

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE BIOLOGIE MÉDICALE**

Soutenu devant le jury interrégional

le 15 septembre 2011

par Monsieur CAU Sylvain

Conformément aux dispositions du décret
du 23 janvier 2003 tient lieu de :

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**ÉVALUATION DES MONOMÈRES DE FIBRINE
EN TANT QUE PARAMÈTRE PRÉDICTIF DANS LA
CIVD CHEZ DES PATIENTS EN SEPSIS SÉVÈRE**

Président : M. le Professeur Jacques AUBRY, Professeur d'Immunologie

Membres du jury :

Mme le Docteur Anne TESSIER-MARTEAU, AHU en Hématologie

M. le Docteur Nicolas LEROLLE, PH en Réanimation Médicale

M. le Professeur Alain MERCAT, PU-PH en Réanimation Médicale

M. le Professeur Marc ZANDECKI, PU-PH en Hématologie

SOMMAIRE

ÉVALUATION DES MONOMÈRES DE FIBRINE EN TANT QUE PARAMÈTRE PRÉDICTIF DANS LA CIVD CHEZ DES PATIENTS EN SEPSIS.....	0
SOMMAIRE	0
1. INTRODUCTION.....	5
1.1 La CIVD	5
1.1.1 Définition	5
1.1.2 Epidémiologie	6
1.1.3 Physiopathologie	6
1.1.3.1 Rappels physiologiques (Figure 1).....	6
1.1.3.2 Activation de la coagulation dans la CIVD.....	12
1.1.3.3 Le système fibrinolytique au cours de la CIVD	14
1.2 La CIVD liée au sepsis	15
1.2.1 Le sepsis : définition	15
1.2.2 Sepsis, CIVD et défaillance d'organe: physiopathologie	16
1.3 La CIVD : diagnostic.....	17
1.3.1 Les différents scores de CIVD	17
1.3.2 Les marqueurs biologiques de la CIVD.....	19
1.3.2.1 La numération plaquettaire.....	19
1.3.2.2 Les tests globaux de la coagulation.....	19
1.3.2.3 Le taux de fibrinogène.....	19
1.3.2.4 Produits issus de la dégradation du fibrinogène et de la fibrine.....	20
1.3.2.5 Les produits de la fibrinolyse	21
1.3.2.6 Les inhibiteurs naturels de la coagulation	21
1.4 La CIVD : pronostic	22
1.5 Les scores de défaillance d'organe	22
1.6 Objectifs de l'étude.....	24
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES	25

2.1 Patients.....	25
2.2 Données cliniques recueillies.....	26
2.3 Prélèvements sanguins.....	26
2.3.1 Détermination du taux de plaquettes.....	26
2.3.2 Détermination des paramètres de la coagulation.....	26
2.3.2.1 Mesure du temps de Quick.....	27
2.3.2.2 Mesure du taux de fibrinogène.....	27
2.3.2.3 Titrage des D-dimères.....	27
2.3.2.4 Dépistage des complexes solubles.....	27
2.3.2.5 Dosage de l'antithrombine.....	28
2.3.2.6 Dosage des monomères de fibrine.....	28
2.3.2.7 Dosage de la protéine C.....	28
2.4 Interprétation des résultats.....	29
2.4.1 Définition des valeurs pathologiques.....	29
2.4.2 Calcul du score de CIVD décompensée selon la définition de l'ISTH.....	29
2.4.3 Méthodes statistiques utilisées.....	30
3. RÉSULTATS.....	31
3.1 Analyse descriptive de la population.....	31
3.2 Détermination des différents paramètres biologiques en fonction du temps.....	31
3.3 Détermination des valeurs seuils de MF pour le calcul du score ISTH-MF.....	32
3.4 Résultats des scores ISTH.....	33
3.4.1 Scores ISTH : données en fonction des jours de suivi.....	33
3.4.2 Scores ISTH : pourcentages de CIVD décompensées.....	34
3.4.3 Scores ISTH : répartition à J0.....	35
3.4.4 Scores ISTH : survie à J28 selon le score à J0.....	36
3.5 Monomères de fibrine et CIVD.....	37
3.5.1 Corrélation DD-MF.....	37
3.5.2 Monomères de fibrine et CIVD biologique décompensée.....	37
3.5.3 Monomères de fibrine et pré-CIVD.....	38
3.6 Marqueurs prédictifs de mortalité.....	39

4. DISCUSSION	41
4.1 Analyse descriptive de la population	41
4.2 Détermination des valeurs seuils pour les MF	41
4.2.1 Détermination du seuil de faible augmentation des MF : résultats chez volontaires sains	41
4.2.2 Détermination du seuil de forte augmentation des MF	42
4.3 Monomères de fibrine	42
4.3.1 Résultats chez les patients en sepsis sévère	42
4.3.2 Corrélation monomères de fibrine - D-dimères	42
4.4 Résultat des scores ISTH	43
4.4.1 Score ISTH de CIVD non décompensé	43
4.4.2 Prévalence de CIVD décompensée	43
4.4.3 Evolution au cours du temps :	43
4.4.4 Mortalité à J28 en fonction du score ISTH à J0	44
4.4.5 Corrélation ISTH-DD – ISTH-MF	44
4.4.6 Comparaison des performances	44
4.5 Aspect pratique	45
4.6 Réponses aux questions posées	45
4.6.1 Le taux de MF à J0 peut il être utilisé comme marqueur prédictif de la survenue d'une CIVD décompensée dans les jours suivants ?	45
4.6.2 Le taux de MF à J0 est il prédictif de mortalité à J28 ?	46
4.6.3 Le taux de MF à J0 peut il être utilisé comme aide au diagnostic de CIVD décompensée ?	46
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	48
BIBLIOGRAPHIE	49
TABLE DES ANNEXES	55
Annexe 1	56
Annexe 2	57
Annexe 3	58
Annexe 4	59

Annexe 5	60
TABLE DES ILLUSTRATIONS	62
GLOSSAIRE	63

1. INTRODUCTION

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une complication fréquente retrouvée chez les patients en sepsis sévère admis en réanimation médicale. La CIVD est associée à une augmentation de la mortalité malgré la prise en charge des patients en unités de soins intensifs (USI) : la mortalité en USI chez les patients atteints de CIVD varie de 40% à 54,1% selon les études (1-3). Le sepsis est la cause la plus fréquente de CIVD (4) : une CIVD est présente chez 22,4% (5) à 40,7% (6) des patients atteints de sepsis sévère. Le manque de sensibilité et de spécificité des paramètres diagnostiques ne facilite pas la prise en charge précoce, et lorsque le diagnostic positif de la CIVD est réalisé, les signes cliniques de défaillance multiviscérale sont généralement déjà présents. De plus, il n'existe pas actuellement de traitement spécifique de la CIVD. L'identification de paramètres diagnostiques plus sensibles ainsi que de marqueurs prédictifs de la CIVD permettrait une prise en charge plus rapide et une attitude thérapeutique plus active et plus précoce afin de limiter la survenue de la CIVD et de ses complications mettant en jeu le pronostic vital des patients.

1.1 La CIVD

1.1.1 Définition

La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis caractérisé par une activation systémique diffuse non contrôlée de la coagulation. Cette activation diffuse va conduire à la formation de dépôts de fibrine dans les vaisseaux et les micro-vaisseaux, limitant l'apport en oxygène dans les tissus concernés, et pouvant induire leur altération fonctionnelle (nécrose). Cette activation de la coagulation a aussi comme conséquence une consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes pouvant être à l'origine ou majorant des manifestations hémorragiques. La CIVD va donc s'exprimer cliniquement de deux façons : des manifestations hémorragiques, liées aux déficits en facteurs de la coagulation et en plaquettes, et par une défaillance multiviscérale liée à une ischémie due à la

formation de thrombi dans les micro-vaisseaux. Si les capacités de synthèse de ces facteurs ne sont pas débordées par le processus de consommation, la CIVD est dite compensée ou débutante. On parle aussi de pré-CIVD. Cette pré-CIVD peut être le prélude d'une CIVD décompensée. La CIVD est dite décompensée soit lorsque les capacités de synthèse hépatique sont débordées (par l'intensité ou la durée de la consommation ou par l'existence d'une pathologie hépatique préalable ou acquise), soit lorsque le processus de fibrinolyse secondaire est exacerbé ou prédominant (7).

1.1.2 Epidémiologie

La fréquence de survenue d'une CIVD par patient hospitalisé a été estimée à 1,72% (4). La CIVD n'est pas une maladie en soi. Elle est toujours secondaire à une anomalie initiale. Les pathologies sous jacentes les plus fréquemment associées à une CIVD sont les leucémies aiguës à prolymphocytes (LAM3-FAB), les hépatites fulminantes et le sepsis (Annexe 1) (4). Une CIVD est présente chez 22,4% (5) à 40,7% (6) des patients atteints de sepsis sévère. Le sepsis est la cause la plus fréquente de CIVD (4). La mortalité liée à une CIVD chez des patients en sepsis varie de 33,9% à 43% selon les études (1, 6, 8).

1.1.3 Physiopathologie

La CIVD est due à la libération brusque de facteur tissulaire entraînant une génération massive de thrombine, avec dépassement des capacités de contrôle des mécanismes compensateurs.

1.1.3.1 Rappels physiologiques (Figure 1)

La génération de thrombine

Physiologiquement, la coagulation est initiée par l'exposition du facteur tissulaire (FT) à la circulation sanguine suite à une lésion vasculaire. Ce phénomène reste localisé au niveau de la brèche vasculaire, entraînant localement la formation d'un caillot de fibrine. Le

processus se décompose en deux étapes : tout d'abord l'initiation avec la formation des premières traces de thrombine puis l'amplification et l'entretien de la génération de thrombine.

Le FT, une fois au contact du sang et des facteurs procoagulants, va initier la cascade de la coagulation et entraîner la génération de thrombine : le FT va activer le facteur VII en facteur VIIa (FVIIa) et va se lier à ce dernier. Le complexe FT/FVIIa entretient l'activation du facteur VII et active les facteurs IX et X. Le facteur Xa ainsi produit agit sur la prothrombine pour former les premières traces de thrombine qui à elles seules sont insuffisantes pour générer de la fibrine (9).

Cette génération de thrombine est une réaction qui s'entretient et s'auto-amplifie: les premières traces de thrombine activent les cofacteurs V et VIII ainsi que les plaquettes, qui, en externalisant leurs phospholipides, apportent une surface indispensable à l'activation des facteurs procoagulants X et IX, permettant la formation des complexes ténase et prothrombinase. La thrombine formée active également la voie intrinsèque de la coagulation par activation directe du facteur XI. La thrombine en quantité suffisante agit sur le fibrinogène pour former la fibrine, réseau consolidant le clou plaquettaire généré lors de l'étape de l'hémostase primaire.

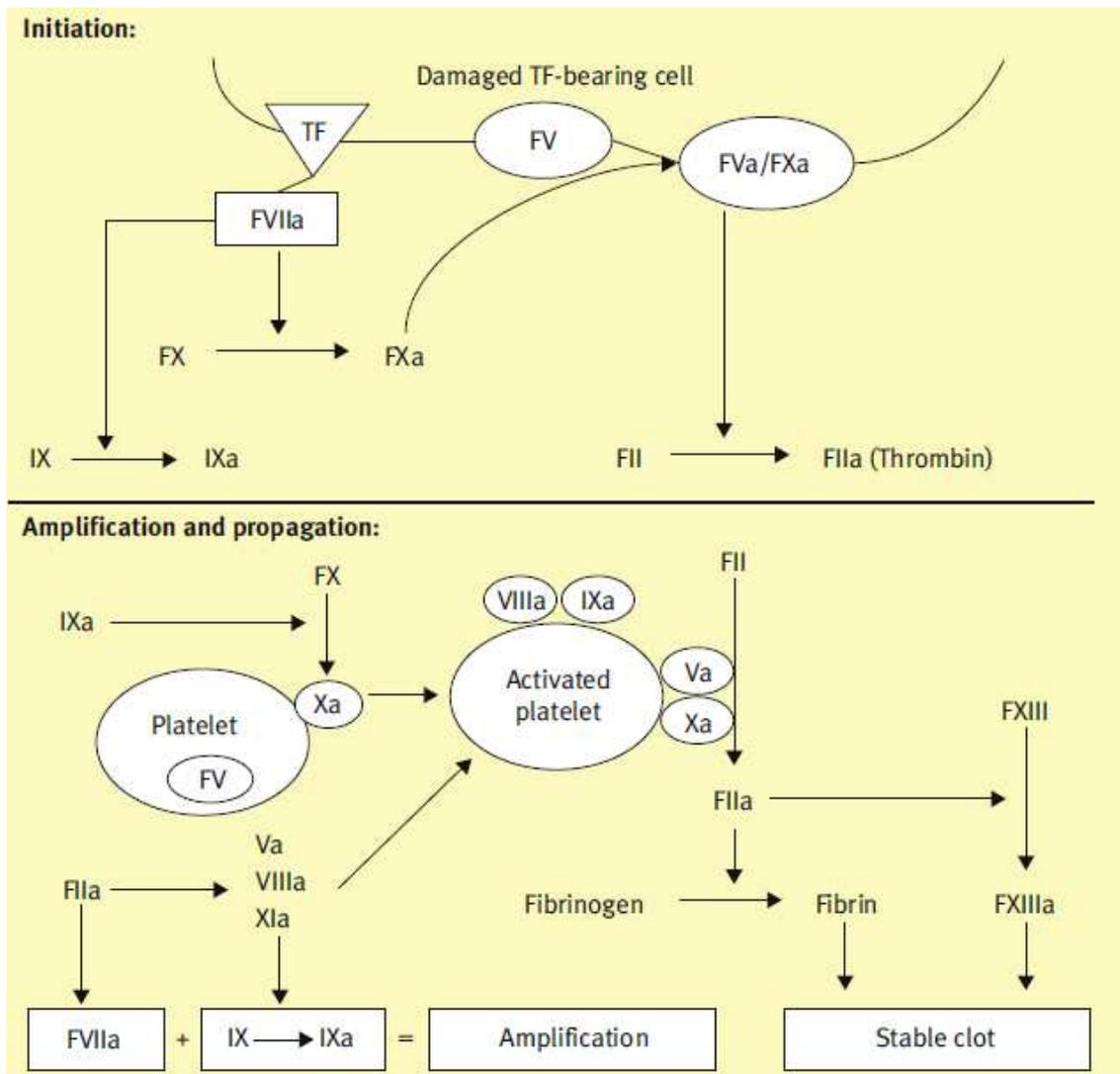


Figure 1 : Les deux phases de la cascade de la coagulation : l'initiation avec la formation des premières traces de thrombine puis l'amplification dont va résulter la formation d'un réseau de fibrine stabilisée. Eyre et al., 2010 (9) TF : facteur tissulaire

La fibrinoformation

Le fibrinogène est constitué de 6 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes A α , 2 chaînes B β et 2 chaînes γ . Ces chaînes polypeptidiques sont arrangées en 3 domaines : les domaines périphériques D et le domaine central E (figure 2) (10). L'action protéolytique de la thrombine sur les régions amino-terminales des chaînes α et β du fibrinogène transforme le fibrinogène en monomère de fibrine (MF) et libère deux fibrinopeptides A et B. Ceci va entraîner l'exposition des sites de polymérisation et des changements conformationnels sur le monomère de fibrine qui va alors avoir une forte tendance à polymériser et former des

complexes solubles avec le fibrinogène, d'autres MF mais aussi des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine qui exposent des sites de polymérisation. Les complexes solubles, aussi appelés « fibrine soluble » ont une composition hétérogène et contiennent des MF et du fibrinogène avec une extension variable des liaisons covalentes (11). Les polymères solubles sont stabilisés par le facteur XIIIa qui forme des liaisons covalentes entre les chaînes α et γ de monomères voisins. Les polymères insolubles stabilisés par le facteur XIIIa forment le caillot de fibrine (12) (Figure3).

