

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université de Saad Dahlab - Blida

Faculté de médecine

Département de Pharmacie



*L'intérêt du diagnostic biologique de la
pré-Coagulation Intravasculaire Disséminée
au cours du sepsis chez les malades
admis en réanimation*

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme :

Docteur en Pharmacie

Réalisé par :

BELLATRECHE Wafaa

BENTERKIA Safa

Devant le jury :

Encadreur : Dr.H. HAMEL (Maitre assistante en hématologie)

Président : Pr.Y. BOUCHEDOUBE (Professeur en immunologie)

Examineurs : Dr.N. AOUEM (Maitre assistante en hématologie)

Dr.F. GHELLAI (Maitre assistante en réanimation)

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

Nous remercions le bon Dieu de nous avoir donné la force, le courage et la volonté qui nous ont permis de réaliser ce travail.

Toute notre reconnaissance va au docteur HAMEL Hadjer pour son encadrement, son soutien et de ses précieux conseils concernant notre recherche.

Nous remercions nos membres du jury: Professeur.Y. BOUCHEDOUBE, Docteur.N AOUEM et Docteur.F. GHELLAI d'avoir bien participer dans l'évaluation de notre travail.

Nous tenons à remercier docteur BOUDAHDIR le médecin chef service des urgences médico-chirurgicales du CHU de frantz fanon de nous avoir accordée l'opportunité de réaliser ce modeste travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements à tout le staff médical et paramédical de l'unité de la réanimation qui nous ont aidé à recueillir les données nécessaires à notre recherche.

Enfin, nous présentons nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont prêtée main forte, et ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et au bon Déroulement de notre stage pratique.

Dédicaces

Tout d'abord, je tiens à remercier mon DIEU de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail

J'ai le grand plaisir de dédie ce modeste travail :

A mes chers parents qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard de me soutenir pour que je puisse atteindre mes objectifs

A ma grand-mère qui ma soutenue par ses prières

A mon cher frère Salah Eddine

A mes formidables sœurs Amina et Ikram

A mon cher neveu Mohamed Racim

A mes deux chères nièces Allaa et Acil

A ma chère binôme Safa

A toute la famille BELLATRECHE et DJEMAI et tous mes amies

WAFAA

Dédicaces

À ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien et tous les sacrifices consentis. Aussi, sa présence dans ma vie, son assistance et ses précieux conseils.

Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de mon éternelle gratitude et reconnaissance.

À mon père, qui n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes mes années d'étude. Je le remercie pour l'éducation inculquée pleines de valeurs.

À mon unique sœur Maroua et mes adorables frères Mohamed Walid et Hichem.

A mes chères amies Hiba, Houria et à ma binôme Wafaa; vous étiez toujours là à me soutenir ...

Je vous dédie cette contribution modeste.

SAFA

Résumé:

La Coagulopathie constitue un événement fréquent au cours de sepsis reflétant une réponse critique de l'hôte à l'infection. Pratiquement tous les patients atteints de sepsis présentent des anomalies de la coagulation à des niveaux variables. La Coagulopathie induite par le sepsis est un processus évolutif comprenant les patients présentant des légères anomalies, ceux qui présente une pré-CIVD et les patients souffrant d'une CIVD qui est de pronostic sombre. En effet, la survenue de cette dernière au cours de sepsis est fréquemment associée à la formation des micro-thromboses qui contribuent au développement d'un syndrome de défaillance Multiviscérale et donc un risque accru de décès. D'où l'intérêt de la détection de cet événement dans son stade précoce.

Etudier la prévalence de la pré-CIVD au cours du sepsis en moyen des différents scores afin d'évaluer l'intérêt du diagnostic précoce de la pré-CIVD dans la prévention des séquelles mortelles : La CIVD le syndrome de défaillance Multiviscérale et le décès.

Il s'agissait d'une étude prospective portant sur 29 patients atteints de sepsis qui est confirmé par le score SOFA. L'incidence de la pré-CIVD a été déterminée à l'aide du score de la CIVD compensée de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

42% de la population septique ont développé une pré-CIVD, les patients pré-CIVD présentaient une némuration plaquetttaire normale, un allongement de TQ, une baisse de l'antithrombine et une valeur normale de fibrinogène. Les D-dimères sont élevée et la positivité des complexes solubles chez la majorité. En utilisant les scores nous avons trouvé que. L'antithrombine et les complexes solubles sont jugés d'être aptes à discriminer les sujets présentant une pré-CIVD des sujets non CIVD car leurs niveaux d'expression sont complètement différents entre les deux groupes. Cependant ces marqueurs ne sont pas disponibles pour l'usage de routine ni d'urgence. D'autre méthodes comme la thromboélastographie (TEG®) et la thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM®) a été introduit afin de détecter la CIVD et la Coagulopathie associée au sepsis.

Mots clés : Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD),pré-CIVD, Sepsis, La Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH), Antithrombine (AT), Scores.

