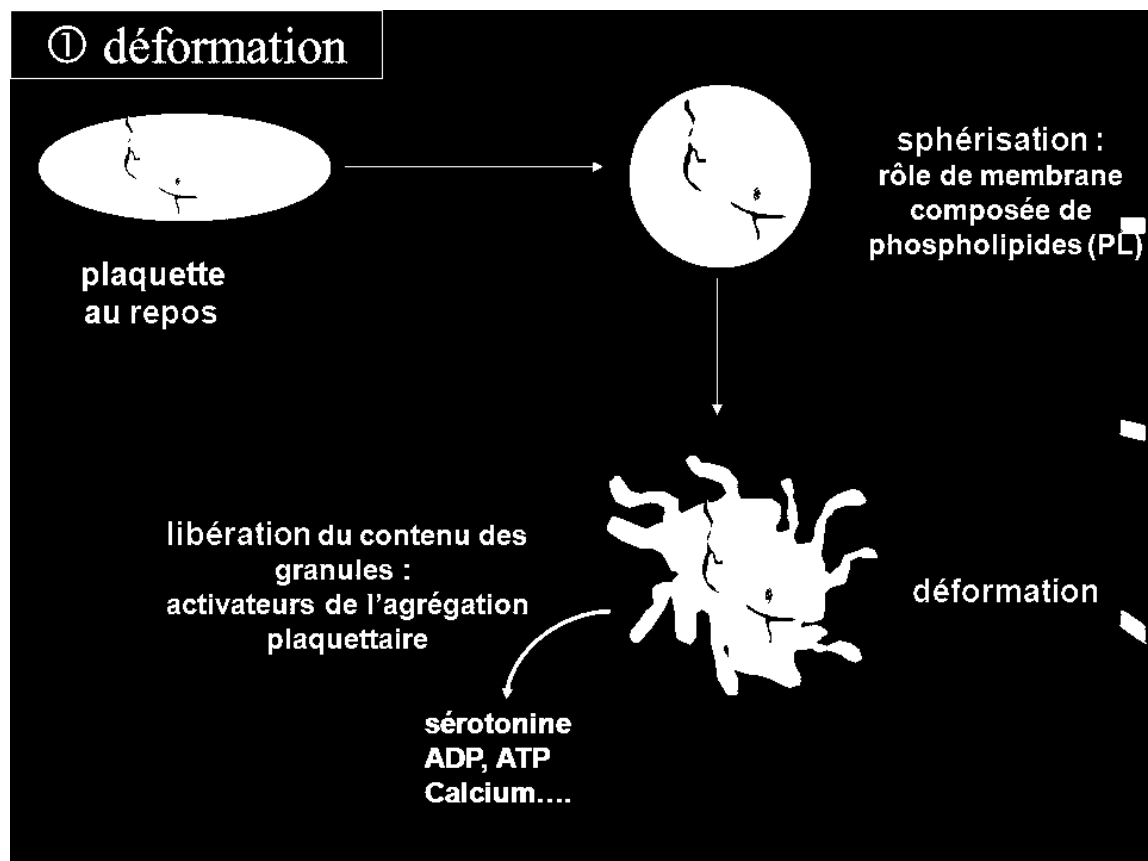


Figure 10 : les étapes du temps plaquettaire

III. 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.

Tableau XXIX : les facteurs de la coagulation

<i>Facteur</i>	<i>Synonyme</i>	<i>Lieu de synthèse</i>	<i>Concentration (mg/l)</i>	<i>Demi-vie (heure)</i>	<i>Taux minimum nécessaire à l'hémostase</i>	<i>Vitamine K dépendant</i>
I	Fibrinogène	Foie	2-4 ×10 ³	120	0,5 à 1 g/l	non
II	Prothrombine	Foie	100-150	80	40 %	oui
V	Proaccéléline	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.

1. Représentation classique de la coagulation :

1.1. 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[117].

1.2. 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)[118].

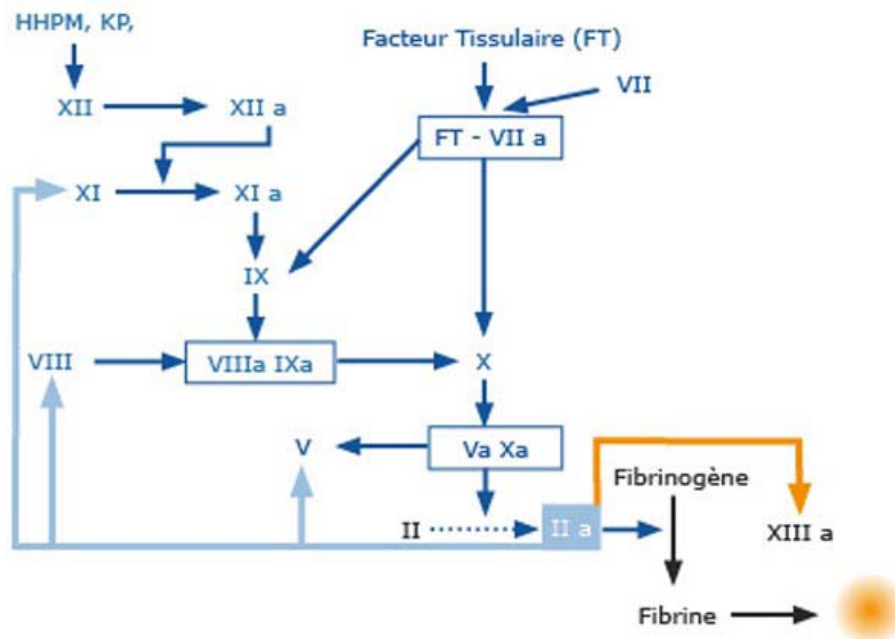


Figure 14 : schéma simplifié de la coagulation in vitro

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[29].