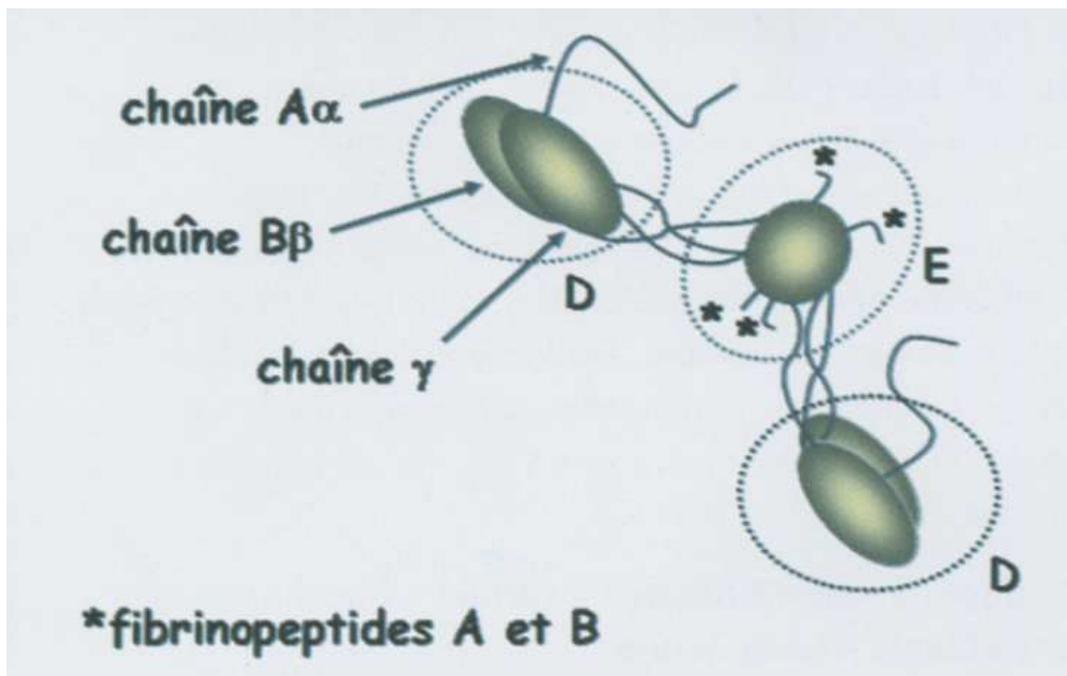


Figure 2 : La molécule de fibrinogène comporte 6 chaînes peptidiques (chaînes $A\alpha$, $B\beta$ et γ) arrangées en 3 domaines, les domaines périphériques D et le domaine central E. Les fibrinopeptides A et B sont clivés par la thrombine, permettant un réarrangement stérique de la molécule qui précipite en réseau de fibrine avec des molécules analogues. Hanss et al., 2006 (10)

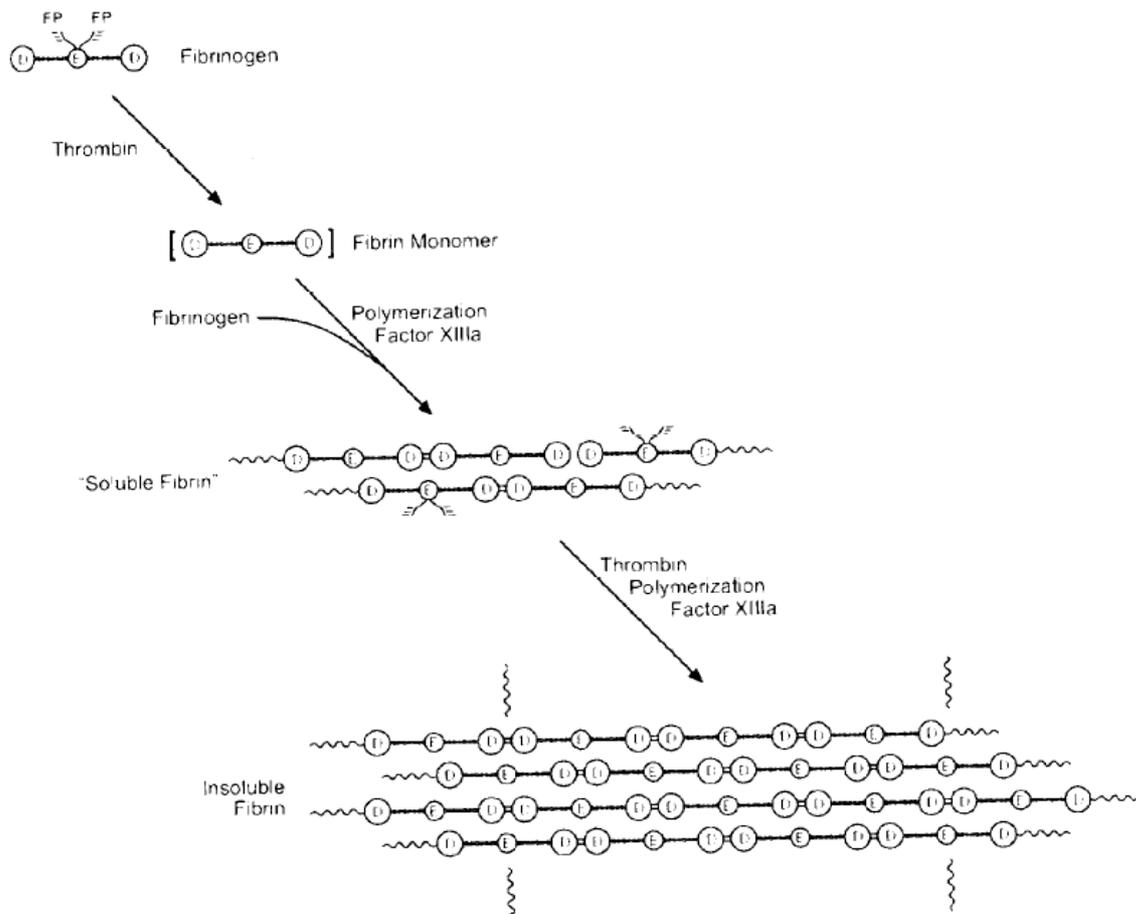


Figure 3 : Formation de la fibrine soluble. La dégradation du fibrinogène va libérer des monomères de fibrine (MF) qui en polymérisant avec d'autres MF, du fibrinogène ou des produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène vont former la fibrine soluble également appelée complexes solubles. Cette fibrine soluble va ensuite être transformée en fibrine insoluble par l'action du facteur XIIIa. Horan et al., 2001 (11) FP : fibrinopeptide

La régulation de la génération de thrombine

La régulation de la génération de thrombine par les inhibiteurs physiologiques de la coagulation se produit à 3 niveaux : au niveau de la thrombine et du facteur Xa par l'antithrombine (AT), au niveau des cofacteurs V et VIII par le système protéine C (PC)/protéine S (PS), après activation de la PC par la thrombomoduline et avec l'utilisation de la PS comme cofacteur et au niveau du complexe facteur tissulaire/facteur VIIa par le *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) (13).

La fibrinolyse

Au cours de la fibrinolyse, le plasminogène est activé en plasmine qui assure de façon principale la lyse du caillot de fibrine et le rétablissement de la continuité vasculaire. La plasmine formée provoque la protéolyse de plusieurs molécules impliquées dans la coagulation : facteurs V, VIII, IX, XI, fibrinogène, fibrine, et glycoprotéine Ib-IX de la membrane plaquettaire (14) .

La fibrinolyse, outre son rôle de dissolution du caillot de fibrine pour permettre de rétablir la continuité vasculaire, intervient pendant la phase de coagulation afin de limiter l'extension du caillot.

Le t-PA est l'activateur principal de la plasmine. Sa synthèse endothéliale est médiée par de nombreux médiateurs dont la thrombine. Dans le plasma l'activité du t-PA sur le plasminogène est faible. Sa vitesse d'activation est considérablement accélérée par son adsorption sur la fibrine avec le plasminogène : ce phénomène permet de focaliser le processus de fibrinolyse sur le caillot. La dégradation de la fibrine va conduire à l'exposition de nouveaux sites de fixation pour le plasminogène, facilitant ainsi l'activation du plasminogène et amplifiant sa propre destruction. L'u-PA est considéré comme un activateur humoral de la fibrinolyse. Il se lie au plasminogène pour l'activer mais ne possède pas d'affinité pour la fibrine contrairement au t-PA. Le système contact de la coagulation participerait lui aussi à l'activation de la fibrinolyse (14).

Une quantité suffisante de plasmine peut également dégrader le fibrinogène plasmatique et la fibrine soluble, formant un mélange complexe de produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) (11). La dégradation plasmatique de la fibrine soluble entraîne la formation de produits similaires hormis l'absence des fibrinopeptides A et B. En ce qui concerne la fibrine stabilisée, la formation des chaînes γ qui sont résistantes à la dégradation va entraîner la formation de produits de dégradation spécifiques qui diffèrent de ceux du fibrinogène. Ce sont des polymères de différentes structures dont les plus petits sont appelés D-dimères (DD) (15, 16).

Le processus de fibrinolyse possède lui aussi un système de régulation. Les principaux inhibiteurs de la fibrinolyse sont l' α 2-antiplasmine (α 2-AP), les Inhibiteurs de l'Activateur du Plasminogène (PAI) et l'Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par la Thrombine (TAFI). L' α 2-AP va inhiber la plasmine libre dans le plasma en formant des complexes plasmine-antiplasmine (PAP) dont le dosage reflète une activité fibrinolytique active, mais ne peut

inhiber la plasmine adsorbée sur la fibrine. Le PAI-1 est un inhibiteur du t-PA et de l'u-PA en formant avec ces activateurs du plasminogène un complexe inactif covalent (14). Sa concentration bien supérieure à celle de ses substrats en fait un inhibiteur puissant sur les réactions fibrinolytiques systémiques (17). Sa synthèse est considérablement augmentée par les interleukines (IL) tels le *tumor necrosis factor α* (TNF- α) ou l'IL-1 et les lipopolysaccharides bactériens (LPS). Le PAI-2 est un inhibiteur de l'u-PA (14). Le TAFI est activé par la thrombine liée à la thrombomoduline et protéolyse les sites de fixation du plasminogène sur la fibrine diminuant l'activité fibrinolytique (12).

1.1.3.2 Activation de la coagulation dans la CIVD

Au cours de la CIVD, l'exposition de FT devient excessive et systémique. Son origine est tissulaire, monocytaire ou endothéliale, et son expression est due à la présence de constituants bactériens (LPS des bacilles à gram négatifs, acide lipoteïchoïque des cocci gram positifs), viraux ou fongiques, de médiateurs de l'inflammation (cytokines) ou de microparticules issues des membranes cellulaires. Certains sites viscéraux sont particulièrement riches en FT (utérus, prostate, cortex cérébral) et des lésions focales de ces viscères peuvent déclencher une CIVD grave.

La synthèse massive de thrombine, conséquence d'une libération excessive de FT, dépasse les capacités de régulation et épuise quantitativement les différents anticoagulants naturels : dans la CIVD, chacun de ces trois systèmes est défectueux.

L'antithrombine

Pour différentes raisons, l'AT apparaît incapable de réguler de manière adéquate l'activité de la thrombine dans la CIVD. Tout d'abord, celle-ci est consommée de manière continue par la formation de thrombine et d'autres protéases activées, entraînant la formation de complexes avec l'AT (18). L'AT va également être dégradée par l'élastase relarguée par les polynucléaires neutrophiles activés (19). Enfin, le défaut de synthèse de l'AT lié à la défaillance hépatique dans le sepsis ainsi qu'une diminution de la disponibilité du glycosaminoglycane de la surface endothéliale (due à l'influence des cytokines pro-inflammatoires sur la synthèse endothéliale) vont aussi contribuer à la diminution, le

glycosaminoglycane agissant comme un cofacteur « heparine-like » physiologique de l'AT (20).

Ainsi, des études cliniques ont montré des taux moyens d'AT de 30% parmi les patients en sepsis sévère (21) et des taux faibles d'AT ont été montrés comme associés à un risque de mortalité élevé chez les patients septiques dans plusieurs études prospectives (22). La restauration de taux normaux d'AT dans des expériences de CIVD chez des animaux a permis de bloquer l'activation systémique de la coagulation, de limiter la défaillance d'organes et de diminuer la mortalité (23).

Le système protéine C/protéine S

Concernant le système de la PC/PS, il existe également de multiples causes expliquant son dysfonctionnement dans le sepsis. Tout d'abord, l'augmentation de la consommation, le défaut de synthèse hépatique et la fuite extravasculaire entraînent des taux faibles de PC (18). D'autre part, des cytokines, en particulier le TNF- α entraînent une réduction marquée des taux de thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales, induisant ainsi une diminution de l'activation de la PC (24). La diminution de la thrombomoduline dans la CIVD a été confirmée sur des biopsies cutanées de patients atteints de septicémie méningococcémique (25). De plus, la capacité anticoagulante de la PC est réduite par des taux faibles de la fraction libre de PS. En effet dans le plasma, 60% du cofacteur de la PC qu'est la PS est complexé à une protéine régulatrice du complément, la *C4b binding protein* (C4bBP). Des taux plasmatiques élevés de C4bBP, conséquence de la phase réactionnelle aiguë dans le sepsis, entraînent un déficit relatif en PS. Le rôle important du système de la PC dans la physiopathologie de la CIVD est souligné par des études cliniques qui montrent que l'administration de PC activée chez les patients en CIVD décompensée permet la diminution de la mortalité (1).

Tissue Factor Pathway Inhibitor

En général, la CIVD est associée à des taux de TFPI qui ne sont que modérément diminués, voire parfois même augmentés (26). Cependant, l'administration de hautes doses de TFPI recombinant entraîne une inhibition complète de l'activation de la coagulation induite expérimentalement par l'injection d'*Escherichia coli* ou d'endotoxine (27, 28). En se basant

sur ces observations, l'hypothèse que la voie du TFPI est déficiente au cours d'une CIVD peut être émise.