Abstract:

Coagulopathy is a common event during sepsis reflecting a critical host response to infection. Virtually all patients with sepsis have coagulation abnormalities at varying levels. Sepsis-induced coagulopathy is a progressive process that includes patients with mild abnormalities, those with pre-DIC, and patients with DIC, which has a poor prognosis. Indeed, the occurrence of the latter during sepsis is frequently associated with the formation of microthromboses that contribute to the development of a multivisceral failure syndrome and thus an increased risk of death. Hence the interest in detecting this event in its early stage.

To study the prevalence of pre-DIC during sepsis using of different scores in order to evaluate the interest of early diagnosis of pre-DIC in the prevention of fatal sequelae : DIC, Multivisceral failure syndrome and death.

This was a prospective study of 29 septic patients confirmed by the SOFA score. The incidence of pre-DIC was determined using the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) compensated DIC score.

42% of the septic population developed pre-DIC, pre-DIC patients had normal platelet nemuration, TQ prolongation, decreased antithrombin, and normal fibrinogen values. D-dimers were elevated and soluble complex positivity in the majority. Using the scores we found that. Antithrombin and soluble complexes are considered to be able to discriminate pre-DIC subjects from non DIC subjects because their expression levels are completely different between the two groups. However, these markers are not available for routine or emergency use. Other methods such as thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) have been introduced to detect DIC and sepsis associated coagulopathy.

Key words : Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), Overt DIC, Non overt DIC, International Society on Thrombosis and Heamostasis (ISTH), Antithrombin, Sepsis,Score.

ملخص:

تشكل امراض التجلط حدثا شائعا خلال تعفن الدم حيث يعكس استجابة حرجة إضافية للجسم المصاب اتجاه العدوى، يعاني جميع المرضى المصابين بتعفن الدم تقريبا من اختلالات في تخثر الدم وذلك بمستويات مختلفة، مرض تجلط الدم الناتج عن الإنتان هو عملية تطويرية في الزمن تضم المرضى المصابين من اختلالات بسيطة، أولئك الذي يعانون من متلازمة ما قبل تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية والمصابون بمرض التخثر المنتشر داخل الأوعية. الإصابة بمرض تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية تشكل رهانا صعبا خصوصا أنه قد يؤدي إلى تشكل جلطات متعددة ومنتشرة والتي تسبب غالبا في متلازمة فشل الأعضاء المتعدد كل هذا يزيد من خطر الموت. من هنا نستنتج أهمية الكشف عن هذا المرض في مرحلته المبكرة.

دراسة مدى انتشار متلازمة ما قبل تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية خلال الإصابة بتعفن الدم باستعمال مختلف أنظمة التقييم وذلك بهدف تقييم أهمية الكشف المبكر لهاته المتلازمة للوقاية من التبعات المميتة التي قد تنتج أهمها: تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية، متلازمة الفشل العضوي المتعدد والموت.

تمت هذه الدراسة الاستطلاعية على 29 مريضا مصابون جميعا بتعفن الدم، تم الكشف عن هذا الأخير باستعمال سلم التقييم فشل الأعضاء ثم تم تحديد معدل الإصابة بمتلازمة ما قبل تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية باستعمال نظام تقييم الخاص. بالجمعية الدولية للتخثر والركود الدموي.

تم الكشف عن متلازمة ما قبل تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية عند 42 % من المجموع الكلي من المرضى، حيث وجد عند هؤلاء نسب عادية للصفائح، امتداد لزمن البروثرومبين ، انخفاض نسبة مضاد الثرومبين ، نسبة عادية للفيبرينوجين اغلبهم عانوا من ارتفاع تحلل الفيبرين و من وجود المعقد القابل لتحلل للفيبرين .

باستعمال أنظمة التقييم المتعددة لاحظنا أن وحده مضاد الثرومبين بالإضافة إلى وجود المعقد القابل لتحلل للفيبرين كانوا قادرين على التفريق بين أولئك الذين عانوا من متلازمة ما قبل تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية و أولئك الذين عانوا من اختلالات بسيطة في عملية تخثر الدم ، للأسف لا تتوفر هذه التحاليل في المخابر بشكل دوري ولا خلال استعجالات .

تم استحداث العديد من التقنيات الحديثة التي من أهمها التصوير الخثاري والقياس الخثاري الصلابي الدوراني من أجل الكشف عن مرض تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية و اختلالات التخثر المرتبطة بتعفن الدم .

مرض تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية ، متلازمة ما قبل تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية ، تعفن الدم ، الجمعية الدولية للتخثر والركود الدموي ، مضاد الثرومبين ، نظام التقييم .