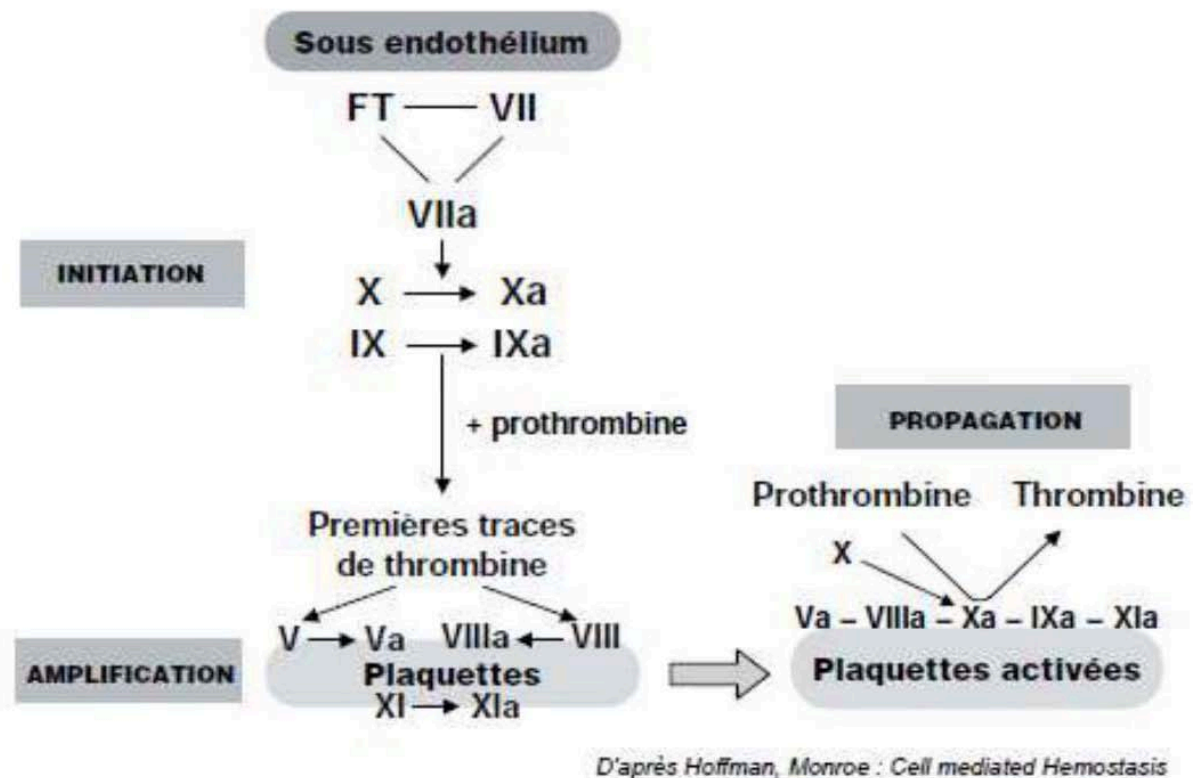


Figure 15 : Schéma simplifié de la coagulation in vivo

3. Les inhibiteurs de la coagulation

3.1. 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 [119](Figure 17).

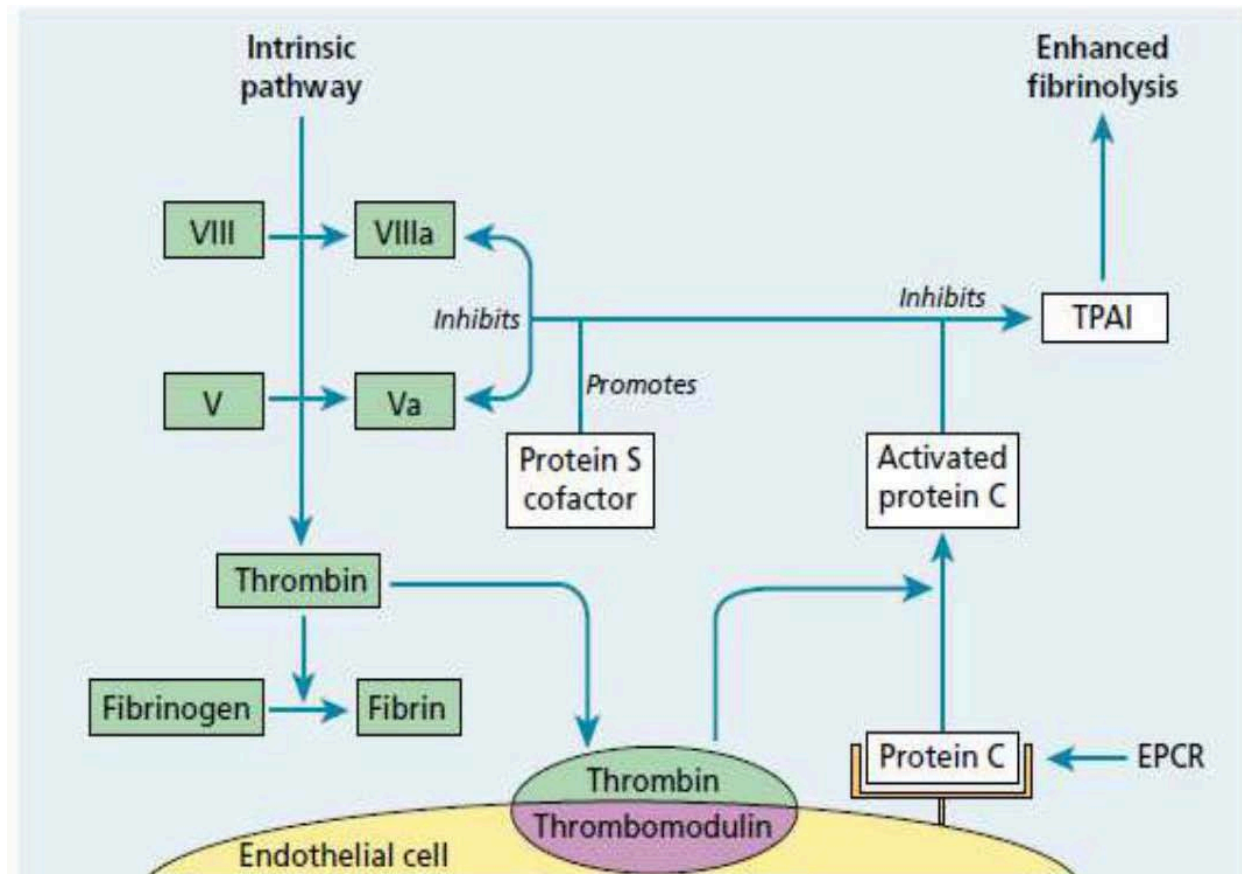


Figure 16 : Schéma des inhibiteurs principaux de la coagulation

3.2. Le système protéine C/ protéine S

Le système protéine C/protéine S inhibe la formation des facteurs Va et VIIIa. Elles sont toutes les deux des protéines vitamine K dépendantes. La protéine C est activée par la thrombine liée à la thrombomoduline.

3.3. 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 outrance des réactions de coagulation[29].

Tableau XXX : PM et concentrations des principaux inhibiteurs

<i>Facteur</i>	<i>PM (Da)</i>	<i>Concentrations ($\mu\text{g/ml}$)</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
$\alpha 2$ -antiplasmine	63 000	66	0,95	non
$\alpha 2$ -macroglobuline	725 000	2,100	2,89	non
TFPI*	34 000	0,073	0,002	non

* Localisée dans les cellules endothéliales

IV. 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.

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 kallicréine 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[120].