1.1.3.3 Le système fibrinolytique au cours de la CIVD

Des modèles expérimentaux de CIVD indiquent qu'au moment de l'activation maximale de la coagulation, le système fibrinolytique est largement déficient. Des bactériémies ou endotoxémies expérimentales entraînent une rapide augmentation de l'activité fibrinolytique, très probablement due à la libération d'activateurs du plasminogène par les cellules endothéliales (13). Cette réponse fibrinolytique est presque immédiatement suivie par une suppression de l'activité fibrinolytique due à une élévation importante des taux plasmatiques du *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1) (29, 30). Le rôle dominant du PAI-1 dans le défaut de fibrinolyse dans la CIVD a été montré par l'absence de thrombi dans les reins de souris déficitaires en PAI-1 et à qui on a injecté de l'endotoxine (31). Des études cliniques chez des patients en CIVD ont montré que des taux élevés de PAI-1 étaient l'un des plus forts marqueurs prédictifs de mortalité (32).

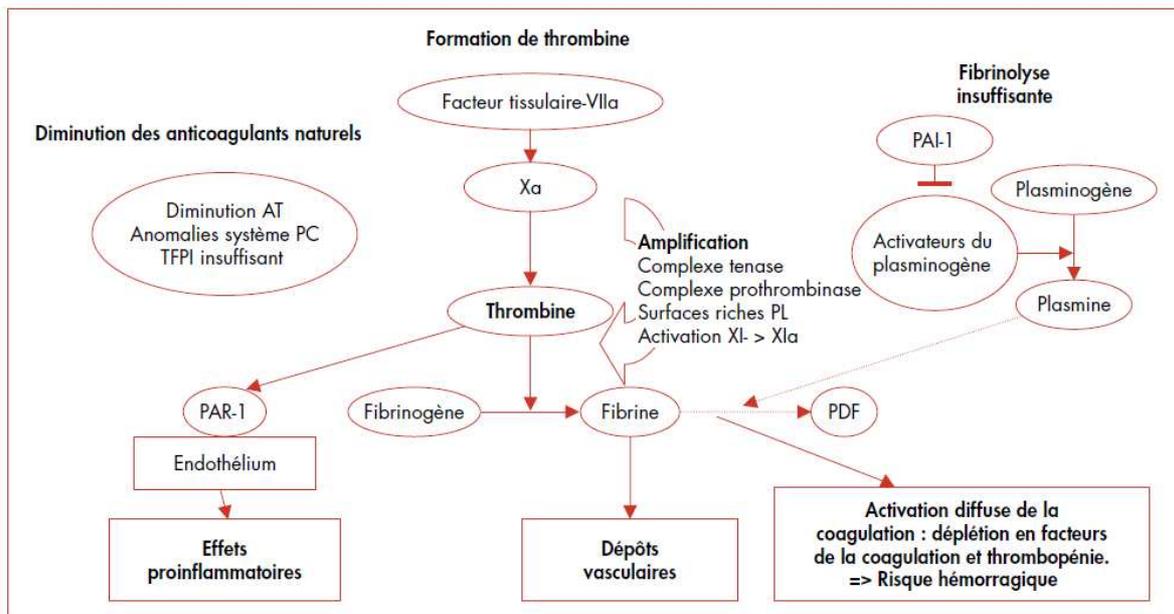


Figure 4 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD. La combinaison de la diminution des anticoagulants naturels, de la formation excessive et prolongée de thrombine et d'une fibrinolyse insuffisante va entraîner chez le patient en CIVD des dépôts vasculaires de fibrine entraînant des défaillances d'organes et un déficit en facteurs de la coagulation entraînant un risque hémorragique. Le processus de CIVD va également avoir des effets proinflammatoires qui vont majorer le processus thrombotique et autoentretenir le processus de CIVD. Lerolle et al., 2007 (7) 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.

1.2 La CIVD liée au sepsis

1.2.1 Le sepsis : définition

Le sepsis se définit comme la réponse systémique à une infection (33). Il a été rapporté comme la première cause de mortalité dans les unités de soins intensifs non-cardiovasculaires (34). Il a été démontré que l'incidence du sepsis et du sepsis sévère était plus élevée chez l'homme que chez la femme (35, 36).

Cliniquement, le sepsis est défini par une infection avec des signes d'inflammation systémique correspondant à 2 ou plus des critères suivants : hypo- ou hyperthermie, hyperleucocytose, leucopénie ou myélémie, tachycardie et tachypnée. Le sepsis sévère est défini comme un sepsis avec apparition d'au moins une défaillance d'organe. Le choc

septique est quand à lui défini comme un sepsis sévère avec hypotension persistante après remplissage (37).

Les critères de sepsis sévère ont été définis par l' « *American College of Chest Physicians*(ACCP)/*Society of Critical Care Medicine*(SCCM) » (33). Ils sont repris dans l'annexe 2. Les critères de défaillance d'organe nécessaires pour définir le sepsis sévère proviennent de l'étude PROWESS (5).

1.2.2 Sepsis, CIVD et défaillance d'organe: physiopathologie

Les infections bactériennes et en particulier les septicémies sont souvent associées à des CIVD. Le mécanisme impliqué dans la survenue d'une CIVD au cours d'un sepsis est différent de celui impliqué dans la CIVD liée aux leucémies ou aux tumeurs solides. De nombreux éléments indiquent que l'activation de la coagulation est médiée par la réponse inflammatoire (38).

Il existe des liens étroits entre le système de la coagulation et de l'inflammation, liens par lesquels non seulement l'inflammation entraîne une activation de la coagulation mais également par lesquels la coagulation affecte nettement le processus inflammatoire. L'activation de la coagulation et les dépôts de fibrine résultant de l'inflammation peuvent être considérés comme utiles dans le cantonnement de la réponse inflammatoire au site de l'infection mais vont entraîner dans les formes extrêmes des CIVD et des défaillances d'organes (39, 40)

Les facteurs impliqués dans le développement de CIVD chez les patients infectés peuvent être des endotoxines (LPS des bactéries gram négatives) ou des exotoxines (hémolysine α du staphylocoque). Ces facteurs provoquent une réponse inflammatoire systémique, caractérisée par la diffusion systémique de cytokines (41). Ces cytokines sont essentiellement produites par les cellules mononucléées activées et les cellules endothéliales et sont responsables du dysfonctionnement du système de la coagulation dans la CIVD (41). Dans le sepsis, le LPS de la membrane externe des bactéries à gram négatif ou l'acide teichoïque de la paroi bactérienne des bactéries à gram positif activent les récepteurs *toll-like* (TLR) (42, 43) ou interagissent avec le CD14 exprimé par les macrophages. L'activation du TLR et du CD14 entraîne l'activation du facteur nucléaire NF-kB qui va stimuler la production de diverses cytokines de l'inflammation dont le TNF- α (44, 45). Ces cytokines

entraînent une augmentation de l'expression du FT à la surface des monocytes ou des cellules endothéliales. Dans le sepsis, d'autres médiateurs que les cytokines sont capables de provoquer l'expression du FT comme les radicaux libres, le *Platelet Activating Factor* (PAF), les leucotriènes, la thrombine et les complexes immuns (46).

Parallèlement l'activation de la coagulation va promouvoir la réponse inflammatoire : les facteurs Xa et IIa entraînent par leur action sur les cellules endothéliales via les récepteurs PAR (47), un relargage de substances pro-inflammatoires comme des cytokines et des microparticules issues de la membrane cellulaire, messagers de la réponse procoagulante et proinflammatoire (47, 48).

L'interaction dans le sepsis entre l'inflammation et la coagulation forme un "cercle vicieux", les 2 mécanismes s'entretenant mutuellement peuvent dans certains cas entraîner une CIVD.

1.3 La CIVD : diagnostic

Le diagnostic de CIVD s'inscrit le plus souvent dans un contexte clinique connu pour être pourvoyeur de ce syndrome. Les tests globaux de la coagulation ainsi que la numération plaquettaire permettent une première évaluation de la situation (7). Toutefois, aucun test disponible actuellement n'est suffisamment sensible ou spécifique à lui seul pour permettre un diagnostic définitif de CIVD (13). Il est donc nécessaire de se référer aux résultats de plusieurs tests pour réaliser le diagnostic biologique de CIVD. Des scores diagnostiques ont été établis, dans le but d'être utiles aux cliniciens pour le diagnostic, d'avoir des critères uniformisés servant à la recherche clinique et biologique, et de permettre un suivi des patients (49).

1.3.1 Les différents scores de CIVD

Il existe trois principaux systèmes de scores diagnostiques pour la CIVD. Le premier a été établi dans les années 1980 par le « *Japanese Ministry of Health and Welfare* » (JMHW) (50). En 2001, un nouveau score a été établi par l'« *International Society on Thrombosis and Haemostasis* » (ISTH) distinguant les CIVD compensées et décompensées (49). Enfin en

2006, la « *Japanese Association for Acute Medicine* » (JAAM) a proposé un nouveau score permettant un diagnostic plus précoce de CIVD (51).

Les différents paramètres de chaque score sont repris dans le tableau 1.

Selon une étude menée sur 413 patients avec une pathologie sous jacente fréquemment associée à une CIVD, les critères diagnostiques de la JAAM auraient la meilleure sensibilité pour le diagnostic de CIVD et les critères diagnostiques de l'ISTH seraient les plus spécifiques pour le diagnostic de CIVD décompensée (52).

Les détails des calculs des scores de CIVD selon l'ISTH sont repris dans les annexes 3 et 4.

Critères	Points	JMHW	ISTH	JAAM
			(CIVD décompensée)	
Pathologie sous jacente	1	1 point	nécessaire	nécessaire
Signes cliniques	1	saignement*	-	SIRS
	1	défaillance d'organe		
Numération plaquettaire (G/L)	1	>80 mais <120*	>50 mais <100	>80 mais
	2	>50 mais <80*	<50	<120**
	3	<50*		<80***
Marqueurs relatifs à la fibrine	1	>10 mais <20	(PDF-DD-CS)	>10 mais <25
	2	(PDF)	augmentation	>25
	3	>20 mais <40 >40	modérée forte augmentation	
Fibrinogène (g/L)	1	>1 mais <1,5	<1	-
	2	<1		
TQ ratio ou allongement du TQ	1	>1,25 mais <1,67	>3 mais <6	>1,2
	2	>1,67 (TQ ratio)	(allongement du TQ)	(TQ ratio)
Diagnostic de CIVD		≥7	≥5	≥4

Tableau 1: Comparaison des trois différents scores diagnostiques de CIVD établis par le JMHW, l'ISTH et la JAAM (52). * : 0 point pour les patients atteints d'hémopathies malignes. ** : ou une réduction de 30% de la numération plaquettaire. *** : ou une réduction de 50% de la numération plaquettaire. TQ : temps de Quick ; PDF : produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine ; DD : D-dimères ; CS : complexes solubles ; SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique.

1.3.2 Les marqueurs biologiques de la CIVD

L'activation excessive puis l'amplification non contrôlée de la coagulation vont modifier un grand nombre de paramètres biologiques. Parmi ces paramètres, aucun n'est assez sensible et spécifique pour être à lui seul un bon marqueur de CIVD. De plus, certains paramètres ne sont pas accessibles pour un dosage en routine ni adaptés à l'urgence et restent du domaine de centres spécialisés ou de la recherche.

1.3.2.1 La numération plaquettaire

Une thrombocytopénie ou une diminution rapide de la numération plaquettaire est un marqueur important de CIVD. Toutefois, comme l'incidence d'une thrombocytopénie chez les patients de réanimation médicale est importante [environ 40% (53-55)], sa spécificité pour le diagnostic de CIVD est limitée. Il a été rapporté dans plusieurs études que la thrombocytopénie est un facteur prédictif indépendant de la mortalité dans les unités de soins intensifs avec un risque relatif de 1,9 à 4,2 (54-56).

1.3.2.2 Les tests globaux de la coagulation

La consommation des facteurs de la coagulation entraîne un déficit en facteurs chez les patients en CIVD. De plus, la diminution de synthèse liée à une insuffisance hépatocellulaire ou à un déficit en vitamine K, et la perte des facteurs de la coagulation liée à des saignements massifs majorent ce déficit (57, 58). La diminution des taux des facteurs est reflétée par un allongement des tests de la coagulation comme le temps de Quick (TQ) ou le temps de céphaline avec activateur (TCA). Un allongement du TQ ou du TCA est présent chez 14 à 28% des patients d'unités de soins intensifs et jusqu'à 95% des patients en CIVD (59, 60).

1.3.2.3 Le taux de fibrinogène

Le dosage du fibrinogène est un examen réalisé en routine pour le diagnostic de CIVD mais la sensibilité de ce paramètre est très limitée dans le sepsis (61). En effet, le fibrinogène, protéine de l'inflammation, augmente dans le sepsis et une hypofibrinogénémie ou une

diminution importante du fibrinogène ne sont pas systématiquement retrouvées malgré une consommation de ce facteur : l'hypofibrinogénémie est retrouvée chez seulement 2,9% des patients en sepsis sévère (62).

1.3.2.4 Produits issus de la dégradation du fibrinogène et de la fibrine

Dans la CIVD, l'activation excessive de la coagulation et de la fibrinolyse réactionnelle ont pour conséquence la production de produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine détectables dans le plasma et utilisés comme paramètres diagnostiques dans la CIVD.

Les monomères de fibrine et complexes solubles

L'action protéolytique de la thrombine sur les régions amino-terminales des chaînes α et β du fibrinogène transforme le fibrinogène en MF et libère deux fibrinopeptides A et B. En fonction de la quantité produite et des conditions environnementales, les MF peuvent s'associer au fibrinogène ou à la fibrine pour former des complexes solubles (CS) (63). Ces complexes solubles peuvent être recherchés par des tests qualitatifs (test à l'éthanol, test au sulfate de protamine) (64). Différents tests ont été développés pour la mesure quantitative ou semi-quantitative des CS : des tests chromogéniques liés à l'action catalytique de ces complexes sur l'activation du plasminogène induite par le t-PA et des tests immunologiques basés soit sur la détection d'épitopes spécifiques de la fibrine liés au clivage du fibrinopeptide A soit sur le changement conformationnel induit par la polymérisation de la fibrine. Des études comparatives ont montré que ces tests appliqués aux plasmas de patients atteints de CIVD ont des capacités très hétérogènes de détection de la fibrine soluble (65).

Théoriquement la mesure des CS ou des MF plasmatiques devrait être utile pour diagnostiquer la formation de fibrine intra vasculaire 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 (66-68). Comme la fibrine soluble plasmatique peut être synthétisée uniquement dans l'espace intravasculaire, ce test n'est pas influencé par la synthèse de fibrine extravasculaire qui apparaît en cas d'inflammation locale ou de traumatisme (69).

1.3.2.5 Les produits de la fibrinolyse

Les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF)

Les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) peuvent être détectés par agglutination ou par technique ELISA, permettant un rendu rapide des résultats dans les situations d'urgence (70). Mais la spécificité de ce test est limitée : aucun des tests disponibles pour la recherche et le dosage des PDF ne permet de distinguer les produits de dégradation de la fibrine de ceux du fibrinogène (71), ne permettant donc pas de différencier la fibrinolyse liée à la CIVD d'une fibrinolyse primitive ou fibrinogénolyse. De plus, une élévation des PDF est retrouvée dans de nombreuses situations (traumatismes, chirurgies récentes, thromboses veineuses), avec des taux variant avec la qualité des fonctions rénale et hépatique (72).

Les D-dimères

Les D-dimères (DD) correspondent aux produits de dégradation de la fibrine uniquement (73), mais ils sont augmentés dans d'autres situations que la CIVD [maladie thrombo-embolique veineuse, chirurgie récente ,traumatismes, syndrome inflammatoire, insuffisance hépatique et rénale (69)].