Sommaire:

Liste d'abréviations :	i
Liste des figures :	iii
Liste des tableaux :	iv
INTRODUCTION :	1
Chapitre 01 : Physiologie de l'hémostase.....	4
I Généralité sur l'hémostase :	5
II Hémostase primaire :	5
1. Définition:	5
2. Déroulement de l'hémostase primaire:	5
2.1. Temps vasculaire (Vasoconstriction) :	5
2.2. Temps plaquettaire :	6
III Coagulation (hémostase secondaire) :	7
1. Définition:	7
2. Déroulement de la coagulation:	7
3. Régulation de la coagulation:	8
IV Fibrinolyse :	9
1. Définition:	9
2. Déroulement de la fibrinolyse:	10
3. Régulation de la fibrinolyse:	11
Chapitre 02 : Rappel sur la CIVD.....	12
I. Définition de la CIVD :	13
II. Physiopathologie de la CIVD :	13
1. Activation de la coagulation et génération de thrombine :	13
2. Dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs de la coagulation :	15
3. Défaillance de la fibrinolyse :	15
III. Le diagnostic de la CIVD :	15
1. Le diagnostic clinique de la CIVD:	15
2. Le diagnostic biologique de la CIVD:	16
IV. Scoring système :	16
1. Le score du ministère de la Santé japonais (JMHW):	17
2. Le score Japanese Association for Acute Medicine (JAAM):	17
3. Le score de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH):	17
Chapitre 03 : La pré-CIVD au cours du sepsis.....	18

I. De l'infection vers un choc septique :	19
1.La définition d'une infection:	19
2.La définition de sepsis:	19
3.Choc septique:	21
II.La pré-CIVD au cours du sepsis :	21
1.La définition de la pré-CIVD:	21
2.La Physiopathologie de la pré-CIVD au cours du sepsis:	21
2.1. Les Facteurs déclenchant l'activation de la coagulation:	22
2.2. L'activation de la coagulation:	23
III.Le diagnostic de la pré-CIVD au cours du sepsis :	24
1.Le diagnostic de Sepsis Induit Coagulopathie (SIC):	24
2.Le diagnostic de la pré-CIVD:	25
IV.Les complications de la pré-CIVD au cours du sepsis :	27
1.La CIVD:	27
2.Le Syndrome de Défaillance Multiviscérale (SDMV):	28
V.La prise en charge de la pré-CIVD au cours du sepsis :	29
1.La prise en charge des maladies sous-jacente:	29
1.1.Le traitement du sepsis et du choc septique:	30
2.Le traitement de la pré-CIVD:	30
2.1.Traitement anticoagulant:	31
Chapitre 4 : Matériels et Méthodes	33
I.Matériels :	34
1.Les patients:	34
2.Automates:	34
II.Méthodes :	39
1.Collecte des données:	39
1.1. La sélection de la population septique:	39
2.Collecte des échantillons:	40
2.1. L'étape pré-analytique:	40
2.2. L'étape analytique:	41
3. La détection et le suivi de la Pré-CIVD chez la population septique:	45
Chapitre 05 : Résultats	50
I.Résultats :	51
1.La population d'étude:	51
2.Données épidémiologiques:	52

2.1. Sexe :	52
2.2. Age :	53
3.Données cliniques:	53
3.1. Motifs d'hospitalisation :	53
3.2. Antécédents des patients :	54
4.Données bactériologique:	55
5.Données biologiques:	57
6.Prévalence de défaillance multiviscérale chez la population d'étude:	66
7.Evolution global:	67
II.Discussion :	68
CONCLUSION :	73
Annexes :	I
Annexe A : Fiche Technique	I
Annexe B-1 : Paramètres cliniques	II
Annexe B-2 : Paramètres biologiques	II
Annexe C : Le score de JAAM	III
Annexe D : Le score de JMHW	III
Bibliographie :	IV

Liste d'abréviations :

AADO₂	Premier Gradient Alvéolo-Artériel D'oxygène
ADP	Adénosine Diphosphate
AND	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
AT	Antithrombine
BCSH	British Committee for Standards in Haematology.
CA⁺⁺	Calcium
CACL₂	Chlorure De Calcium
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
DAMPS	Damage Associated Molecular Patterns
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
E	Enzyme
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique
F (1+2)	Fragment De Prothrombine
FA	Facteur Activé
FC	Fréquence Cardiaque
FIO₂	Fraction Inspirée En Oxygène
FNS	Numération Formule Sanguine
FR	Fréquence Respiratoire
FSAP	Protéase Activatrice Du Facteur Proconvertine.
FT	Facteur Tissulaire
FV	Fibrillation Ventriculaire
GB	Globules Blancs
GCS	Glasgow Coma Score
GP	Glycoprotéine
GPT	Transaminase Glutamo-Pyruvique
HMGP1	High Mobility Group Box 1
HT	Hématocrite
ICU	Unité De Soin Intensif
IH	Insuffisance Hépatique
IL	Interleukine
INR	International Normalized Ratio
ISTH	Société Internationale De Thrombose Et D'hémostase
JAAM	Japanese Association for Acute Médecine
JMHW	Japanese Ministry of Health and Welfare
JSTH	Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.
KHPM	kininogène de Haut Poids Moléculaire