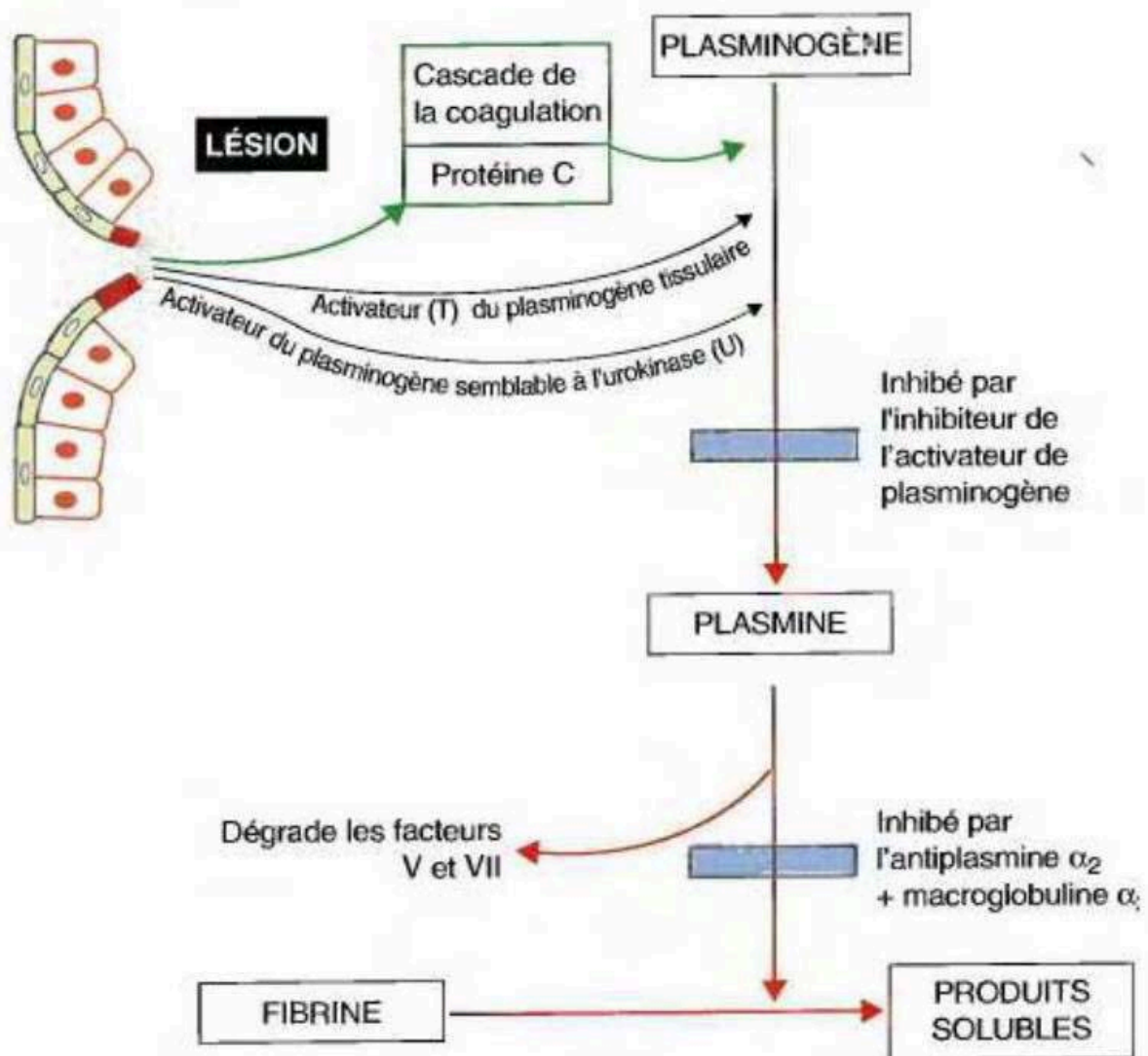


Figure 17 : Schéma simplifié de la fibrinolyse[121]

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.

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 hyperfibrinolyse.

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[114][122].

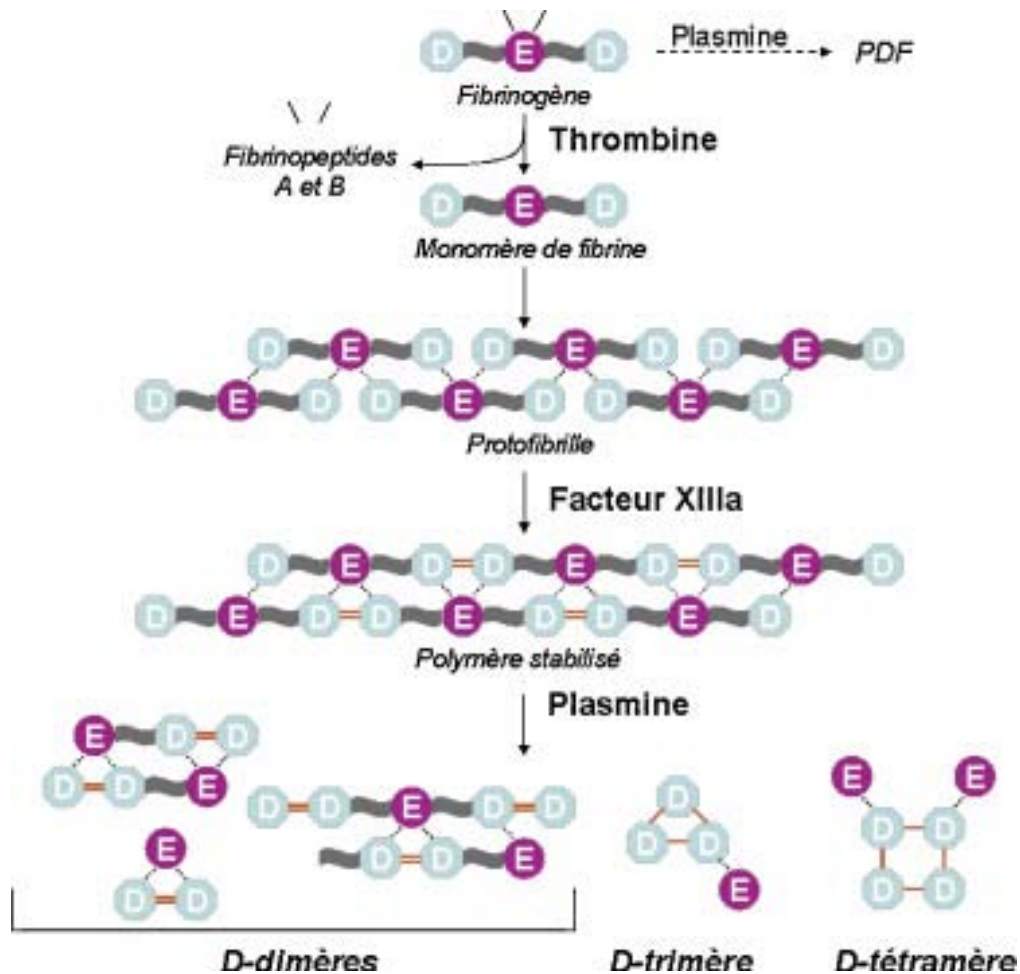


Figure 18 : Schéma de la biosynthèse des D-dimères[122]

3. Les inhibiteurs de la fibrinolyse

Il s'agit de l' α 2-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).