Les tests utilisés en routine détectant les produits issus de la fibrinolyse montrent qu'ils sont détectables chez 42% des patients d'unités de soins intensifs, chez 80% des patients polytraumatisés, et chez 99% des patients présentant une CIVD secondaire à un sepsis (5, 73, 74).

Un résultat inférieur au seuil de positivité a une très forte valeur prédictive négative et rend très peu probable le fait que le patient ait déclenché une CIVD (11).

1.3.2.6 Les inhibiteurs naturels de la coagulation

Les taux plasmatiques des inhibiteurs physiologiques de la coagulation comme l'AT ou la PC sont des indicateurs d'une activation de la coagulation (75). Une diminution du taux de ces inhibiteurs est retrouvée chez 40 à 60% des patients en soins intensifs et chez 90% des patients présentant une CIVD (5).

Les taux plasmatiques d'antithrombine ont été décrits comme des puissants facteurs prédictifs de survie chez les patients en sepsis et en CIVD (69).

Le taux plasmatique de PC est un marqueur prédictif fort de survie chez les patients en CIVD (69). De plus, ce taux est lié au degré de sévérité de la CIVD : des taux très bas ont été observés chez des patients avec une septicémie méningococcique et seraient liés à la survenue d'un purpura fulminans chez ces patients (76).

1.4 La CIVD : pronostic

La CIVD est associée à une augmentation de la mortalité malgré la prise en charge des patients en USI. La mortalité liée à une CIVD chez des patients en sepsis varie de 33,9% à 43% selon les études (1, 6, 8).

Différents scores de défaillances d'organes, basés sur des critères cliniques et biologiques, ont été développés dans un but pronostique pour essayer d'étiqueter rapidement les patients à risque, l'objectif dans la CIVD étant une prise en charge des patients avant l'apparition des signes cliniques.

1.5 Les scores de défaillance d'organe

L'objectif de l'établissement du score « Sepsis-related Organ Failure Assessment » ou score SOFA était de tenter de décrire objectivement et quantitativement le degré de défaillance des organes et d'évaluer la morbidité des patients septiques dans les USI (77). Lorsque ce score a été étendu et appliqué aux patients non septiques, l'acronyme SOFA a été repris pour « Sequential Organ Failure Assessment » (78). Le score SOFA assigne quotidiennement de 1 à 4 points à chacun des systèmes d'organes suivants, selon le degré de défaillance : systèmes respiratoire, circulatoire, rénale, hématologique, hépatique et système nerveux central (Tableau 2). Depuis, de multiples études ont démontré que le score SOFA pouvait être utilisé comme marqueur prédictif de mortalité (79).

D'autres scores ont été développés initialement dans le but de comparer les performances des différents services de soins intensifs en définissant des groupes d'indices significatifs pour évaluer de manière standardisée, sous forme d'un score de gravité, la sévérité de chaque état pathologique. Avec l'établissement d'une relation entre ces indices et

le pronostic vital, ces méthodes ont laissé entrevoir la possibilité de lier ces scores de gravité à une estimation des chances de survie (80). Le score APACHE pour « *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* » ainsi que ses dérivés (APACHE II/III) ont tout d'abord été reconnus comme indicateurs fiables de la mortalité hospitalière (81-83). Un score simplifié, le « *Simplified Acute Physiology Score* » (SAPS) a été proposé et validé lors d'une étude multicentrique française en 1989 (84). Ce dernier a été modifié suite à une étude conjointement menée en Europe et aux Etats-Unis en 1993 pour aboutir au score SAPS II, mieux orienté vers la conversion du score de gravité en un calcul de probabilité de mortalité hospitalière (85).

SOFA Score	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
Respiration <i>PaO2/FiO2</i>	>400	301-400	201-300	101-200 avec assistance respiratoire	≤ 100avec assistance respiratoire
Coagulation <i>Plaquettes (G/L)</i>	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Foie <i>Bilirubine, (μmol/L)</i>	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Système cardiovasculaire	PAM>70	PAM<70	Dopa ≤5 ou Dobutamine	Dopa >5 ou Ad/Nad ≤0,1	Dopa >15 ou Ad/Nad>0,1
SNC <i>Score de Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Rein <i>créatinine (μmol/L) ou diurèse (mL/j)</i>	<110	110-170	171-299	300-440 ou <500mL/j	>440 ou <200mL/j

Tableau 2 : calcul du score SOFA. *PaO2* : Pression artérielle en oxygène ; *FiO2* : fraction inspirée d'oxygène ; *PAM* : pression artérielle moyenne ; *SNC* : système nerveux central ; *Dopa* : dopamine ; *Ad* : adrénaline ; *Nad* : Noradrénaline.

1.6 Objectifs de l'étude

Le diagnostic de CIVD est un diagnostic parfois difficile puisqu'aucun test disponible actuellement n'est suffisamment sensible ou spécifique à lui seul pour permettre un diagnostic définitif de CIVD (13). Il est donc nécessaire de se référer aux résultats de plusieurs tests pour réaliser le diagnostic biologique de CIVD. L'étude évolutive est informative : il est souvent nécessaire de répéter ces tests dans le temps pour affirmer le diagnostic.

Le dosage des MF est un test automatisé récent. C'est un test quantitatif qui permet, tout comme la recherche de CS, d'évaluer la fibrinoformation qui est l'élément clé de la CIVD tandis que les DD et PDF sont le reflet de la fibrinolyse (plus ou moins importante dans la CIVD). Ce dosage automatisé des MF a l'avantage d'être quantitatif ce qui permet d'avoir une cinétique de la fibrinoformation et permet également son utilisation dans le calcul du score ISTH de CIVD, contrairement au dosage qualitatif des CS. L'objectif de cette étude est de tester l'utilité des MF comme aide au diagnostic de CIVD chez des patients en sepsis sévère et également de rechercher si le taux de MF est prédictif de mortalité à 28 jours chez ces patients. Les questions posées sont les suivantes :

- Le taux de MF à J0 peut il être utilisé comme aide au diagnostic de CIVD décompensée ?
- Le taux de MF à J0 peut il être utilisé comme marqueur prédictif de la survenue d'une CIVD décompensée dans les jours suivants ?
- Le taux de MF à J0 est il prédictif de mortalité à J28 ?

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Patients

L'étude a porté sur 104 patients hospitalisés dans le service de réanimation médicale du Professeur Alain MERCAT au CHU d'Angers.

Les critères d'inclusion étaient une admission en réanimation médicale et un traitement pour sepsis sévère, que cette affection soit le motif d'admission en réanimation ou survienne en cours d'hospitalisation.

Les critères de sepsis sévères étaient ceux définis par l'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (33) et repris dans l'annexe 2.

Le critère d'exclusion était le refus de participation.

L'étude s'est déroulée entre le 29 décembre 2009 et le 29 octobre 2010. Les patients atteints de sepsis sévère et pris en charge dans le département de réanimation médicale ont été inclus prospectivement au moment du diagnostic de sepsis sévère (J0). Les prélèvements réalisés pour cette étude ont consisté en un prélèvement de 5 mL de sang à J0, J3, J6 et J10 du diagnostic de sepsis sévère. Les autres paramètres recueillis dans cette étude (score de CIVD, évolution des défaillances d'organes, survenue d'une infection nosocomiale, survie à J28) font partie des éléments habituels de la prise en charge des patients en réanimation et traités pour sepsis sévère.

Un formulaire d'information a été présenté et expliqué par un des médecins investigateurs au patient, à la personne de confiance ou à un proche parent en l'absence de personne de confiance désignée. Le protocole de l'étude a été approuvé par le CCPPRB (n° ID RCB:2009-A01060-57).

2.2 Données cliniques recueillies

Les différentes données cliniques recueillies dans le dossier du patient étaient :

- l'âge, le sexe et la comorbidité ;
- le site infectieux, le germe identifié, et la positivité des hémocultures ;
- le score SAPSII à l'entrée et à l'inclusion ;
- le score SOFA à J0, J3, J6 et J10 ;
- le recours à la ventilation mécanique ;
- le recours à l'épuration extra rénale ;
- la survenue d'une infection nosocomiale avec la date de diagnostic, le site et l'agent pathogène ;
- le type de médicaments de l'hémostase utilisés (héparines, antiagrégants plaquettaires, PC activée recombinante, inhibiteur direct de la thrombine, plasma frais congelé, concentrés plaquettaires) ainsi que la dose quotidienne reçue pendant la durée de l'hospitalisation ;
- la durée de séjour en réanimation ;
- la survie en réanimation, à J28 ainsi que la survie hospitalière.

2.3 Prélèvements sanguins

Des échantillons sanguins ont été prélevés à J0, J3, J6 et J10 du sepsis.

2.3.1 Détermination du taux de plaquettes

La détermination du taux de plaquettes a été effectuée à partir d'un prélèvement de sang total sur EDTA (Vacutainer[®], Becton Dickinson, Le Pont de Claix, France) sur l'automate de numération sanguine XE-2100[®] (Sysmex, Kobe, Japon) par une technique d'impédancemétrie.

2.3.2 Détermination des paramètres de la coagulation

Les prélèvements ont été effectués sur citrate de sodium 0.109M (3.2%) (Vacutainer[®], Becton Dickinson, Le Pont de Claix, France). Après centrifugation à 2500g pendant 15

minutes à 15°C, les paramètres de routine (temps de Quick, taux de fibrinogène, taux de l'AT, recherche de CS et de DD) ont été déterminés sur le plasma. Le plasma restant a subi une deuxième centrifugation puis a été aliquoté et congelé à -80°C pour effectuer le dosage des MF et de la PC.

2.3.2.1 Mesure du temps de Quick

Le temps de Quick a été déterminé sur l'automate de coagulation STA-R[®] (Stago, Asnières, France) avec la Néoplastine CI PLUS[®] (Diagnostica Stago, Asnières, France) comme activateur selon les recommandations du fabricant.

2.3.2.2 Mesure du taux de fibrinogène

Le taux de fibrinogène a été déterminé sur l'automate de coagulation STA-R[®] (Stago, Asnières, France) selon la méthode de Clauss avec le réactif triniCLOT Fibrinogen kit[®] (Trinity Biotech, Bray, Irlande).

2.3.2.3 Titrage des D-dimères

La recherche et le titrage semi-quantitatif des DD ont été déterminés par agglutination avec le réactif D-Di Test[®] (Diagnostica Stago, Asnières, France) selon les recommandations du fabricant.

2.3.2.4 Dépistage des complexes solubles

La recherche de CS a été effectuée par le test à l'éthanol. Chez les patients présentant un taux de fibrinogène inférieur à 1g/L, la recherche a été effectuée par hémagglutination (F.S Test[®], Diagnostica Stago, Asnières, France)

2.3.2.5 Dosage de l'antithrombine

Le taux d'AT a été déterminé sur l'automate de coagulation STA-R® (Stago, Asnières, France) selon une méthode colorimétrique avec le réactif STA-STACHROM AT III® (Diagnostica Stago, Asnières, France).

2.3.2.6 Dosage des monomères de fibrine

Le dosage des MF a été effectué par une méthode immuno-turbidimétrique sur l'automate de coagulation STA-R® (Stago, Asnières, France) avec le réactif STA-Liatest FM® (Diagnostica Stago, Asnières, France). Ce test quantifie les monomères de fibrine qu'ils soient présents ou non dans des CS.

Parallèlement nous avons effectué un dosage de MF dans le plasma de 8 patients sains.

2.3.2.7 Dosage de la protéine C

Le taux de PC a été déterminé sur l'automate de coagulation BCS (Siemens Healthcare, Allemagne) par colorimétrie avec le réactif STA-STACHROM PROTEIN C® (Diagnostica Stago, Asnières, France).

2.4 Interprétation des résultats

2.4.1 Définition des valeurs pathologiques

Les valeurs pathologiques ont été définies comme :

- un taux de DD supérieur à 0,5 µg/mL
- un temps de quick supérieur à 16 secondes
- un taux de fibrinogène inférieur à 2 g/L
- une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L
- un taux d'AT inférieur à 80%
- un taux de PC inférieur à 70%
- un taux de MF supérieur à 6 µg/mL.
- un score ISTH de CIVD décompensée supérieur à 5

2.4.2 Calcul du score de CIVD décompensée selon la définition de l'ISTH

Les paramètres biologiques nécessaires au calcul du score ISTH pour la CIVD décompensée sont les taux de plaquettes, de fibrinogène, de produits de dégradation de la fibrine et le temps de Quick (49). Nous avons calculé deux scores : un score ISTH-DD en utilisant comme produits de dégradation de la fibrine les DD, et un score ISTH-MF en utilisant comme produits de dégradation de la fibrine les MF. Le calcul est détaillé dans l'annexe3.

Le calcul du score ISTH nécessite 2 seuils concernant les produits de dégradation de la fibrine, l'un correspondant à une élévation modérée et l'autre à une forte augmentation des taux sanguins.

Pour le calcul du score ISTH-MF, nous avons considéré comme une augmentation modérée des résultats de MF supérieurs à 6 µg/mL. Ce seuil est le seuil de positivité donné par la société Diagnostica Stago qui commercialise le kit utilisé dans cette étude pour le dosage des MF. Il correspond au taux maximal retrouvé chez le patient sain.

Pour déterminer le meilleur seuil correspondant à une forte augmentation du taux de MF nous avons décidé d'utiliser celui qui donnait la meilleure corrélation du score ISTH-MF

à la mortalité. Nous avons calculé le score ISTH-MF à J0 avec différents seuils allant de 10 à 150 $\mu\text{g/mL}$ puis nous avons réalisé des courbes ROC de survie à J28 avec chacun de ces scores calculés à J0 et nous avons gardé comme valeur seuil celle donnant l'aire sous la courbe (ASC) la plus élevée.

2.4.3 Méthodes statistiques utilisées

Nous avons utilisé le test t de Student pour les comparaisons de moyennes quand le nombre de patients dans chaque population était supérieur à 30, en émettant l'hypothèse que les moyennes suivaient une loi normale.

Dans le cas de population comprenant moins de 30 patients nous avons utilisé le test de Wilcoxon-Mann Whitney.

Pour les comparaisons de pourcentage nous avons utilisé le test du Chi².

3. RÉSULTATS

3.1 Analyse descriptive de la population

Au total 104 patients ont été inclus dans l'étude entre le 29 décembre 2009 et le 29 octobre 2010. Dix patients ont été exclus pour des raisons analytiques (patient sous traitement antivitamine K (AVK), conditions de prélèvement non respectées). Les statistiques ont été réalisées sur les 94 patients restants.

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude est de 68 ans avec une fourchette allant de 28 à 87 ans. La population étudiée comprend 67 hommes et 27 femmes (71% d'hommes) soit un ratio homme/femme de 2,48.

A J28, 35 patients étaient décédés, soit 37,2%.

Pour information, durant l'année 2010, 1184 patients ont été admis dans le service de réanimation médicale du CHU d'Angers, dont 60% d'hommes. La mortalité était de 21%.

Les données cliniques (comorbidité, traitement, ...) font partie d'une autre étude en cours sur l'utilisation du test de génération de thrombine sur la même cohorte de patients.