MAP	Pression Artérielle Moyenne.
NET	Neutrophil Extracellular Traps.
PACO₂	Pression Partielle De Dioxyde De Carbone
PAI	Plasminogen Inhibitor Type 1
PAO₂	Pression Partielle D'oxygène
P-AP	Complexes Plasmine-Antiplasmine
PAS	Pression Artérielle Systolique
PCA	Protéine Activée C
PDF	Produits De Dégradation De la Fibrine /Fibrinogène
PDP	Prélèvement distal protégé
PEEP	Positive End Expiratory Pressure, Pression Expiratoire Positive
PGE	Prostaglandine
PH ALC	PH Alcalin
PPIC	Complexe Plasmine-Inhibiteur De Plasmine
QSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
SASC	Syndrome D'activation Systémique De La Coagulation
SDMV	Syndrome De Défaillance Multiviscérale
SF	Fibrine Soluble
SIC	Sepsis Induit Coagulopathie
SIEST	Italian Society on Thrombosis and Haemostasis
SIRS	Syndrome De Réponse Inflammatoire Systémique
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Comité de Standardisation Scientifique
T-AT	Complexes Thrombine-Antithrombine
TCA	Temps De Céphaline Active
TCK	Temps De Céphaline- Kaolin
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TM	Thrombomoduline
TNF	Facteurs De Nécrose Tumorale
TP	Temps De Prothrombine
T-PA	Tissue Plasminogen Activator
TQ	Temps De Quick
TV	Tachycardie Ventriculaire
TXA₂	Thromboxane A ₂
U-PA	Urokinase Plasminogen Activator
VA	Ventilation Assistée
VWF	Facteur de Von Willebrand

Liste des figures :

Figure 1:La vasoconstriction lors d'une brèche vasculaire	5
Figure 2:Schématisation de rôle de plaquette dans l'hémostase.....	6
Figure 3:Le système fibrinolytique.....	10
Figure 4: Principales pathologies associés au développement d'une CIVD	14
Figure 5:Les différents tests de dépistage et de confirmation d'une CIVD	16
Figure 6: la définition de l'ensemble du sepsis et du choc septique.....	19
Figure 7:L'hétérogénéité du sepsis	20
Figure 8:Le score du Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)	20
Figure 9:L'état de l'inflammation et de la coagulation au cours du sepsis	24
Figure10 :Le diagnostic de Sepsis Induit Coagulopathie.....	24
Figure11 :Algorithme utilisé pour le dépistage de la CIVD et la pré-CIVD à l'ISTH	25
Figure12 :Critères modifiés de l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD compensée	26
Figure13 :Score diagnostique de la CIVD selon la JAAM	27
Figure14 :Critères modifiés de l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD décompensée	27
Figure15 :La physiopathogénie et les scores faites dans le cadre des CIVD des états septiques	29
Figure 16:La prise en charge de la CIVD dans ses 4 types	30
Figure17 :La stratégie thérapeutique dans la pré-CIVD induite par le sepsis et ses complications.....	31
Figure 18:L'automate d'hématologie Sysmex ®	35
Figure19 :Coagulomètre semi-automatique Diagon® Coag 4D.....	35
Figure20 :HumaCLOT junior ® à un seul canal.....	35
Figure 21:Selectra® ProM.....	36
Figure 22:Un automate de biochimie COBAS INTEGRA ® 400.....	36
Figure23 :Analyseur de biochimie semi-automatique CYANStart®.....	37
Figure24 :Centrifugeuse Nüve® NF 1200	38
Figure25 :Le score de Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)	40
Figure26 : Le diagnostic de Sepsis Induit Coagulopathie.....	45
Figure27 :Algorithme de dépistage de la CIVD et la pré-CIVD, conformément à l'ISTH.....	45
Figure28 :: Critères modifiés de l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD compensée	46
Figure29 :Critères modifiés de l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD décompensée	46
Figure 30:la prévalence de SIC dans notre population	51
Figure 31:La prévalence des trois groupes dans la population septique	51
Figure 32:La prévalence des trois groupes en J-0	57
Figure 33: La prévalence des trois groupes en J-2	62

Liste des tableaux :