3.1. L' α 2-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.

3.2. Le PAI-1

C'est une glycoprotéine d'origine essentiellement endothéliale et hépatocytaire. elle est présente 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.

3.3. 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.

3.4. 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[123].

V. 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.

1. Exploration de l'hémostase primaire

1.1. 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 400 10⁹/l. Un taux supérieur à 30 10⁹/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[113].

1.2. 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[113].

1.3. 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.

1.4. 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.

1.5. 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 l'étude des plaquettes.

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.

2.1. Temps de céphaline avec activateur

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

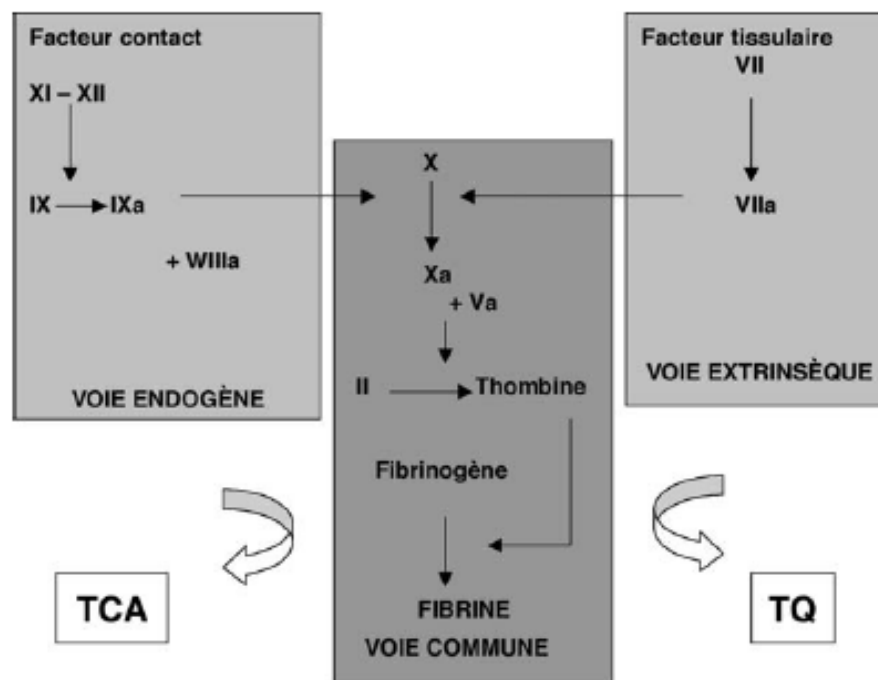


Figure 19 : Exploration in vitro de la coagulation

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.

2.2. 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 %.

2.3. 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.

2.4. 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.

2.5. 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 (réactifs et automates).

3. Exploration de la fibrinolyse

3.1. Tests globaux

Le temps de lyse d'un caillot de sang total : Il est très long (environ 72 h) et peu utilisé, car peu sensible.

Le temps de lyse des euglobulines : est plus sensible, Il est normalement supérieur à 3 h.

3.2. Tests analytiques

Dosage du plasminogène : dosé par technique chromogénique, elle repose sur l'activation du plasminogène par la streptokinase, sa valeur normale est comprise entre 0.8 et 1.2 UI par ml.

Dosage des antiplasmines : surtout l' α_2 -antiplasmine se fait par une technique colorimétrique basée sur un test d'inhibition rapide de la plasmine avec quantification de la plasmine résiduelle.

Recherche de complexes plasmine-antiplasmine

Dosage des D-dimères : les D-dimères peuvent être dosés de manière semi quantitative, en utilisant le test d'agglutination de particules de Latex sensibilisés avec un anticorps monoclonal anti D-dimère humain ou le système ELISA. Un taux inférieur à 500 $\mu\text{g/L}$ a une valeur prédictive négative.

Dosage des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine sériques : sont dosés par la technique d'agglutination de particules de latex sur plaque.

Recherche des complexes solubles : qui sont formés par l'association des PDF aux monomères de fibrine, ils sont détectés par des tests de paracoagulation : test à l'éthanol, test au sulfate de protamine.

RÉSUMÉS

Résumé

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis de pronostic sévère lié à l'activation systémique diffuse et non contrôlée de la coagulation. Plusieurs étiologies peuvent être en cause. Le diagnostic positif est établi à l'aide d'un score basé sur des critères anamnestiques cliniques et des éléments biologiques dotés d'une sensibilité et d'une spécificité diminuée. La pierre angulaire de la prise en charge reste le traitement étiologique précoce et efficace.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 10 cas de CIVD colligés au laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant la période allant de Mai 2015 à Avril 2016, nos 10 cas ont été diagnostiqués comme étant CIVD manifeste en utilisant le score ISTH. Ce travail a pour but d'établir le profil biologique de la CIVD.

L'âge moyen était 51ans avec des extrêmes allant de 30 à 70 ans, une nette prédominance masculine a été marquée. Ainsi, le sepsis et les infections représentent l'étiologie la plus fréquente (30%). Le tableau clinique était partagé entre des signes thrombotiques et hémorragiques chez 80% des cas avec la coexistence des deux signes chez un seul patient. Le bilan d'hémostase avait révélé une thrombopénie chez tous les cas, un allongement du TQ et TCA était observé respectivement chez 90% et 70% des cas. L'hypofibrinogénémie n'était pas constante, objectivée chez 30% des cas. Ainsi, Les PDF et les D-dimères étaient élevés chez tous nos malades ; La recherche des complexes solubles était positive chez 90% des cas. Malgré la taille réduite de notre échantillon, nos résultats ne dérogent pas à la règle.

Bien qu'il existe d'autres dosages de paramètres plus spécialisés qui permettent un diagnostic précis et précoce de la CIVD peu demandés et difficilement réalisables dans notre contexte, le bilan d'hémostase standard demeure le moyen facile et pratique pour le diagnostic positif.

Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is an acquired syndrome of severe prognosis related to diffuse and uncontrolled systemic activation of coagulation. Several etiologies may be involved. The positive diagnosis is established using a score based on clinical anamnestic criteria and biological elements with reduced sensitivity and specificity. The cornerstone of management remains the early and effective etiological treatment.

Our work is a retrospective study of 10 cases of DIC collected at the hematology laboratory of the Avicenna military hospital in Marrakech. During the period from May 2015 to April 2016, our 10 cases were diagnosed as overt DIC using the score ISTH. This work aims to establish the biological profile of the DIC.