3.2 Détermination des différents paramètres biologiques en fonction du temps

94 prélèvements ont été analysés à J0, 73 à J3, 65 à J6 et 43 à J10. Les moyennes, écarts types, médianes, 25^{ème} et 75^{ème} percentiles sont repris dans l'annexe 5.

Le pourcentage de valeurs pathologiques par paramètre et par jour est repris dans le tableau 3.

On observe au cours du temps une nette diminution du pourcentage de valeurs pathologiques pour le TQ, la PC et l'AT, alors que pour les autres paramètres le pourcentage de valeurs pathologiques varie peu.

	J0	J3	J6	J10
D-dimères (µg/mL)	88,30%	89,04%	93,85%	88,37%
Temps de Quick (s)	78,72%	39,73%	29,23%	25,58%
Fibrinogène (g/L)	4,26%	2,74%	1,54%	2,33%
Numération plaquettaire (G/L)	37,23%	53,52%	37,70%	34,21%
Antithrombine (%)	84,04%	67,12%	44,62%	40,48%
Protéine C (%)	75,82%	54,17%	36,51%	29,27%
Monomères de fibrine (µg/mL)	52,87%	57,14%	54,68%	59,52%

Tableau 3 : Pourcentage de valeurs pathologiques par paramètre et par jour

3.3 Détermination des valeurs seuils de MF pour le calcul du score ISTH-MF

Le calcul du score ISTH-MF nécessite 2 seuils définissant une augmentation modérée ou forte du taux de MF.

Le seuil correspondant à une faible augmentation du taux de MF utilisé est celui donné par Diagnostica Stago correspondant à la limite supérieur des valeurs normales chez le patient sain, c'est-à-dire 6 µg/mL.

Chez les 8 patients sains testés au laboratoire, on observe des taux de MF inférieur à 5,00 µg/mL.

Nous avons tracé des courbes ROC à partir du score ISTH-MF à J0 comme marqueur prédictif de mortalité à J28, en faisant varier le seuil de MF définissant une forte augmentation. L'ASC obtenue en prenant comme seuil 75µg/mL est la plus élevée et est de 0,690. La courbe ROC obtenue est reprise dans la figure 5.

Ce taux de 75µg/mL a ensuite été utilisé systématiquement pour calculer le score ISTH-MF.

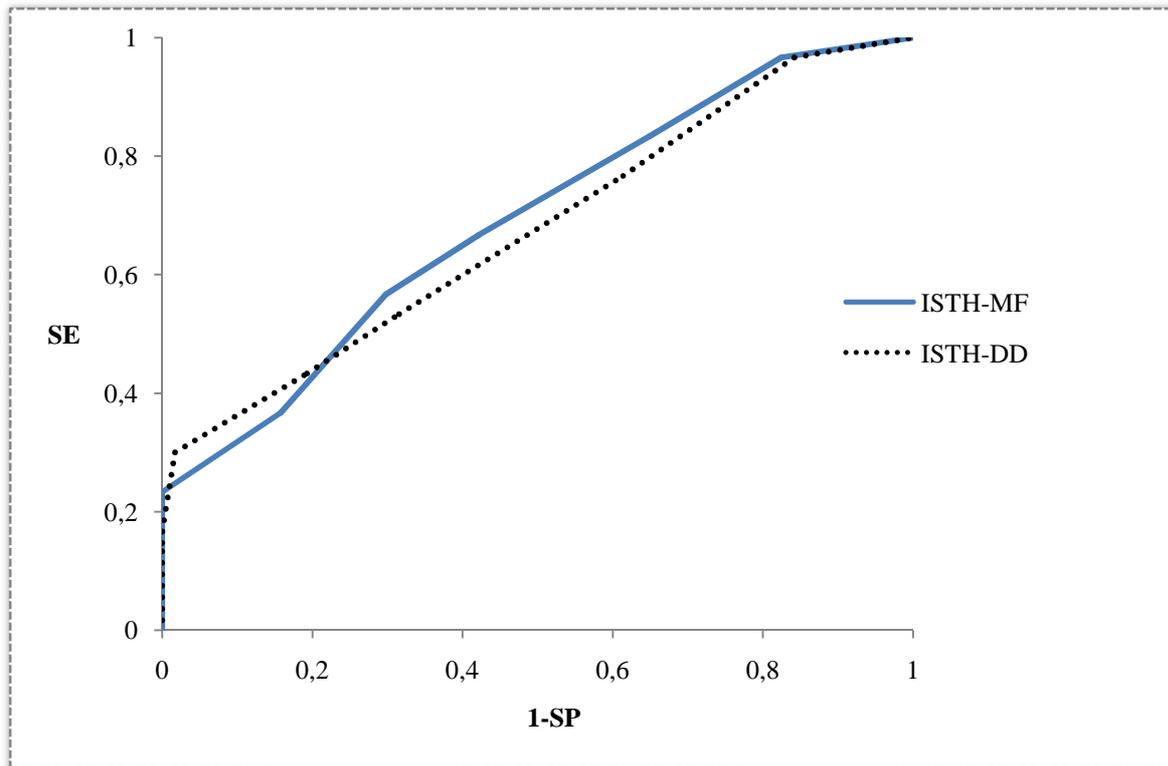


Figure 5 : Courbes ROC de prédiction de la mortalité à J28 à partir des scores ISTH.

3.4 Résultats des scores ISTH

3.4.1 Scores ISTH : données en fonction des jours de suivi

Les paramètres généraux des scores ISTH-DD et ISTH-MF calculés sont repris dans le tableau 4. On observe avec les 2 scores une diminution constante significative ($p < 0,001$) des valeurs moyennes au cours du temps. La moyenne des scores ISTH-MF est supérieure à la moyenne des scores ISTH-DD quelque soit le jour sans toutefois que cette différence ne soit significative.

		J0	J3	J6	J10
ISTH-DD	moyenne	2,51	1,93	1,48	1,34
	Ecart type	1,84	2,04	1,55	1,46
	médiane	2,00	2,00	1,00	1,00
	25th-75th	1,00-4,00	0,00-3,00	0,00-2,00	0,00-2,00
ISTH-MF	moyenne	2,84	2,44	2,05	2,00
	Ecart type	1,95	2,21	1,93	1,56
	médiane	3,00	2,00	2,00	2,00
	25th-75th	1,00-4,00	0,00-4,00	0,00-3,00	1,00-3,00

Tableau4 : Paramètres généraux des scores ISTH-DD et ISTH-MF selon les jours de prélèvement. 25th-75th : 25^{ème} au 75^{ème} percentile.

3.4.2 Scores ISTH : pourcentages de CIVD décompensées

Après calcul des scores ISTH, nous avons calculé le pourcentage de CIVD biologiques décompensées obtenues avec chacun des scores. Les pourcentages obtenus sont exposés dans le tableau 5. Là encore le pourcentage de valeurs pathologiques, c'est-à-dire le pourcentage de patients avec une CIVD décompensée diminue continuellement au cours du temps. On retrouve également un pourcentage de CIVD décompensées plus important quand on fait le calcul avec le score ISTH-MF.

	J0	J3	J6	J10
ISTH-DD	13,83%	11,27%	5,00%	0,00%
ISTH-MF	22,99%	20,59%	13,33%	5,41%

Tableau 5 : Pourcentages de CIVD décompensées obtenues par jour selon le score utilisé.

3.4.3 Scores ISTH : répartition à J0

Les répartitions des scores ISTH à J0 selon les scores utilisés sont illustrées dans la figure 6.

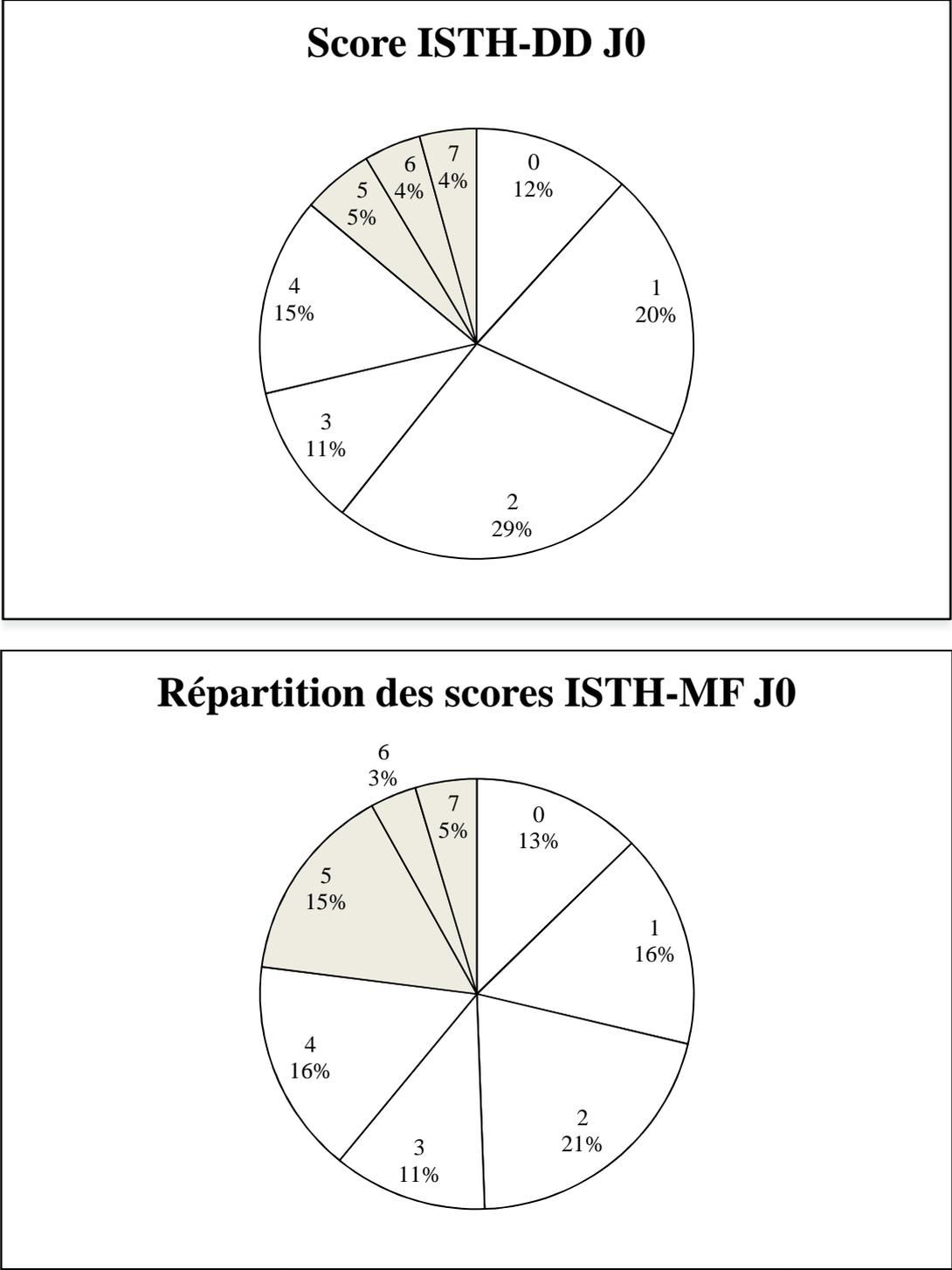


Figure 6 : Répartition des scores ISTH à J0.

3.4.4 Scores ISTH : survie à J28 selon le score à J0

Le taux de survie à J28 selon le score ISTH à J0 est repris dans le tableau 6 et dans la figure 7.

Score ISTH à J0		0	1	2	3	4	5	6	7
ISTH-DD	Nombre de patients	11	19	27	10	14	5	4	4
	% de survie à J28	90,9	68,4	66,7	70,0	71,4	20,0	0,0	0,0
ISTH-MF	Nombre de patients	11	14	18	10	14	13	3	4
	% de survie à J28	90,9	71,4	72,2	70,0	57,1	69,2	0,0	0,0

Tableau 6 : Pourcentage de survie à J28 en fonction du score ISTH à J0

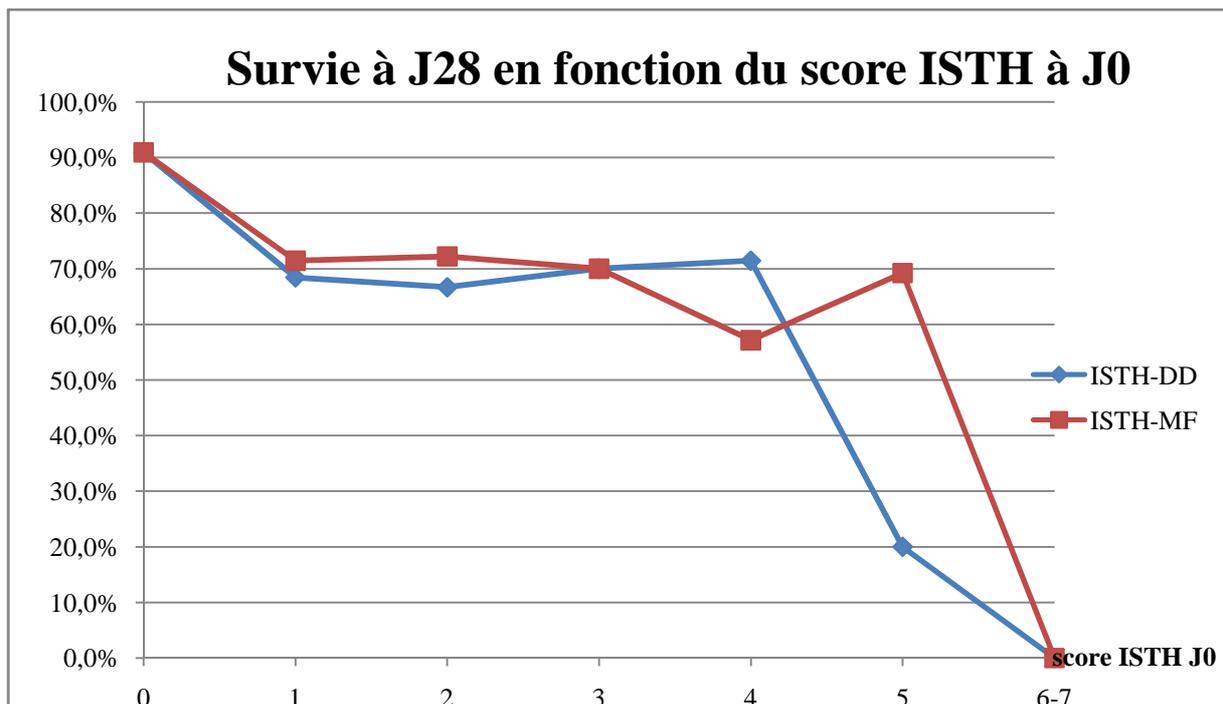


Figure 7 : Pourcentage de survie à J28 en fonction du score ISTH à J0

Quelque soit le score utilisé, on observe 3 populations. Une première population comprenant les patients avec un score ISTH à 0 qui vont avoir un taux de survie de 90%. Une deuxième population de patients avec un score ISTH-DD allant de 1 à 4 ou un score ISTH-MF allant de 1 à 5 qui vont avoir un taux de survie d'environ 70%. Enfin, une troisième population de patients avec un score ISTH-DD supérieur ou égal à 5, ou un score ISTH-MF supérieur ou égal à 6 qui vont avoir une mortalité à J28 proche de 100%

3.5 Monomères de fibrine et CIVD

3.5.1 Corrélation DD-MF

Le coefficient de corrélation entre les DD et les MF est de 0,643 concernant les résultats à J0 et de 0,603 concernant l'ensemble des prélèvements.