Tableau I:Les différents scores du Syndrome la Défaillance Multiviscérale (SDMV)	48
Tableau II:La répartition de la population selon le sexe	52
Tableau III:La répartition de la population selon l'age	53
Tableau IV:La répartition des patients selon leur motif d'hospitalisation	53
Tableau V:La répartition des patients selon leurs antécédents	54
Tableau VI:La répartition de la population selon leur symptomatologie	Erreur ! Signet non défini.
Tableau VII: La répartition de la population selon le type de l'infection	55
Tableau VIII: La répartition de la population selon la localisation de l'infection	55
Tableau IX:La répartition de la population selon l'espèce	56
Tableau X: Les paramètres biologiques chez les pré-CIVD positives en J-0	57
Tableau XI:La présence des complexes solubles chez les pré-CIVD positives en J-0	57
Tableau XII:Les paramètres biologiques chez les CIVD positives en J-0	58
Tableau XIII:La présence des complexes solubles chez les CIVD positives en J-0	58
Tableau XIV:Les paramètres biologiques chez les non-CIVD en J-0	59
Tableau XV:L'absence des complexes solubles chez les non-CIVD en J-2	59
Tableau XVI:Comparaison des paramètres biologiques entre les trois groupes de l'étude	60
Tableau XVII:La comparaison des complexes solubles entre les trois groupes de l'étude	60
Tableau XVIII: Les paramètres biologiques chez les pré-CIVD positives en J-2	62
Tableau XIX:La présence des complexes solubles chez les pré-CIVD positives en J-2	62
Tableau XX:Les paramètres biologiques chez les non-CIVD en J-2	63
Tableau XXI:L'absence des complexes solubles chez les non-CIVD en J-2	63
Tableau XXII: la comparaison entre la pré-CIVD et la non-CIVD	64
Tableau XXIII:Evolution des paramètres biologiques chez les pré-CIVD positives	65
Tableau XXIV:Evolution des paramètres biologiques chez les non-CIVD positives	65
Tableau XXV:Prévalence de défaillance multiviscérale chez les trois groupes	66
Tableau XXVI:La comparaison des trois groupes selon la présence du SDMV	66
Tableau XXVII:L'évolution chez les trois groupes	67
Tableau XXVIII:La comparaison des trois groupes selon l'évolution	67

INTRODUCTION :

La coagulation intravasculaire disséminée est un syndrome acquis caractérisé par une activation systémique de la coagulation ^[1], elle ne se produit jamais de manière isolée. Autrement dit, elle est associée à un grand nombre des pathologies sous-jacentes ^[2] telles que : sepsis, complications obstétricales et les maladies malignes... ^[2].

Il existe deux stages de la CIVD ^[3] : D'une part, une CIVD décompensée qui est la forme aiguë clinico-biologique, cette dernière se manifeste essentiellement sous deux formes : hémorragiques ou thrombotiques ^[4], elle est donc d'un pronostic sévère voire mortel ^[2]. D'autre part, la CIVD compensée (pré-CIVD) qui est la forme latente purement biologique ^[3] reflète une activation du système de coagulation de manière continue et insidieuse induisant des changements minimes des marqueurs biologiques ^[5] et rendant son diagnostic une tâche délicate et complexe ^[6], ce terme a été introduit depuis 2001 dont peu des études ont été effectués.

La Société internationale de thrombose et d'hémostase 'ISTH' a été la première à pouvoir discriminer la CIVD compensée considérée selon elle comme une forme débutante ^[1], en proposant un score qui englobe des paramètres sensibles et spécifiques afin de faciliter sa détection ^[6].

Tous les patients atteints du sepsis développent-ils forcément la pré-CIVD ? Et quelles sont les conséquences qui peuvent survenir ?

Le sepsis considéré comme une des situations cliniques fréquemment associée à la CIVD, il peut résulter par sa composante inflammatoire une activation de la coagulation ^[3]. Pratiquement tous les patients atteints de sepsis présentent des anomalies de la coagulation dont la gravité est très variable ^[7]. Le Sepsis Induite Coagulopathie ou " Sepsis Induced Coagulopathy" (SIC) est une complication courante lors de sepsis , ce processus dans son stade latent est nommé la CIVD compensée ^[7], a été considéré comme faisant partie d'un mécanisme de défense de l'organisme qui pourrait être évolutive dans le temps conduisant par des mécanismes méconnus vers une décompensation ^[7], ou ce qu'on appelle La CIVD aiguë ' avec ses différentes manifestations hémorragiques ou thrombotiques vers même un syndrome de défaillance multi-viscérales 'SDVM' et le décès.

La pierre angulaire du traitement de la pré-CIVD est la prise en charge précoce de ses

troubles sous-jacentes ^[8] rendant donc la reconnaissance de Sepsis Induit Coagulopathie ‘ par son score en premier une nécessité car tout ça peut contribuer dans l’amélioration de la survie du patient ^[9].

Objectif:

- Citer intérêt les différents scores permettant d’effectuer un diagnostic précoce et un suivi adéquat des patients souffrants d’une pré-CIVD.
- Etude de la prévalence de la pré-CIVD chez les patients souffrants d’un sepsis.
- Chercher les différentes complications qui peuvent parvenir: la décompensation, syndrome d’une défaillance multi-viscérale (SDMV) et le décès.

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre 01 :

Physiologie de l'hémostase

I Généralité sur l'hémostase :

Toute perturbation de l'intégrité du circuit vasculaire entraînant une fuite sanguine déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques, pour assurer l'étanchéité de la fissure et le contrôle du saignement. L'hémostase répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques, impliquant plusieurs étapes complexes et interdépendantes ^[10].