The average age was 51 years with extremes ranging from 30 to 70 years; a clear male predominance was marked. Thus, sepsis and infections are the most common etiologies (30%). The clinical picture was shared between thrombotic and hemorrhagic signs in 80% of cases with the coexistence of the two signs in a single patient. The hemostasis assessment revealed a thrombocytopenia in all cases, TQ and TCA elongation was observed in 90% and 70% of cases, respectively. The hypofibrinogenemia was not constant, objectified in only 30% of the cases. Thus, the PDF and D-dimer were high in all our patients; The search for soluble complexes was positive in 90% of cases. Despite the small size of our sample, our results are no exception.

Although there are more specialized assays of parameters that allow an accurate and early diagnosis of the DIC, they are difficult to achieve thus rarely demanded and difficult to achieve in our context, the standard hemostasis assessment remains the easy and practical means for the positive diagnosis.

ملخص

تعتبر متلازمة تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية، داءا مكتسبا وذا خطورة حادة، ويأتي نتيجة تفعيل كلي وغير منضبط لآليات تخثر الدم. ترتبط هذه المتلازمة بعدة أسباب مرضية مختلفة كما أن التشخيص الايجابي يتم عن طريق الاعتماد على مخطط يرتكز على دلائل سريرية وبيولوجية. ويعتبر العلاج المبكر والفعال للمرض المسبب الحجر الأساس للقضاء على هذا الداء.

عملنا هو دراسة إستيعادية لعشر حالات من تخثر الدم المنتشر أجريت في مختبر أمراض الدم في مستشفى ابن سينا العسكري مراكش، خلال الفترة الممتدة من ماي 2015 إلى أبريل 2016، حيث أنه تم تشخيص العشر حالات بالاعتماد على حصيلة الشركة الدولية للتخثر ووقف النزيف ISTH، وكان هدفنا من الدراسة هو تبيان الملامح البيولوجية لهذه المتلازمة.

حدد متوسط عمر المرضى في 51 سنة، مع 70 سنة كحد أقصى و 30 سنة كحد أدنى، الجنس الذكري كان مهيمنا بشكل واضح، كما أن تعفن الدم والأمراض المعدية اعتبرت من بين ابرز المسببات شيوعا للمتلازمة بنسبة 30%. أما المظاهر السريرية فتنوعت بين العوارض الخثارية و النزيفية في 80% من الحالات، مع وجود تزامن بين العرضين لدى مريض واحد فقط. أظهر تقييم تخثر الدم نقصا في الصفائح لجميع الحالات مع إطالة في أزمنة التجلط TQ و TCA لدى 90% و 70% من الحالات على التوالي، كما أن انخفاض نسبة الفيبرينوجين في الدم لم تظهر سوى لدى 30% من الحالات، أما بالنسبة لمعدلات نواتج تفكك الفيبرينوجين PDF و D-dimères فكانت مرتفعة لدى جميع المرضى، كما أن البحث عن المجمعات القابلة للذوبان CS لم يكن ايجابيا لدى 10% من الحالات . إجمالا على الرغم من صغر حجم العينة، إلا أن نتائجنا لم تشكل استثناءا للدراسات المنجزة عالميا.

على الرغم من انه توجد فحوصات أكثر دقة -قليلة الطلب وصعبة التنفيذ- والتي تسمح بالتشخيص الدقيق

والمبكر للمتلازمة، إلا أنه تفضل فحوصات تخثر الدم الأساسية هي الوسيلة السهلة والعملية للتشخيص الايجابي.

BIBLIOGRAPHIE

1. **L.W.W. Ho, P.C.A. Kam, C.L. Thong**
"Disseminated intravascular coagulation"
Curr. Anaesth. Crit. care, vol. 16, issue. 3, pp. 151-161, 2005.
2. **P.E. Bollaert, D. Annane, H. Aube, J.P. Bedos, A. Cariou, D. du Cheyron, M. Gainnier, B. Guillois, G. Hilbert, T. Lecompte, A. Legras,**
"Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation: définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes)"
Réanimation 2002, vol. 11, pp. 567-74, 2002.
3. **Dupuy. M,**
"Injections de matière cérébrale dans les veines"
Gaz Med Paris, vol. 2, p. 524, 1834.
4. **Trousseau. A,**
"Phlegmasia alba dolens"
Clin Med Hotel Dieu Paris, vol. 3, p. 695, 1865.
5. **Naunyn. B. I,**
"Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Thiere und ihre Folgen"
Arch Exp Pathol Pharmacol, vol. 3, pp. 1-17, 1873.
6. **Wooldridge LC,**
"Note on the relation of the red cell corpuscles to coagulation"
Practitioner, vol 38, p. 187, 1886.
7. **Wooldridge LC,**
"Ueber intravasculare gerinnungen,"
Arch Ant Physiol Abt, p. 397, 1886.
8. **Levi. M, van. der. Poll. T,**
"A Short Contemporary History of Disseminated Intravascular Coagulation,"
Semin Thromb Hemost, vol. 1, no. 212, pp. 874-880, 2014.
9. **Ratnoff. OD, Pritchard. JA, Colopy. JE,**
"Hemorrhagic states during pregnancy,"
N Engl J Med, vol. 253, pp. 97-102, 1955.
10. **Lasch. HG, Heene. DL, Huth. K, Sandritter. W,**
"Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy ('Verbrauchskoagulopathie'),"
Am J Cardiol, vol. 20, pp. 381-391, 1967.

11. **McKay. DG,**
"Disseminated Intravascular Coagulation: An Intermediary Mechanism of Disease," *New York, NY Hoeber Med. Div. Harper Row*, 1965.
12. **Matsuda. T,**
"Clinical aspects of DIC–disseminated intravascular coagulation"
Pol J Pharmacol, vol. 48, p. 73, 1996.
13. **Smith. OP, White. B, Vaughan. D, Rafferty. M, Claffey. L, Lyons. B, Casey. W,**
"Use of protein–C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus–induced purpura fulminans"
Lancet, vol. 350, p. 1590, 1997.
14. **Cheng Hock Toh, Micheal Dennis.**
"Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope"
BMJ, vol. 327, p. 974, 2003.
15. **Gando. S, Nanzaki. S, Kemmotsu. O,**
"Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: application of clinical decision analysis"
Ann Surg, vol. 229, p. 121, 1999.
16. **Hulka. F, Mullins. RJ, Frank EH**
"Blunt brain injury activates the coagulation process"
Arch Surg, vol. 131, p. 923, 1996.
17. **Selladurai. BM, Vickneswaran. M, Duraisamy. S,**
"Coagulopathy in acute head injury a study of its role as a prognostic indicator,"
Br J Neurosurg, vol. 11, p. 398, 1997.
18. **Oshiro. A, Yanaqida. Y, Gando. S, Henzan. N, Takahashi. I, Makise. H.**
"Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation"
Crit Care, vol. 18, p. 61, 2014.
19. **Gando. S, kameue. T, Nanzaki. S, Nakanishi. Y,**
"Cytokines, soluble thrombomodulin and disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome,"
Thromb. Res., vol. 80, pp. 519–526, 1995.