Le coefficient de corrélation entre les scores ISTH-DD et ISTH-MF est de 0,882 concernant les résultats à J0 et de 0,798 concernant l'ensemble des prélèvements.

3.5.2 Monomères de fibrine et CIVD biologique décompensée

Sur les 13 patients avec un score ISTH-DD de CIVD supérieur ou égale à 5 à J0, 12 sont décédés.

Dix de ces 13 patients ont eu un dosage de MF à J0 : le taux de MF pour ces 10 patients est supérieur à 125 µg/mL. Avec ce seuil de 125 µg/mL la sensibilité est de 1, la spécificité est de 0,92, la valeur prédictive positive de 0,62 et la valeur prédictive négative est de 1.

Parmi les 81 patients avec un score ISTH-DD <5 à J0, 6 ont développé une CIVD décompensée à J3 ou J6, aucun à J10. Le taux de MF est augmenté chez ces 6 patients au moment du diagnostic de CIVD décompensée (6,03 µg/mL ; 24,44 µg/mL ; 69,60 µg/mL ; 80,25 µg/mL ; >150 µg/mL ; >150 µg/mL)

Trois patients ont maintenu un score ISTH-DD >5 pendant plusieurs jours. Au total le score ISTH-DD est supérieur ou égal à 5 pour 21 prélèvements ayant en parallèle un dosage de MF. Pour ces 21 prélèvements, le taux de MF est supérieur à 6µg/mL.

L'ASC obtenue en traçant la courbe ROC de prédiction de CIVD décompensée à l'aide des MF est de 0,958 (Figure 8).

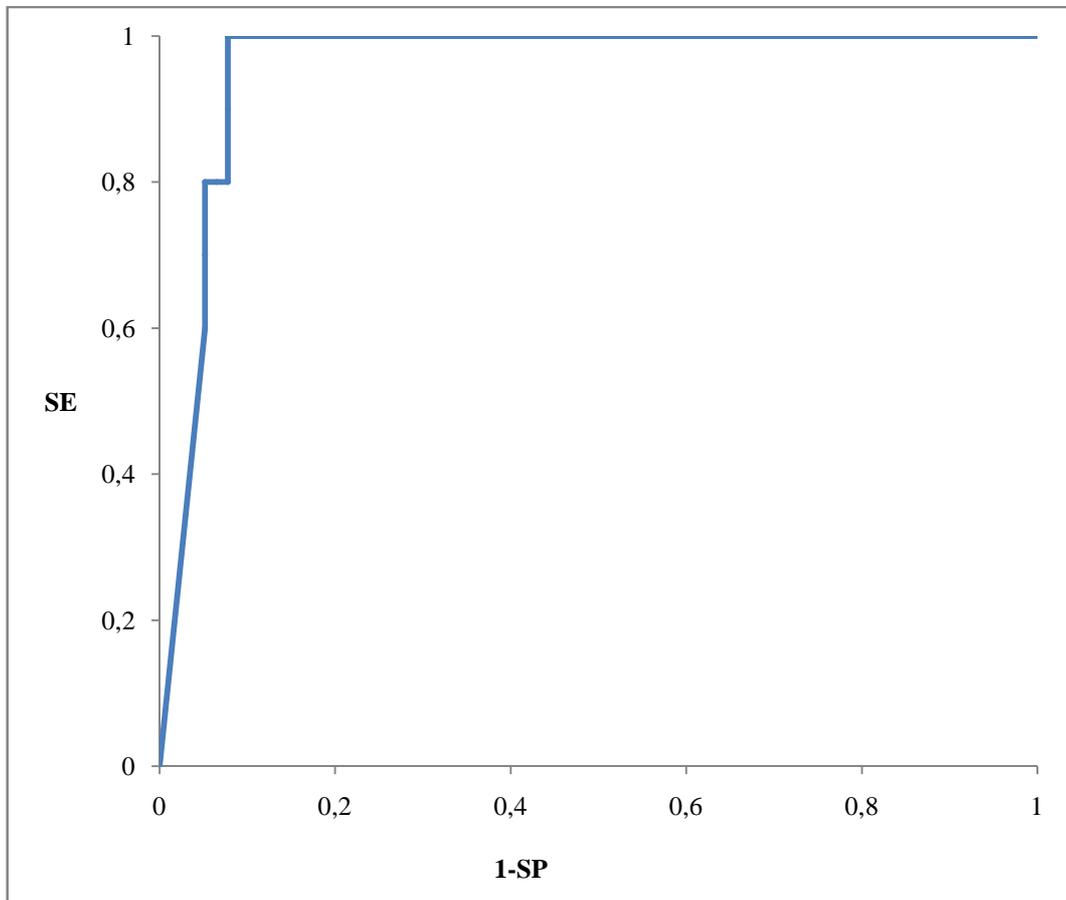


Figure 8 : courbe ROC de prédiction de CIVD décompensée par les MF

3.5.3 Monomères de fibrine et pré-CIVD

Parmi les patients avec un score ISTH <5 à J0, 6 ont développé une CIVD décompensée à J3 ou J6. On peut considérer ces patients en état de pré-CIVD à J0. Cinq de ces 6 patients avaient un taux de MF augmenté à J0, 3 d'entre eux avaient une augmentation modérée (15,91 $\mu\text{g/mL}$; 16,30 $\mu\text{g/mL}$; 22,18 $\mu\text{g/mL}$) et 2 une forte augmentation (138,74 $\mu\text{g/mL}$; >150 $\mu\text{g/mL}$) du taux de MF. Un patient n'avait pas d'augmentation du taux de MF (5,07 $\mu\text{g/mL}$)

Parmi les 71 patients avec un score ISTH inférieur à 5 à J0, et pour lesquels l'étude ne met pas en évidence de CIVD biologique décompensée à J3, J6 et J10, 40 ont un taux de MF inférieur au seuil de 6 µg/mL soit 56,3%.

Toutefois une partie de ces patients ont pu déclencher une CIVD décompensée et décéder entre 2 jours de prélèvement.

Si on s'intéresse uniquement aux patients avec un score ISTH inférieur à 5 à J0, et pour lesquels l'étude ne met pas en évidence de CIVD biologique décompensée à J3, J6 et J10, et étant encore en vie à J10, il ne reste que 32 patients. 17 de ces patients ont un taux de MF inférieur au seuil de 6 µg/mL soit 53,1%

En comparant à l'aide du test de Wilcoxon-Mann Whitney le taux de MF à J0 des 6 patients en pré CIVD à celui des patients ne déclenchant pas de CIVD décompensée dans les 10 premiers jours de l'inclusion, on observe une différence significative au risque 5% ($p=0,047$).

En comparant à l'aide du test t de Student la moyenne du taux de MF des échantillons de patients en CIVD ou pré CIVD à la moyenne du taux de MF des patients ne déclenchant pas de CIVD décompensée dans les 10 premiers jours de l'inclusion, on observe une différence significative au risque 1% ($p<0,001$).

3.6 Marqueurs prédictifs de mortalité

Nous nous sommes aussi intéressés aux différents paramètres à J0 pour déterminer quels paramètres différaient selon la survie ou non à J28.

Une comparaison de moyenne a été effectuée à l'aide du test t de Student.

Les différents paramètres concernant les patients vivants ou décédés sont repris dans le tableau 7.

Dans notre étude, les moyennes des taux de fibrinogène ($p=0,055$), des numérations plaquettaires ($p=0,245$), des taux d'AT ($p=0,081$) et de PC ($p=0,055$) à J0 ne sont pas significativement différentes entre le groupe de patients survivants et le groupe de patients décédés à J28 au risque de 5%.

Des différences significatives sont retrouvées pour l'âge ($p=0,012$), le taux de DD ($p=0,050$), le temps de Quick ($p=0,024$), le taux de MF ($p=0,038$), le score ISTH-DD ($p<0,001$) et le score ISTH-MF ($p=0,002$).

En comparant le pourcentage de CIVD décompensées à J0 entre le groupe de patients décédés à J28 et les survivants à l'aide d'un test du Chi², après vérification de la validité du test, on trouve une différence significative en utilisant le score ISTH-DD (p<0,001) alors qu'en utilisant le score ISTH-MF on ne retrouve pas de différence significative (p=0,053).

		DD (µg/mL)	TQ (s)	Fib (g/L)	PQ (G/L)	AT (%)	PC (%)	MF (µg/mL)	ISTH-DD	ISTH-MF	âge
Survie J28	Médiane (25th-75th)	1 (0,75-2,50)	17,26 (15,71-21,00)	5,90 (4,57-7,82)	173 (118,5-249,5)	57 (45,5-71,5)	53 (33-71)	5,07 (3,46-26,24)	3 (2-5)	2 (1-4)	68,0 (58,0-77,0)
	% de valeur anormale	86,4	69,5	1,7	33,9	79,7	71,9	45,6	1,7	15,8	
	moyenne (écart type)	2,81 (6,48)	19,11 (5,94)	6,34 (2,52)	199,6 (119,93)	60,07 (19,96)	55,68 (30,77)	29,21 (47,75)	3,46 (1,37)	2,4 (1,5)	72,6 (14,0)
Décès J28	Médiane (25th-75th)	2 (0,50-8,00)	21,85 (18,03-28,97)	4,67 (3,87-6,94)	160 (72-236)	49 (40-71,5)	34 (22-56)	17,69 (3,73-127,50)	2 (1-3)	4 (2-4,8)	77,0 (67,0-81,0)
	% de valeur anormale	68,6	91,4	8,6	42,9	91,4	84,8	66,7	34,3	36,7	
	moyenne (écart type)	8,08 (14,57)	32,57 (33,31)	5,24 (2,73)	168,4 (127,16)	52,74 (19,14)	42,91 (29,35)	57,72 (64,4)	1,95 (2,13)	3,4 (1,76)	65,7 (11,6)
	P	0,050	0,024	0,055	0,245	0,081	0,055	0,038	<0,001	0,002	0,012

Tableau 7 : Comparaison des différents résultats obtenus entre les patients survivants ou décédés à J28. DD : taux de D-dimères ; TQ : temps de Quick ; Fib : taux de fibrinogène ; PQ : numération plaquettaire ; AT : taux d'antithrombine ; PC : taux de protéine C ; MF : taux de monomères de fibrine.

4. DISCUSSION

4.1 Analyse descriptive de la population et des paramètres biologiques

Dans notre étude il nous retrouvons plus d'hommes que de femmes. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'incidence du sepsis sévère est plus élevée chez l'homme que chez la femme (35, 36). L'âge moyen est de 68,2 ans avec une différence significative entre l'âge des patients décédés ou survivants à J28. Cette différence significative est décrite dans la littérature (86).

Les résultats obtenus des différents dosages à J0 sont comparables aux données de la littérature chez le patient en sepsis sévère pour les DD (5), le TQ (1), le fibrinogène (62), la numération plaquettaire (53-55), le taux d'AT (87), et le taux de PC (5).

4.2 Valeurs seuils des MF

4.2.1 Seuil de faible augmentation des MF et résultats chez les volontaires sains

Pour les 8 volontaires sains, les taux de MF sont inférieurs à 5 µg/mL qui est la limite basse de linéarité du test. Une précédente étude montrait un taux de MF chez 32 volontaires sains inférieur à 10 µg/mL (88). Dans sa fiche technique, le fabricant définit un seuil de 6 µg/mL après étude sur 51 plasmas de témoins sains, ou le taux correspondant au 97^e percentile est de 5,2 µg/mL. Le seuil défini à 6 µg/mL pour notre étude concorde avec les résultats des autres études.

Le stock limité en réactifs ne nous a pas permis de déterminer ce seuil de positivité sur un plus grand nombre de volontaires sains.

4.2.2 Seuil de forte augmentation des MF

La manière de définir le seuil de forte augmentation des MF en utilisant des courbes ROC de prédiction de survie à J28 nous a paru la plus pertinente. Le comité de l'ISTH laisse libre le choix des seuils à utiliser. La survie à J28 est un critère clinique pertinent et communément utilisé dans les études sur la CIVD.

4.3 Monomères de fibrine

4.3.1 MF chez les patients en sepsis sévère

La médiane du taux de MF dans notre étude est de 7,47 ce qui est comparable au résultat de l'étude de *Lissalde-Lavigne* et al. (86).

4.3.2 Corrélation monomères de fibrine - D-dimères

Dans notre étude, le coefficient de corrélation entre le taux de MF et le taux de DD à J0 est faible ($r=0,643$). Cela peut s'expliquer par le fait que ces 2 tests explorent 2 mécanismes différents que sont la fibrinoformation pour les MF et la fibrinolyse pour les DD. Toutefois ces 2 mécanismes sont liés et on aurait pu s'attendre à un lien étroit entre ces 2 tests. L'explication de ce manque de corrélation vient probablement du manque de spécificité du dosage des DD avec une élévation des taux en cas de maladie thrombo-embolique veineuse, chirurgie récente, traumatismes, syndrome inflammatoire, insuffisance hépatique ou rénale (69).

Le coefficient de corrélation est plus élevé quand on s'intéresse uniquement aux prélèvements à J0. Ceci peut s'expliquer par une persistance de la fibrinolyse après l'arrêt de la fibrinoformation ainsi que par des différences de demi-vies d'élimination de ces 2 molécules qui vont entraîner des différences de cinétiques entre ces 2 marqueurs.

4.4 Les scores ISTH

4.4.1 Score ISTH de CIVD non décompensé

Le score ISTH-de CIVD non décompensée ne montre pas d'intérêt dans notre étude. En effet ce score prend en compte l'évolution du taux de certains paramètres. Le comité de l'ISTH recommande des dosages quotidiens pour pouvoir appliquer ce score en tenant compte des variations des paramètres dosés, ce qui n'était pas le cas dans notre étude où les patients étaient prélevés à J0, J3, J6 et J10 (49).

4.4.2 Prévalence de CIVD décompensées

En se basant sur le score ISTH-DD, une CIVD décompensée était présente à J0 chez 13,8% des patients de notre étude, avec un score moyen de 2,51 ce qui est comparable à ce qui a été décrit par *Angstwurm* et al. (89) mais bien inférieur au 29% de CIVD décompensées de l'étude PROWESS (1).

Dans notre étude, la présence d'un score ISTH-DD supérieur ou égal à 5 à J0 est un facteur pronostique de mortalité à J28 au risque 1% ($p < 0,01$). Ceci est conforme à ce qui est décrit à ce sujet dans la littérature (1-3, 86, 87). Par contre, le score ISTH-MF ne ressort pas en tant que facteur prédictif de mortalité à J28 ($p = 0,053$).

4.4.3 Evolution de la prévalence de CIVD décompensées au cours du temps

La moyenne des scores ISTH-DD ainsi que le pourcentage de patients avec un score ISTH-DD supérieur à 5, c'est-à-dire en CIVD décompensée, diminuent régulièrement de J0 à J10. A J10, il n'y a plus aucun patient avec un score ISTH-DD supérieur à 5. Cette normalisation des scores ISTH-DD s'explique par la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que par le décès des patients avec les scores ISTH-DD les plus élevés. En effet, 11 des 13 patients en CIVD décompensée à J0 avec un score > 5 sont décédés avant J10.