Le processus de l'hémostase se déroule classiquement en trois étapes : Hémostase primaire, coagulation, fibrinolyse :

II Hémostase primaire :

1. Définition:

L'hémostase primaire est définie comme l'ensemble des phénomènes qui conduisent à l'obstruction initiale d'une brèche vasculaire, par la formation d'un caillot essentiellement de plaquettes ou « caillot plaquettaire » ^[11].

L'hémostase primaire implique quatre protagonistes : les plaquettes, le facteur von Willebrand (VWF), le fibrinogène, la paroi vasculaire ^[11].

2. Déroulement de l'hémostase primaire:

2.1. Temps vasculaire (Vasoconstriction) :

Déclenchée par des médiateurs : plaquettaires (TXA₂) et plasmatiques (activation de la vasoconstriction par la sécrétion de la rénine ou l'inactivation de la vasodilatation par la sécrétion de la bradykinine), Immédiate dès la rupture du vaisseaux (Petits vaisseaux uniquement), pour but le ralentissement du débit sanguin, la diminution de la perte sanguine favorisant les interactions entre plaquettes et l'endothélium (Forces de cisaillement) ^[12].

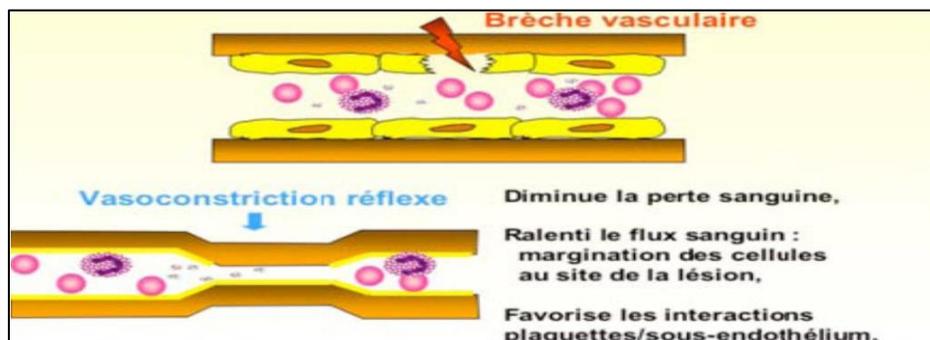


Figure 1: La vasoconstriction lors d'une brèche vasculaire

2.2. Temps plaquettaire :

Trois grandes fonctions contribuent aux propriétés hémostatiques des plaquettes : leur capacité à adhérer à la surface d'un vaisseau lésé, à s'activer en réponse aux protéines matricielles ainsi des agonistes solubles et à agréger entre elles pour former le clou hémostatique [13].

- **Adhésions des plaquettes :**

Les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales (collagène) cette adhésion nécessite la fixation du facteur von Willebrand au complexe glycoprotéique GPIb-I pour former un complexe collagène-vwf-plaquette [13].

L'adhésion plaquettaire provoque leur activation, entraînant un changement de forme et une expulsion du contenu des granules, notamment de l'ADP, ce qui va provoquer l'activation d'autres plaquettes et leur agrégation entre elles [13].

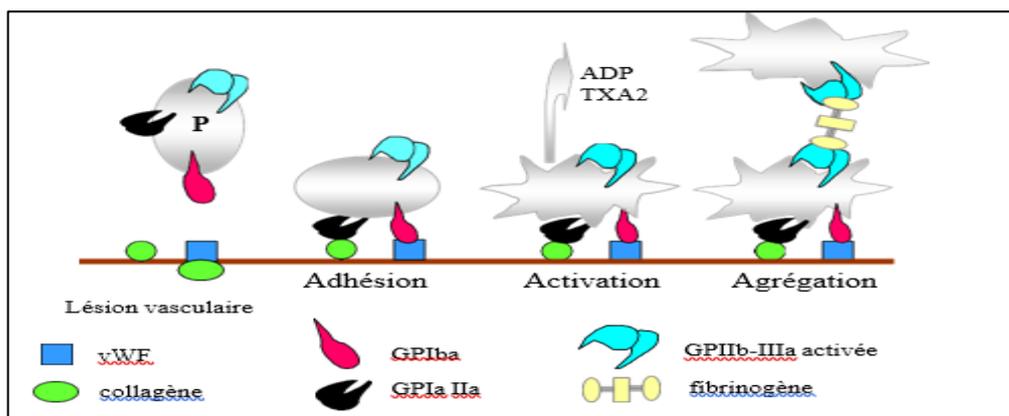


Figure 2:Schématisation de rôle de plaquette dans l'hémostase

- **Activation plaquettaire :**

Cette étape d'activation est marquée par l'importance des modifications morphologiques et des réactions biochimiques :

-Au plan morphologique, les plaquettes changent de forme, qui de discoïdes deviennent sphériques avec l'émission de pseudopodes [11].