20. **Gilbert. WM, Danielsen. B,**
"Amniotic fluid embolism: decreased mortality in a population-based study"
Obstet. Gynecol, vol. 93, p. 973, 1999.
21. **Sibai. BM, Ramadan. MK, Usta. I, Salama M, Mercer BM, Friedman. SA**
"Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome)"
Am J Obs. Gynecol, vol. 169, p. 1000, 1993.
22. **Mjahed. K, Hammamouchi. B, Hammoudi. D, Harti. A, Miquil. M,**
"Critical analysis of hemostasis disorders in the course of eclampsia: Report of 106 cases,"
Gynecol Obs. Biol Reprod, vol. 27, p. 607-10., 1998.
23. **Falanga, A, Consonni. R, Marchetti. M, Locatelli. G,**
"Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells"
Blood, vol. 92, pp. 143-51, 1998.
24. **Levi. M, Ten Cate. H,**
"Disseminated Intravascular Coagulation "
N Engl J Med., vol. 341(8), pp.586-92, 1999.
25. **Sallah. S, Wan. JY, Nguyen. NP,**
"Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study,"
Thromb Haemost, vol. 86, p. 828-33, 2001.
26. **Levi. M, de Jonge E, J. Meijers,**
"The diagnosis of disseminated intravascular coagulation,"
Blood Rev, pp. 217-223, 2002.
27. **"XXIIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence sur les CIVD en réanimation: définition, classification et traitement "**
Sang Thromb. Vaiss., vol. 15, pp. 38-48, 2003.
28. **Levi. M,**
"disseminated intravascular coagulation"
hemostasis & thrombosis. pp. 2064-2075, 2017.
29. **Samama. MM et al,**
"Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements"
Com. Coord. Hôtel-Dieu, 2009.

30. **Giesen. PL et al,**
"Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis"
Proc. Natl. Acad. Sci., pp. 2311-2315, 1999.
31. **Marcel Levi, Van der Poll, Hugo. ten Cate,**
"Endothelium: interface between coagulation and inflammation"
Crit. Care Med., vol. 30, p. S220-S224., 2002.
32. **Satta. N. et al,**
"Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide"
J. Immunol., pp. 3245-3255, 1994.
33. **Levi M, Van der Poll T,**
"Inflammation and coagulation"
Crit Care Med, vol. 38, pp. S26-34, 2010.
34. **Esmon. CT,**
"Role of coagulation inhibitors in inflammation"
Thromb. Haemost., vol. 86, p. 51-6, 2001.
35. **Shimura. M, et al,**
"Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation,"
Am. J. Hematol., vol. 55, pp. 169-174, 1997.
36. **Braat. EA,et al,**
"Inactivation of single-chain urokinase-type plasminogen activator by thrombin in human subjects,"
J. Lab. Clin. Med., vol. 134(2), pp. 161-167, 1999.
37. **Ben Ghanem elmehdi,**
"La coagulation intravasculaire disséminée. à propos de 30 cas diagnostiqués au laboratoire d'hématologie de l'Hopital militaire d'instruction Mohammed V rabat"
2010
38. **Osier. Y, Mignon. A,**
"Ou sommes-nous de la modulation de la coagulation dans le sepsis"
Conférence d'actualisation, pp. 303-318, 2004.

39. **Oikonomopoulou K et al,**
"Interactions between coagulation and complement their role in inflammation"
Semin. Immunopathol., 2012.
40. **Van der Poll. T, et al.**
"Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation"
Semin. Thromb. Hemost., 2001.
41. **Goudrmand J,**
"Goagulation intravasculaire disséminée"
Gerard Sebahoun hématologie Clin. Biol., pp. 459-465, 2005.
42. **Lawrence LK leung,**
"Clinical features, diagnosis and treatment of DIC in adults"
2016
43. **Hamza. B,**
"LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE : ACTUALITÉS PHYSIOPATHOLOGIQUES,
DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES"
FMPR, 2016
44. **Iba. T, et al.,**
"Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis"
Blood Rev., vol. 30, no. 2, pp. 149-155, 2016.
45. **Potron. G,**
"coagulation intravasculaire disséminée"
La Rev. Du Prat. .Héamtologie, vol. 50, pp. 689-693, 2000.
46. **J.-M. Girardel, I. Malkoun**
"Quelle exploration de l'hémostase dans les accidents vasculaires cérébraux?"
Immuno-analyse Biol. Spécialisée, vol. 21, pp. 239-245, 2006.
47. **Bellut, Elalamy. I,**
"Coagulation Intra Vasculaire Disséminée"
EMC Hématologie, p. 2006. 1(1): p. 1-p. 11., 2006.
48. **Marie-Hélène Denninger**
"L'exploration biologique des coagulations,"
STV, vol. 22, pp. 20-32, 2010.

49. **Muller–Berghaus. G, ten Cate H, Levi M.**
“Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches,”
Thromb Haemost, vol. 82, no. 2, pp. T706–12, 1999.
50. **Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, Yan B, Chao YB, Fernandez JA, Griffin JH,**
“Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic Complications”
Crit Care Med., vol. 28, no. 7, pp. 2209–16, 2000.
51. **Mammen. EF,**
“Disseminated intravascular coagulation (DIC)”
Clin Lab Sci, vol. 13, no. 4, pp. 239–45, 2000.
52. **Bick RL,**
“Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment”
Hematol Oncol Clin North Am, vol. 17, no. 1, pp. 149–76, 2003.
53. **Wada. H, Matsumoto. T, and Yamashita. Y,**
“Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC quidlines”
J. intensive care, vol. 2, no. 1, p. 15, 2014.
54. **Ferrand. FR et al,**
“Coagulation intravasculaire disséminée et tumeurs solides”
Bulletin du Cancer, vol. 101, no. 6, pp. 580–592, 2014.
55. **Gando. S, et al.,**
“Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients”
Clin Appl Thromb Hemost, vol. 11, no. 1, pp. 71–76, 2005.
56. **Taylor. FB. Jr, Toh. CH, Hoots. WK, Wada. H, Levi. M,**
“Scientific and Standardization Committee Communications Towards Definition , Clinical and Laboratory Criteria , and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation*
Thromb Haemost., vol. 86 (5), pp. 1327–1330, 2001.
57. **Elalamy.I,**
“Coagulation intravasculaire disséminée”
EMC Elsevier SAS Paris, vol. 13–22–NaN–2, 2012.