4.4.4 Mortalité à J28 en fonction du score ISTH à J0

Sur la figure 7, pour les deux scores on peut observer 3 populations. On observe une population avec un score ISTH à 0 qui va avoir un taux de survie à J28 d'environ 90%. Une deuxième population se dégage regroupant les patients avec un score ISTH allant de 1 à 4, c'est-à-dire sans CIVD décompensée à J0 ou le taux de survie à J28 se situe à environ 70% et varie peu selon le score ISTH obtenu. Quand le score ISTH-DD est égal ou supérieur à 5, la survie des patients diminue considérablement et brutalement allant de 15% pour un score à 5 à 0% pour un score à 6 ou 7. Cette diminution quand on utilise le score ISTH-MF survient avec un score supérieur ou égal à 6.

Ce graphe de survie montre la pertinence du seuil de 5 dans le calcul du score ISTH-DD pour le diagnostic de CIVD décompensée défini par l'ISTH et le fait que la présence d'une CIVD décompensée soit fortement corrélée à une augmentation de la mortalité.

4.4.5 Corrélation ISTH-DD – ISTH-MF

Dans notre étude, le coefficient de corrélation entre les scores ISTH-MF et ISTH-DD est plus fort ($r=0,882$) que celui entre les taux de MF et de DD à J0. Ceci peut s'expliquer par le fait que la majorité des paramètres utilisés pour les calculs sont communs aux 2 scores.

4.4.6 Comparaison des performances

La mortalité en fonction du score est à peu près identique quelque soit le score ISTH utilisé sauf quand le score ISTH est égal à 5, ce qui correspond au seuil limite pour affirmer une CIVD décompensée. Le taux de mortalité est bien inférieur avec le score ISTH-MF (30% de mortalité en cas de score ISTH-MF égal à 5 et 80% de mortalité quand score ISTH-DD égal à 5) mais cela concerne seulement un petit nombre de patients (5 patients avec un score ISTH-DD égal à 5 et 13 patients avec un score ISTH-MF égal à 5).

En comparant le pourcentage de CIVD décompensées à J0 entre le groupe de patients décédés et les survivants à J28 à l'aide d'un test du Chi², après vérification de la validité du test, on trouve une différence significative en utilisant le score ISTH-DD ($p<0,001$) alors qu'en utilisant le score ISTH-MF on ne retrouve pas de différence significative ($p=0,053$).

Ceci laisse supposer que le score ISTH-DD est plus performant que le score ISTH-MF pour affirmer la présence de CIVD décompensée.

4.5 Aspects pratiques

Le dosage des DD est un test semi-quantitatif basé sur une technique manuelle, avec une lecture visuelle du résultat. Le dosage des MF est un test quantitatif automatisé, ce qui permet un rendu des résultats plus rapide et une meilleure reproductibilité puisqu'on s'affranchit de la lecture visuelle technicien dépendante.

D'un point de vue strictement financier, le prix d'un test est de 3,15€HT contrôle compris pour un dosage de DD avec le kit D-Di Test[®] (Diagnostica Stago, Asnières, France) et de 5,29€HT pour un dosage de MF avec le STA-LiatestFM[®] (Diagnostica Stago, Asnières, France) hors coûts de contrôles et de calibrants. Ne sont pas pris en compte le coût du temps technicien, des consommables et l'intérêt pour la prise en charge du patient.

4.6 Réponses aux questions posées

4.6.1 Le taux de MF à J0 peut il être utilisé comme marqueur prédictif de la survenue d'une CIVD décompensée dans les jours suivants ?

Les résultats obtenus dans cette étude suggèrent que les taux de MF à J0 peuvent être utilisés comme marqueur prédictif de la survenue d'une CIVD décompensée dans les jours suivants. Toutefois, le nombre restreint de patients ayant déclenché une CIVD décompensée est une limite dans cette étude.

De plus, il serait également intéressant d'étudier à l'aide de statistiques plus poussées l'évolution du taux de MF dans le temps pour voir si sa cinétique a un intérêt pour le diagnostic de pré-CIVD.

4.6.2 Le taux de MF à J0 est il prédictif de mortalité à J28 ?

Dans notre étude on retrouve une différence significative entre les moyennes des taux de MF à J0 des patients survivants et des patients décédés. L'analyse de la courbe ROC ne laisse cependant pas penser que les MF sont un marqueur prédictif de mortalité très spécifique ou très sensible.

4.6.3 Le taux de MF à J0 peut il être utilisé comme aide au diagnostic de CIVD décompensée ?

Il est important de rappeler que l'existence ou non d'une CIVD décompensée a été déterminée par le calcul du score ISTH qui est lui-même un indicateur biologique de CIVD. On peut penser que certains patients ont développé cliniquement une CIVD décompensée qui n'a pas été mise en évidence par le calcul du score ISTH.

L'ASC de la courbe ROC entre le taux de MF et la présence ou non d'une CIVD biologique est élevée (0,958) ce qui suggère que le taux de MF peut être une aide au diagnostic de CIVD décompensée biologique chez le patient en sepsis sévère. L'analyse de cette courbe ROC laisse à penser une bonne spécificité des MF en prenant comme cut-off des valeurs élevées. Il serait intéressant d'étudier ce phénomène sur une plus grande population.

Le seuil utilisé pour définir une augmentation des MF est de 6 µg/mL. Il a été défini par des études chez le volontaire sain. Notre étude porte sur un dosage des MF à J0 de l'admission en réanimation mais qui ne correspond pas forcément à J0 de l'hospitalisation. Il serait intéressant d'étudier une population plus large de patients hospitalisés, sans facteurs de risques de CIVD pour établir des valeurs normales au sein de la population hospitalière et également de rechercher d'autres causes possibles d'augmentation non spécifique du taux de MF.

Il serait également intéressant d'étudier à l'aide de statistiques plus poussées non pas le taux de MF mais son évolution dans le temps pour voir si la cinétique du taux de MF a un intérêt pour le diagnostic de CIVD.

L'utilisation des MF dans le calcul du score ISTH ne montre qu'un intérêt limité dans notre étude par rapport à l'utilisation des DD. On trouve une moins bonne corrélation du score ISTH à J0 à la mortalité à J 28 quand on utilise les MF que quand on utilise les DD. De même

en se basant sur la positivité ou non du score ISTH à J0 pour prédire la mortalité à J28, on trouve de meilleurs résultats avec les DD.

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le dosage des MF semble montrer un intérêt dans le diagnostic de CIVD décompensée et son intérêt dans le diagnostic de pré-CIVD reste à démontrer. *Wada et al.* sur une étude plus large avait mis en évidence une élévation du taux de MF au cours de la pré-CIVD mais avec un réactif différent (68).

Il faut rappeler que le diagnostic de CIVD et de pré-CIVD est un diagnostic souvent difficile et qu'actuellement aucun test n'est suffisant à lui seul pour affirmer le diagnostic. Les MF peuvent trouver leur place dans le bilan réalisé, au moins comme critère spécifique pour le diagnostic de CIVD décompensée, en cas de forte élévation des taux de MF. Pour ce qui est de l'aide au diagnostic de pré-CIVD, il pourrait être intéressant de les inclure systématiquement dans le bilan de CIVD pendant une période donnée pour se faire un avis. Il faut rappeler qu'en pratique quotidienne le score ISTH est rarement calculé et que le diagnostic de CIVD est « apprécié » sur la clinique ou sur l'ensemble des résultats biologiques avec des interprétations qui peuvent donc parfois être opérateur-dépendants. Un test fiable et unique pouvant à lui seul affirmer le diagnostic serait donc de la plus grande utilité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettila V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004 Nov;2(11):1924-33.
2. Egi M, Morimatsu H, Wiedermann CJ, Tani M, Kanazawa T, Suzuki S, et al. Non-overt disseminated intravascular coagulation scoring for critically ill patients: the impact of antithrombin levels. *Thromb Haemost.* 2009 Apr;101(4):696-705.
3. Sivula M, Tallgren M, Pettila V. Modified score for disseminated intravascular coagulation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2005 Sep;31(9):1209-14.
4. Wada H. Disseminated intravascular coagulation. *Clin Chim Acta.* 2004 Jun;344(1-2):13-21.
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):699-709.
6. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Oct 17;286(15):1869-78.
7. Lerolle N, Borgel D, Diehl JL. Coagulation intravasculaire disséminée en réanimation: physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Hématologie.* 2007 Nov;13(6):409-20.
8. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Jul 9;290(2):238-47.
9. Eyre L, Gamlin F. Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2010;11(6):244-6.
10. Hanss M. Les dysfibrinogènes. *Revue Francophone des laboratoires.* 2006 jan 2006;2006(378):43-8.
11. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001 Dec;27(6):657-66.
12. Trzeciak MC, Denninger MH. L'hémostase en question. In: Biomérieux, editor.; 2004. p. 12-3.
13. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin.* 2005 Jul;21(3):449-67.
14. Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. *Réanimation.* 2002;11(5):341-8.
15. Gaffney PJ, Brasher M. Subunit structure of the plasmin-induced degradation products of crosslinked fibrin. *Biochim Biophys Acta.* 1973 Jan 25;295(1):308-13.
16. Pizzo SV, Taylor LM, Jr., Schwartz ML, Hill RL, McKee PA. Subunit structure of fragment D from fibrinogen and cross-linked fibrin. *J Biol Chem.* 1973 Jul 10;248(13):4584-90.
17. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000 Jun 15;342(24):1792-801.

18. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S90-4.
19. Seitz R, Wolf M, Egbring R, Havemann K. The disturbance of hemostasis in septic shock: role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin III and plasma substitution. *Eur J Haematol*. 1989 Jul;43(1):22-8.
20. Opal SM, Kessler CM, Roemisch J, Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5 Suppl):S325-31.
21. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood*. 1996 Aug 1;88(3):881-6.
22. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*. 1992 Mar;101(3):816-23.
23. Minnema MC, Chang AC, Jansen PM, Lubbers YT, Pratt BM, Whittaker BG, et al. Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with *Escherichia coli*. *Blood*. 2000 Feb 15;95(4):1117-23.
24. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1986 Mar 1;163(3):740-5.
25. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*. 2001 Aug 9;345(6):408-16.
26. Shimura M, Wada H, Wakita Y, Nakase T, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. 1996 Jul;52(3):165-70.
27. Creasey AA, Chang AC, Feigen L, Wun TC, Taylor FB, Jr., Hinshaw LB. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock. *J Clin Invest*. 1993 Jun;91(6):2850-60.
28. de Jonge E, Dekkers PE, Creasey AA, Hack CE, Paulson SK, Karim A, et al. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. *Blood*. 2000 Feb 15;95(4):1124-9.
29. Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, Van der Poll T, Buller HR, Hack CE, et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. *Clin Sci (Lond)*. 1995 May;88(5):587-94.
30. van Hinsbergh VW, Bauer KA, Kooistra T, Kluft C, Dooijewaard G, Sherman ML, et al. Progress of fibrinolysis during tumor necrosis factor infusions in humans. Concomitant increase in tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, and fibrin(ogen) degradation products. *Blood*. 1990 Dec 1;76(11):2284-9.
31. Yamamoto K, Loskutoff DJ. Fibrin deposition in tissues from endotoxin-treated mice correlates with decreases in the expression of urokinase-type but not tissue-type plasminogen activator. *J Clin Invest*. 1996 Jun 1;97(11):2440-51.
32. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 1999 Aug;82(2):695-705.
33. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The

- ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
34. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*. 1990 Aug 1;113(3):227-42.
 35. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
 36. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995 Sep 27;274(12):968-74.
 37. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):63-78.
 38. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2 Suppl):S26-34.
 39. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):586-92.
 40. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21;340(3):207-14.
 41. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Jun;36(4):367-77.
 42. Lien E, Means TK, Heine H, Yoshimura A, Kusumoto S, Fukase K, et al. Toll-like receptor 4 imparts ligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest*. 2000 Feb;105(4):497-504.
 43. Thomas JA. Toll genes and responsiveness to bacterial endotoxins. *N Engl J Med*. 2000 Mar 2;342(9):664-5.
 44. Wada H, Ohiwa M, Kaneko T, Tamaki S, Tanigawa M, Takagi M, et al. Plasma level of tumor necrosis factor in disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. 1991 Jul;37(3):147-51.
 45. Wada H, Tamaki S, Tanigawa M, Takagi M, Mori Y, Deguchi A, et al. Plasma level of IL-1 beta in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 1991 Apr 8;65(4):364-8.
 46. Fourrier F. Fonction endothéliale et équilibre coagulation-fibrinolyse au cours des états septiques graves *Réanimation Urgences*. 1994 1994;3(2):70-3.
 47. Daubie V, Cauwenberghs S, Senden NH, Pochet R, Lindhout T, Buurman WA, et al. Factor Xa and thrombin evoke additive calcium and proinflammatory responses in endothelial cells subjected to coagulation. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Aug;1763(8):860-9.
 48. Morel O, Morel N, Hugel B, Jesel L, Vinzio S, Goichot B, et al. [The significance of circulating microparticles in physiology, inflammatory and thrombotic diseases]. *Rev Med Interne*. 2005 Oct;26(10):791-801.
 49. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1327-30.
 50. Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol*. 1983(49):265-75.

51. 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*. 2006 Mar;34(3):625-31.
52. Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, et al. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2011 Jan 3;105(1):40-4.
53. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest*. 1993 Oct;104(4):1243-7.
54. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1765-71.
55. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1871-6.
56. Stephan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest*. 1999 May;115(5):1363-70.
57. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost*. 1996;22(1):69-88.
58. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(4):222.
59. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, Stross P, Garrard C, Littlewood TJ. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br J Haematol*. 1996 May;93(2):460-3.
60. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003 Jul;55(1):39-44.
61. Levi M. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation made easy. *Neth J Med*. 2007 Nov;65(10):366-7.
62. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE, Jr., Russell JA, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2001 Nov;29(11):2051-9.
63. Dempfle CE. The use of soluble fibrin in evaluating the acute and chronic hypercoagulable state. *Thromb Haemost*. 1999 Aug;82(2):673-83.
64. de Prost D, Salomon L, Verpillat P. Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse. *Réanimation*. 2002;11:608-17.
65. Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL. The fibrin assay comparison trial (FACT): correlation of soluble fibrin assays with D-dimer. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1204-9.
66. Bredbacka S, Blomback M, Wiman B, Pelzer H. Laboratory methods for detecting disseminated intravascular coagulation (DIC): new aspects. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993 Feb;37(2):125-30.
67. McCarron BI, Marder VJ, Kanouse JJ, Francis CW. A soluble fibrin standard: comparable dose-response with immunologic and functional assays. *Thromb Haemost*. 1999 Jul;82(1):145-8.
68. Wada H, Sase T, Matsumoto T, Kushiya F, Sakakura M, Mori Y, et al. Increased soluble fibrin in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003 Jul;9(3):233-40.
69. Levi M, Meijers JC. DIC: Which laboratory tests are most useful. *Blood Rev*. 2010 Jan;25(1):33-7.

70. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9):2191-5.
71. Boisclair MD, Ireland H, Lane DA. Assessment of hypercoagulable states by measurement of activation fragments and peptides. *Blood Rev.* 1990 Mar;4(1):25-40.
72. Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):627-42, viii.
73. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, Fitzpatrick TM, Ling GS. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1262-8.
74. Owings JT, Gosselin RC, Anderson JT, Battistella FD, Bagley M, Larkin EC. Practical utility of the D-dimer assay for excluding thromboembolism in severely injured trauma patients. *J Trauma.* 2001 Sep;51(3):425-9; discussion 9-30.
75. Levi M, van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Jul;34(5):459-68.
76. Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijlmer R, Sturk A, Prins MH, et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost.* 1995 Jan;73(1):15-20.
77. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998 Nov;26(11):1793-800.
78. Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin.* 2000 Apr;16(2):353-66.
79. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care.* 2008;12(6):R161.
80. Ghuyssen A, Lambermont B, D'Orio V. [Application of the Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) in a medical intensive care unit]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2000 Aug;19(7):510-6.
81. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29.
82. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991 Dec;100(6):1619-36.
83. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981 Aug;9(8):591-7.
84. Factors related to outcome in intensive care: French multicenter study. The French Multicenter Group of ICU Research; The Inserm Unit 169 of Statistical and Epidemiological Studies. *Crit Care Med.* 1989 Apr;17(4):305-8.
85. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63.
86. Lissalde-Lavigne G, Combescure C, Muller L, Bengler C, Raillard A, Lefrant JY, et al. Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):645-53.
87. 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.* 2009 Jul;126(1):18-23.

88. Mathonnet FT, Tetegan M, De Jonghe B, Uzan M, Fischer C, Coltat J, et al. Fibrin Monomer by a quantitative assay in patients with Disseminated Intravascular Coagulation. XXIst ISTH Congress, August 2007; 2007. *J. Thromb. Haemost*; 2007.
89. 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*. 2006 Feb;34(2):314-20; quiz 28.

TABLES DES ANNEXES

Annexe 1

page 57

Maladies sous jacentes associées à une CIVD selon le rapport du Ministère Japonais de la Santé et de la Protection sociale en 1998

Annexe 2

page 58

Définitions et critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique

Annexe 3

page 59

Calcul du score ISTH de CIVD décompensé selon la définition de l'ISTH

Annexe 4

page 60

Calcul du score ISTH de CIVD non décompensée selon la définition de l'ISTH.

Annexe 5

page 61

Résultats des différents dosages obtenus.

Annexe 1

Maladies sous jacentes associées à une CIVD selon le rapport du Ministère Japonais de la Santé et de la Protection sociale en 1998 (4).

Maladie sous jacente (par incidence)	CIVD	Total	Fréquence (%)
Sepsis	166	410	40,5
Lymphome non-Hodgkiniens	154	777	19,8
Hépatocarcinome	113	3545	3,2
Leucémie aigue myéloblastique	91	288	31,6
Cancer du poumon	82	1026	8,0
Leucémie aigue à promyélocytes	71	91	78,0
Cancer gastrique	46	1090	4,2
Leucémie aigue lymphoblastique	45	151	29,8

Maladie sous jacente (par fréquence)	Fréquence (%)	CIVD	Total
Leucémie aigue à promyélocytes	78,0	71	91
Hépatite fulminante	45,3	29	64
Sepsis	40,5	166	410
Cancer du sein	36,8	7	19
Leucémie aigue myéloblastique	31,6	91	288
Leucémie aigue lymphoblastique	29,8	45	151
Leucémie aigue myélomonoblastique	27,5	11	40
Autres	26,6	33	124
Leucémie myéloïde chronique	26,2	22	84
Leucémie aigue monoblastique	25,0	7	28

Annexe 2

Définitions et critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique (37).

<p>Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)</p>	<p>Au moins 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - température corporelle $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$; - fréquence cardiaque $> 90\text{ b/min}$; - fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$ ou ventilation mécanique ; - leucocytes $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de formes immatures
<p>Sepsis</p>	<p>SIRS et infection documentée</p>
<p>Sepsis sévère</p>	<p>Sepsis et au moins un signe d'hypoperfusion ou de défaillance d'organe :</p> <ul style="list-style-type: none"> -PAS $\leq 90\text{ mmHg}$ ou PAM $\leq 70\text{ mmHg}$ persistant plus d'une heure malgré un remplissage adéquat, ou utilisation de vasopresseur ; -diurèse $< 0,5\text{ mL/kg/h}$ pendant une heure malgré un remplissage adéquat ; -$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250\text{ mmHg}$ si défaillance respiratoire isolée ou $\leq 200\text{ mmHg}$; -plaquettes $< 80\ 000/\text{mm}^3$ ou diminution de 50% dans les 3 jours ; -acidose métabolique ($\text{pH} \leq 7,30$) et déficit en base $\geq 5\text{ mmol/L}$ et lactatémie $> 3,2\text{ mmol/L}$.
<p>Choc septique</p>	<p>Sepsis sévère avec hypotension persistante après remplissage.</p>

PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone ; PAS : pression artérielle systolique ; PAM : PAM : pression artérielle moyenne ; PaO₂ : pression artérielle en dioxygène ; FiO₂ : fraction inspirée de dioxygène

Annexe 3

Calcul du score ISTH de CIVD décompensé selon la définition de l'ISTH (49).

1. Evaluation du risque : le patient est-il atteint d'une pathologie connue pour être associée à la présence d'une CIVD ?

Si oui réaliser le test ; si non ne pas utiliser cet algorithme.

2. Réaliser les tests d'évaluation globale de la coagulation (numération plaquettaire, temps de Quick, fibrinogène, marqueurs de la dégradation de la fibrine : produits de dégradation de la fibrine ; D-Dimères ; monomères de fibrine soluble).

3. Evaluer les résultats des tests

- Plaquettes ($>100 = 0$; $<100 = 1$; $<50 = 2$)
- Marqueurs de la dégradation de la fibrine (Pas d'augmentation : 0 ; augmentation modérée : 2 ; augmentation forte : 3)
- Allongement du temps de Quick ($<3 = 0$; $>3<6 = 1$; $>6 = 2$)
- Taux de fibrinogène ($>1 \text{ g/L} = 0$; $<1 \text{ g/L} = 1$)

4. Calculer le score.

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

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

Annexe 4

Calcul du score ISTH de CIVD non décompensée selon la définition de l'ISTH (49).

1-Evaluation du risque : le patient a-t-il une maladie connue pour être associée à la CIVD ?

Oui = 2

Non = 0

2-Critères majeurs :

-Plaquettes	$<100G/L \rightarrow 1$	$>100G/L \rightarrow 0$
-Allongement du Temps de Quick	$>3s \rightarrow 1$	$<3s \rightarrow 0$
-D-dimères	<i>augmentés</i> $\rightarrow 1$	<i>normaux</i> $\rightarrow 0$

3-Evolution au cours du temps :

-Plaquettes	$\uparrow = -1$	<i>stable</i> = 0	$\downarrow = 1$
-Allongement du Temps de Quick	$\uparrow = 1$	<i>stable</i> = 0	$\downarrow = -1$
-D-dimères	$\downarrow = -1$	<i>stable</i> = 0	$\uparrow = 1$

4-Critères spécifiques :

-Antithrombine	<i>normale</i> $\rightarrow -1$	<i>diminuée</i> $\rightarrow 1$
-Protéine C	<i>normale</i> $\rightarrow -1$	<i>diminuée</i> $\rightarrow 1$
-Autre paramètre au choix	<i>normal</i> $\rightarrow -1$	<i>anormal</i> $\rightarrow 1$

Annexe 5

Résultats des différents dosages obtenus.

		J0	J3	J6	J10
D-dimères (µg/mL)	Moyenne	4,78	2,47	2,40	1,97
	écart type	10,50	3,41	4,25	2,24
	médiane	1,50	1,50	1,50	1,50
	25th-75th	0,75- 3,00	0,75- 3,00	0,75- 2,00	0,75- 2,00
Temps de Quick (s)	moyenne	24,12	16,86	15,75	15,61
	Ecart type	21,69	7,38	2,62	2,79
	médiane	18,24	15,21	15,33	14,87
	25th-75th	16,17- 23,44	14,35- 17,08	14,26- 16,28	13,98- 15,99
Fibrinogène (g/L)	moyenne	5,93	6,34	5,73	5,96
	Ecart type	2,64	2,26	2,03	1,97
	médiane	5,52	6,25	5,90	5,69
	25th-75th	4,26- 7,51	4,83- 7,43	4,14- 7,13	4,50- 7,09
Numération plaquettaire (G/L)	moyenne	187,97	183,38	238,77	264,92
	Ecart type	122,93	151,01	192,69	196,41
	médiane	167,00	136,00	202,00	235,50
	25th-75th	107,00- 241,25	64,00- 280,50	94,00- 349,00	93,50- 380,50
Antithrombine (%)	moyenne	57,34	68,42	78,78	80,00
	Ecart type	19,88	23,03	23,77	20,91
	médiane	53,00	71,00	81,00	82,00
	25th-75th	43,00- 71,75	54,00- 84,00	64,00- 95,00	66,25- 93,50

		J0	J3	J6	J10
Protéine C (%)	moyenne	51,00	72,50	86,74	91,32
	Ecart type	30,72	37,16	40,49	35,94
	médiane	45,50	68,00	87,00	91,00
	25th-75th	27,00- 68,50	50,00- 100,25	55,00- 117,00	64,00- 115,00
Monomères de fibrine (µg/mL)	moyenne	39,04	30,08	28,74	17,13
	Ecart type	55,40	48,16	44,15	28,19
	médiane	7,47	6,60	6,87	6,27
	25th-75th	3,54- 54,56	4,10- 22,49	4,58- 23,53	4,70- 12,51

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les deux phases de la cascade de la coagulation.....	8
Figure 2 : La molécule de fibrinogène.	9
Figure 3 : Formation de la fibrine soluble.....	10
Figure 4 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD.....	15
Figure 5 : Courbes ROC de prédiction de la mortalité à J28 à partir des scores ISTH.....	34
Figure 6 : Répartition des scores ISTH à J0.....	35
Figure 7 : Pourcentage de survie à J28 en fonction du score ISTH à J0.....	36
Figure 8 : Courbe ROC de prédiction de CIVD décompensée par les MF.....	38
Tableau 1: Comparaison des trois différents scores diagnostiques de CIVD établis par le JMHW, l'ISTH et la JAAM (52).	18
Tableau 2 : Calcul du score SOFA..	23
Tableau 3 : Pourcentage de valeurs pathologiques par paramètre et par jour.....	32
Tableau 4 : Paramètres généraux des scores ISTH-DD et ISTH-MF selon les jours de prélèvement.	34
Tableau 5 : Pourcentages de CIVD décompensées obtenues par jour selon le score utilisé. .	34
Tableau 6 : Pourcentage de survie à J28 en fonction du score ISTH à J0.....	36
Tableau 7 : Comparaison des différents résultats obtenus entre les patients survivants et décédés à J28.....	40

GLOSSAIRE

α 2-AP : α 2-Antiplasmine

ACCP : *American College of Chest Physicians*

APACHE : *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*

ASC : Aire sous la courbe

AT : Antithrombine

AVK : Antivitamine K

C4bBP : *C4b Binding Protein*

CCPPRB : Comité Consultatif pour la Protection des Personnes participant à la Recherche Biomédicale

CD : Cluster de Différenciation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CS : Complexes Solubles

DD : D-Dimères

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique

ELISA : *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

Facteur « X »a : Facteur « X » activé

Fib : Fibrinogène

FiO₂ : Fraction inspirée de diOxygène

Fp : Fibrinopeptide

FT : Facteur Tissulaire

JMHW : *Japanese Ministry of Health and Welfare*

IL : InterLeukine

IFN : Interféron

ISTH : *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

JAAM : *Japanese Association for Acute Medicine*

LAM3-FAB : Leucémie Aigue Myéloblastique de type 3 selon la classification Franco-Américano-Britannique

MF : Monomères de Fibrine

LPS : LipoPolySaccharide
NF-kB : *Nuclear Factor kB*
PaCO₂ : Pression artérielle en diOxyde de Carbone
PAF : *Platelet Activating Factor*
PAI : *Plasminogen Activator Inhibitors*
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PaO₂ : Pression artérielle en diOxygène
PAP : Complexes Plasmine/Antiplasmine
PAR : *Protease Activated Receptor*
PAS : Pression Artérielle Systolique
PC : Protéine C
PDF : Produits de Dégradation de la Fibrine et du Fibrinogène
PL : PhosphoLipide
PQ : Numération Plaquettaire
PS : Protéine S
ROC : Receiver Operating Characteristics
SAPS : Simplified Acute Physiology Score
SCCM : *Society of Critical Care Medicine*
SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire et Systémique
SNC : Système Nerveux Central
SOFA : *Sepsis-related Organ Failure Assessment* ou *Sequential Organ Failure Assessment*
TAFI : *Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor*
TCA : Temps de Céphaline avec Activateur
TFPI : *Tissue Factor Pathway Inhibitor*
TF : *Tissue Factor*
TLR : *Toll Like Receptor*
TNF-α : *Tissue Necrosis Factor alpha*
TP: Taux de Prothrombine
TQ: Temps de Quick
t-PA: Tissue Plasminogen Activator
u-PA : Urokinase
USI : Unité de Soins Intensifs

Nom-Prénoms : CAU Sylvain Louis André
Titre du mémoire thèse : ÉVALUATION DES MONOMÈRES DE FIBRINE EN TANT QUE PARAMÈTRE PRÉDICTIF DANS LA CIVD CHEZ DES PATIENTS EN SEPSIS SÉVÈRE

Résumé du mémoire-thèse :

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis caractérisé par une activation systémique diffuse non contrôlée de la coagulation et associé à un risque hémorragique et/ou thrombotique mettant en jeu le pronostic vital. La CIVD est une complication observée dans certaines pathologies dont le sepsis qui constitue l'étiologie la plus fréquente. Le diagnostic de CIVD est souvent difficile et basé sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques : aucun test biologique actuellement disponible n'est suffisamment sensible ou spécifique à lui seul pour permettre un diagnostic fiable. Nous avons étudié l'utilité du dosage des monomères de fibrine (MF) pour le diagnostic de CIVD chez une série de 94 patients en sepsis sévère admis dans le service de réanimation médicale du CHU d'Angers. Dans notre étude, le dosage des MF semble montrer un intérêt dans le diagnostic de CIVD décompensée notamment par une bonne spécificité. Son intérêt dans le diagnostic de pré-CIVD reste à démontrer.

MOTS CLÉS :

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE; SEPSIS SÉVÈRE, MONOMÈRES DE FIBRINE, SCORE ISTH.

JURY

PRÉSIDENT : M. le Professeur Jacques AUBRY, Professeur d'Immunologie
ASSESEURS : Mme le Docteur Anne TESSIER-MARTEAU, AHU en Hématologie
M. le Docteur Nicolas LEROLLE, PH en Réanimation Médicale
M. le Professeur Alain MERCAT, PU-PH en Réanimation Médicale
M. le Professeur Marc ZANDECKI, PU-PH en Hématologie