-Au plan biochimique, c'est la synthèse des prostaglandines (TXA2), modulateurs de la signalisation plaquettaire [11].

- **Agrégation plaquettaire :**

L'agrégation plaquettaire se produit, favorisée par l'augmentation de la concentration du Ca^{++} intracytoplasmique, qui induit un changement de conformation du complexe GPIIb/IIIa, et par conséquent la création de ponts interplaquettaires avec le fibrinogène ^[11].

III Coagulation (hémostase secondaire) :

1.Définition:

Le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la formation d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit de la coagulation du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par le biais d'une série de réactions enzymatiques dont le contrôle continu permet une restriction locale sans diffusion à distance de la zone lésionnelle ^[10].

2.Déroulement de la coagulation:

L'étape importante de la coagulation repose sur la génération de son enzyme clé, la thrombine, son rôle à ce stade repose sur la transformation du fibrinogène en un gel de fibrine ^[10].

■ Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire :

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire présent dans la tunique externe du vaisseau est mis en contact avec le sang circulant. Celui-ci contient à la fois le facteur VII et le facteur VIIa et il en résulte une autoactivation immédiate du facteur VII ^[14].

Le complexe facteur tissulaire/ facteur VIIa active ensuite les facteurs IX et X fixés à proximité sur les surfaces membranaires. Cette voie d'activation de la coagulation, qui est primordiale est désignée sous le nom de voie exogène ^[14].

■ Formation de la thrombine et amplification du processus :

Les facteurs IXa et Xa activent leurs substrats respectifs (facteurs X et II) à la surface des membranes des plaquettes activées. Au terme de cet enchainement de réactions, les premières molécules de thrombine sont formées ^[14].

La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation. Elle permet ainsi le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes et l'accroissement du thrombus plaquettaire pour une exposition plus grande d'aminophospholipides membranaires ^[14].

Elle est aussi capable d'activer le facteur XI (phénomène lent), renforçant les réactions qui mènent à sa propre production, elle active les cofacteurs VIII et V ^[15,16], le facteur VIIIa vient accélérer l'activation du facteur X par le facteur IXa le facteur Va vient à accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa ^[14].

■ **Activation du facteur XI et phase contact :**

Elle est la conséquence du contact de protéines plasmatiques avec le sous-endothélium, faisant intervenir les protéines dites de la phase contact : le facteur XII et la prékallikréine qui sont des zymogènes de sérine protéase et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui joue le rôle de cofacteur ^[14].

Le rôle de cette voie d'activation (appelée voie endogène) dans la coagulation est mineur, et les déficits même sévères en facteur XII, prékallikréine ou KHPM, n'entraînent pas d'augmentation du risque hémorragique ^[14].

■ **Formation du caillot de fibrine :**

Repose sur la transformation du fibrinogène soluble par l'hydrolyse de ces chaînes polypeptidiques en monomères de fibrine, qui s'associent les unes aux autres grâce à des liaisons hydrogène de faible affinité pour former un caillot de fibrine, qui est tout d'abord instable. Le facteur XIII, facteur de stabilisation de la fibrine, préalablement activé par la thrombine, solidifie alors les molécules de fibrine par formation de liaisons covalentes entre les différentes molécules conduisant à une polymérisation des monomères de fibrine ^[10].

3.Régulation de la coagulation:

Un système physiologique très complexe de régulation de la coagulation est mis en œuvre, afin de limiter l'extension locale du caillot et d'éviter la diffusion à distance de la fibrinoformation ^[11].

• **L'antithrombine:**

L'un des principaux inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Elle neutralise

préférentiellement l'activité de la thrombine (IIa) mais aussi celle des autres facteurs de la coagulation à activité enzymatique (VIIa, IXa, Xa), l'AT a été décrit comme étant le principal inhibiteur du facteur Xa ^[17], ainsi que les héparines augmentent l'activité inhibitrice de l'AT ^[18].

- **Système protéine (C/S):**

La voie anticoagulante de la protéine C convertit le signal de coagulation généré par la thrombine en réponse anticoagulante par l'activation de la protéine C par le complexe thrombine-thrombomoduline (TM). La protéine activée C (APC) ainsi formée interagit avec la protéine S pour inactiver deux cofacteurs de coagulation critiques, les facteurs Va et VIIIa, atténuant ainsi la génération de thrombine ^[19].

- **TFPI:**

Le TFPI possède un mécanisme d'action en deux étapes qui inhibe directement le facteur X activé et produit ensuite une inhibition en retour du complexe catalytique facteur VIIa/facteur tissulaire en fonction du facteur Xa ^[20].

- **Autres inhibiteurs:**

Second cofacteur de l'héparine, α 2macroglobine, α 1 a antitrypsine, C1inhibiteur.