58. **Kaneko. T, Wada. H,**
"Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation"
J. Clin. Exp. Hematop., vol. 51, no. 2, pp. 67-76, 2011.
59. **Levi. M,**
"Disseminated intravascular coagulation"
Crit. Care Med., vol. 35, no. 9, pp. 2191-2195, 2007.
60. **Toh. CH 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, vol. 100, no. 7, pp. 2522-2529, 2002.
61. **Ishikura. H et al,**
"New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study"
Crit. Care, vol. 18, no. 1, p. R19, 2014.
62. **Angstwurm. MW, Dempfle. CE, Spannagl. M,**
"New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores"
Crit. Care Med., vol. 34, no. 2, p. 314-320; quiz 328, 2006.
63. **Erez. O,**
"Disseminated intravascular coagulation in pregnancy - Clinical phenotypes and diagnostic scores"
Thromb. Res., vol. 151, pp. S56-S60, 2017.
64. **Bollaert. P.E, et al**
"Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes)"
Reanimation, pp. 567-574, 2002.
65. **Ozier. Y,**
"caractéristiques évolutives des CIVD septiq, traumato, grossesse, insuffisance hépatique"
Reanimation, pp. 618-628, 2002.
66. **Angstwurm. M, Hoffmann. J, Ostermann. H, Frey. L, Spannagl. M,**
"Schwere sepsis und disseminierte intravasale gerinnung: Substitution von antithrombin"
Anaesthesist, vol. 58, no. 2, pp. 171-179, 2009.

67. **Boral. BM, Williams. DJ, Boral. LI,**
"Disseminated intravascular coagulation"
Am. J. Clin. Pathol., vol. 146, no. 6, pp. 670-680, 2016.
68. **Levi. M,**
"Disseminated intravascular coagulation,"
Hoffman Textb. Hematol., 2001.
69. **Kramer. J, Otten. HM, Levi. M, Ten Cate. H,**
"The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases"
Reanimation, vol. 11, no. 8, pp. 575-583, 2002.
70. **Letsky. EA,**
"Disseminated intravascular coagulation"
Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., vol. 15, no. 4, pp. 623-644, 2001.
71. **Owono Etoundi, P et al,**
"Complications obstétricales admises en réanimation : épidémiologie , diagnostic et pronostic Complications Obstétricales Admises en Réanimation : Épidémiologie , Diagnostic et Pronostic"
February, 2017.
72. **Ikezoe. T,**
"Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin"
Int. J. Hematol., vol. 100, no. 1, pp. 27-37, 2014.
73. **Kadohira. Y et al,**
"Aortic aneurysm-associated disseminated intravascular coagulation that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban"
Intern. Med., vol. 56, no. 21, pp. 2913-2917, 2017.
74. **Zhang. Y, et al,**
"Aortic aneurysm and chronic disseminated intravascular coagulation: a retrospective study of 235 patients"
Front. Med., vol. 11, no. 1, pp. 62-67, 2017.
75. **Blanloeil. Y, et al,**
"Management of disseminated intravascular coagulation. Current practices"
Ann. Françaises d'Anesthésie Réanimation, vol. 24, no. 4, pp. 444-448, 2005.

76. **Di Nisio. M, et al,**
"Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET)"
Thromb. Res., vol. 129, no. 5, pp. e177-e184, 2012.
77. **L.W.W. Ho, P.C.A. Kam, C.L. Thong**
"Disseminated intravascular coagulation,"
Nat. Rev. Dis. Prim., vol. 2, p. 16038, 2016.
78. **Mirka. S, Tallgren. M,**
"Modified score for disseminated intravascular coagulation in the critically ill"
Intensive Care Med, vol. 31, pp. 1209-1214, 2005.
79. **Sawamura.A et al,**
"Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality"
Thromb. Res., vol. 124, no. 5, pp. 608-613, 2009.
80. **Luis del Carpio-Orantes, Jorge José García-Ortiz,**
"Coagulación intravascular diseminada Serie de casos y revisión de la literatura"
Rev Med Inst Mex Seguro Soc, vol. 52, no. 6, pp. 680-3, 2014.
81. **Koami.H et al,**
"What factor within the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) criteria is most strongly correlated with trauma induced DIC? A retrospective study using thromboelastometry in a single center in Japan,"
Eur. J. Trauma Emerg. Surg., vol. 43, no. 4, pp. 431-438, 2017.
82. **A. Rochette, Y. Jullien, and J. D. U. Cailar,**
"Coagulation intravasculaire disseminee : Etude retrospective de 14 cas obstétricaux aigus Disseminated intravascular coagulation"
Ann. Fran. d'Anes. et de Réani. Vol 2., pp. 259-265, 1983.
83. **Squizzato. A, Rancan. E, Thachil. J, Di Nisio. M,**
"Diagnosis of overt and non overt disseminated coagulation: A survey among experts and a call for action from ISTH,"
Thromb. Res., 2017.
84. **Siegal. T, Seligsohn. U, Aghai. E, Moden. M,**
"Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases"
Thromb Haemost., vol. 39, no. 1, pp. 122-34, 1978.

85. **Spero. JA, Lewis. JH,**
"Disseminated intravasculaire coagulation. Finding in 346 patients.,"
Thromb Haemost, vol. 43, no. 1, pp. 28-33, 1980.
86. **Okajima. K, Sakamoto. Y,**
"Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: a study of 204 cases,"
Am J Hematol, vol. 65, no. 3, pp. 215-22, 2000.
87. **Bick. RL,**
"Disseminated intravascular coagulation"
Nat. Rev. Dis. Prim., vol. 2, no. 3, p. 16038, 2016.
88. **Dhainaut. JF, Charpentier. J,**
"COMMUNICATION DES EXPERTS CIVD et défaillance d ' organes : arguments expérimentaux et cliniques"
Réanimation 2002, vol. 11, pp. 599-607, 2002.
89. **Oh. D, Jang. MJ, Lee. SJ, Chong. SY, Kang. MS, Wada. H,**
"Evaluation of modified non-overt DIC criteria on the prediction of poor outcome in patients with sepsis"
Thromb. Res., vol. 126, no. 1, pp. 18-23, 2010.
90. **Gando. S, et al,**
"A multicenter , prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis"
Crit Car, vol. 17 pp. 0-7, 2013.
91. **Miyashima.Y, et al,**
"Prediction of Disseminated Intravascular Coagulation by Liver Function Tests in Patients with Japanese Spotted Fever"
Intern. Med, vol. 57, pp. 197-202, 2017.
92. **Akca. S, Haji-Michael. P, de Mendonça. A, Suter. P, Levi. M,**
"Time course of platelet counts in critically ill patients,"
Crit Care Med, vol. 30, no. 4, pp. 735-6, 2002.
93. **Levi. M, Steven. MO,**
"Coagulation abnormalities in critically ill patients"
Crit Care, vol. 10, no. 4, p. 222, 2006.

94. **Bick. RL, FACP Steven M. Scates,**
"Disseminated Intravascular Coagulation"
Lab. Med., vol. 23, no. 3, pp. 161–165, 1992.
95. **Dhainaut. JF, Yan. SB, Joyce. DE, Pettilä. V, Basson. B, Brandt. JT, Sundin. DP, Levi. M,**
"Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated"
Haemostasis, no. November 2003, pp. 1924–1933, 2004.
96. **MacLeod. JB, Lynn. M, McKenney. MG, Cohn. SM, Murtha. M,**
"Early coagulopathy predicts mortality in trauma"
J Trauma, vol. 1, no. 55, pp. 39–44, 2003.
97. **Chakraverty. R, Davidson. S, Peggs. K, Stross. P, Garrard. C,**
" The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care Population"
98. **Bick. RL,**
"Disseminated Intravascular Coagulation : Objective Clinical and Laboratory Diagnosis , Treatment , and Assessment of Therapeutic Response"
vol. 22, no. 1, pp. 69–88, 1996.
99. **Bakhtiari. K, Meijers. JC, de Jonge. E, Levi. M,**
"Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation"
Crit Care Med, vol. 32, pp. 2416–21, 2004.
100. **Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG**
"Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation"
Br J Haematol, vol 145(1), pp. 24–33, 2009.
101. **Undas A.,**
"Determination of Fibrinogen and Thrombin Time (TT),"
Methods Mol Biol., vol. 1646, p. 105–110, 2017.
102. **Levi M, Meijers. JC,**
"DIC:Which laboratory tests are most useful"
Blood Rev, vol. 25, no. 1, pp. 33–7, 2010.
103. **Di Nisio. M, Thachil. J,**
"Management of disseminated intravascular coagulation: a survey of the International Society on Thrombosis and Haemostasis,"
Thromb Res, vol. 136, pp. 239–42, 2015.

104. **Wada. H et al,**
"Comparison of Diagnostic Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) : Diagnostic Criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for Overt DIC,"
Am J Hematol, vol. 22, no. September 2002, pp. 17-22, 2003.
105. **Hayakawa. M, Gando. S,**
"A prospective comparative study of three sets of criteria for disseminated intravascular coagulation: ISTH criteria vs Japanese criteria,"
Clin Appl Thromb Hemost, vol. 13, p. 65-72., 2007.
106. **Gando. S, Iba. T, Eguchi. Y, Ohtomo. Y, Okamoto. K, Koseki. K et al,**
"A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria,"
Crit Care Med, vol. 34, p. 625-31., 2006.
107. **Kienast. J, Juers. M, Wiedermann. CJ, Hoffmann. JN, Ostermann. H, Strauss. R et al.**
"Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation.,"
J Thromb Haemost, vol. 4, pp. 90-7, 2006.
108. **Sang Ook Ha, Sang Hyuk Park, Sang-Bum Hong,**
"Performance Evaluation of Five Different Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Predicting Mortality in Patients with Complicated Sepsis"
J Korean Med Sci, vol. 31, pp. 1838-1845, 2016.
109. **Takemitsu. T, et al,**
"Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation"
Thromb Haemost, vol. 105, p. 4, 2011.
110. **LEBLANC. RM,**
"Le pré-analytique en hémostase et les recommandations du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT),"
Option/Bio, vol. 20, no. 417, pp. 20-21, 2009.
111. **"recommandations pré-analytiques en hémostase – GEHT:révision partielle october 2015"**
2015
112. **Schved. JF,**
"physiologie de l'hémostase,"
Fac. Médecine Montpellier, 2007.

113. **Revel. T, Doghmi, K**
"Physiologie de l'hémostase,"
EMC – Dent., vol. 1, pp. 71–81, 2004.
114. **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,"
Univ. Paul Sabatier – Toulouse, p. 78, 2001.
115. **Bellucci. Sylvia,**
"Physiologie de l'hémostase primaire"
EMC Hématologie, 2002
116. **Meziani. F, Delabranche. X, Mortaza. S, Asfar. P,**
"les microparticules circulantes : un nouvel acteur dans le Sepsis?,"
Réanimation, pp. 120–125, 2008.
117. **Furie. B, Furie. B.C,**
"Thrombus formation in a living mouse"
Pathophysiol Haemost Thromb, vol. 35, pp. 1–4, 2006.
118. **Ronald Hoffman MD**
Hematology basic principles and practice. 2013
119. **Hoffbrand. AV, Moss. PAH, Pettit. JE,**
"Essential haematology"
Malden, Mass.: Wiley-Blackwell, 2011.
120. **Hoffbrand, Mehta. AB,**
Hématologie
Paris: De Boeck, 2003.
121. **Medcalf. RL,**
"Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system,"
J Thromb Haemost, pp. 132–42, 2007.
122. **Nougier. C, Marijon. A,**
"Caractéristiques immuno-analytiques des D-dimères.,"
Immuno-analyse et Biologie Spécialisée, vol. 27, pp. 83–88, 2012.
123. **Fourrier. F,**
"Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation,"
Réanimation, vol. 11, pp. 341–348, 2002.



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَسَمُ الطَّيِّبِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ
أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مَقْنَتِي
وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَحْوَالِهَا؛ فِي
كُلِّ الصُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ، بِلَا إِخْلَافٍ وَسُعي فِي اسْتِنْقَائِهَا
مِنَ الْفَلَاحِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ وَأَسْتَرْ عَوْرَتَهُمْ وَأَكْتُمَ
سِرَّهُمْ
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِلَا إِخْلَافٍ
رِغَائِنِي الْكُفْيَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالصَّالِحِ
وَالصَّادِقِ وَالْعَدُوِّ
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى صَلْبِ الْعِلْمِ أَسْحَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا
لِأَخْلَافِهِ
وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرُنِي وَأَكُونَ أَخًا
لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمَهْنَةِ الْكُفْيَةِ، مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ
وَالْتَّقْوَى
وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصْداقَ إِيْمَانِي فِي سِرِّي وَعِلَانِيَتِي
ثَبِيَّةٌ مِمَّا يُشَيِّنُهَا الْجَاهُ اللَّهُ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنِينَ
وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

أطروحة رقم 245

سنة 2018

مساهمة التخثر في تشخيص تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية بصدد 10 حالات مع مراجعة الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/07/13

من طرف

السيد محمد عدنان اهريرة

المزاداد في 10 ابريل 1989 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية – عامل نسيجي – تخثر – انحلال الفيبرين

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

م. شكور

أستاذ في أمراض الدم

م. أيت عامر

أستاذ مبرز في أمراض الدم

م. الزياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة

السيد

السيد

السيد