IV Fibrinolyse :

1.Définition:

C'est le processus physiologique de dégradation de la fibrine, Le caillot constitue un dispositif temporaire qui est lysé par le système fibrinolytique pour restaurer l'état vasculaire initial, sa lyse favorise la reperméabilisation du vaisseau lésé ^[21].

La lyse du caillot de la fibrine se fait principalement sous l'action protéolytique de la plasmine, présente dans le plasma sous forme d'un précurseur inactif, le plasminogène quand un processus de coagulation intervient, il y a le déclenchement simultané de la fibrinolyse qui permettra de limiter l'extension d'un caillot et de le lyser ^[22].

Le système fibrinolytique (comme celui de la coagulation) consiste en une cascade d'enzymes. Il y a des activateurs, des inhibiteurs qui régulent la formation de plasmine.

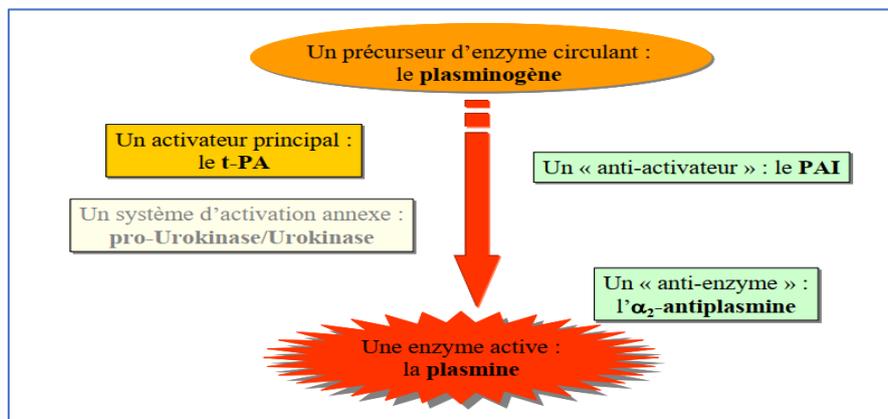


Figure 3:Le système fibrinolytique

2.Déroulement de la fibrinolyse:

L'acteur principal de la fibrinolyse est la plasmine, molécule issue de la transformation du plasminogène sous l'action d'activateurs spécifiques qui sont :

Le t-PA est l'activateur principal, il protéolyse la région terminale de la molécule de plasminogène et la transforme en plasmine. 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 [23].

L'u-PA est considérée comme un activateur humoral de la fibrinolyse, il se lie au plasminogène pour l'activer mais au contraire du t-PA, il ne possède pas d'affinité pour la fibrine [23].

La plasmine formée provoque la protéolyse de plusieurs molécules impliquées dans la coagulation : facteurs V, VIII, IX, XI, fibrinogène, fibrine et glycoprotéine de la membrane plaquettaire Ib- IX [23]. La protéolyse progressive des molécules de fibrinogène et de la fibrine conduit à la formation des PDF (produits de dégradations de la fibrine et de fibrinogène) [24], alors que les D-Dimères sont issues de la protéolyse de la fibrine seule [25].

3.Régulation de la fibrinolyse:

Afin de limiter la dégradation de la fibrine un système inhibiteur intervient, les deux principaux inhibiteurs des activateurs du plasminogène sont l' α 2-antiplasmine et les PAIs (PAI-1 et PAI-2) :

- L' α 2-antiplasmine est c'est l'inhibiteur principale de la plasmine ^[26]. Elle inhibe la plasmine en se fixant par des liaisons covalentes aux sites lysine des "kringles" de la molécule. Elle se lie également au fibrinogène et au facteur XIII, cette double affinité permet de retarder l'effet du t-PA sur le plasminogène adsorbé et assure l'inhibition de la plasmine libre présente dans le plasma ^[10].
- Le PAI-1 est le principal inhibiteur des activateurs de plasminogène, est majoritairement localisé dans les granules a des plaquettes ^[10], il inhibe le t-PA et l'u-PA en formant avec ces activateurs du plasminogène un complexe inactif covalent ^[27].
- Le PAI-2 principalement synthétisé par le placenta et les macrophages. C'est un inhibiteur de l'u-PA et son taux plasmatique augmente progressivement au cours de la grossesse ^[27]

Chapitre 02 :

Rappel sur la CIVD

I. Définition de la CIVD :

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) se définit comme un syndrome acquis secondaire à une activation systémique diffuse, non contrôlée et excessive de la coagulation ^[1] accompagner ou compliquer de nombreuses pathologies essentiellement infectieuses, obstétricales et cancéreuses ^[2].

Il existe deux stades de la CIVD ^[3] : D'une part, une CIVD décompensée qui est la forme aiguë clinico-biologique, cette dernière se manifeste essentiellement sous deux formes : hémorragiques ou thrombotiques ^[4], elle est donc d'un pronostic sévère voire mortel ^[2]. D'autre part, la CIVD compensée (pré-CIVD) qui est la forme latente purement biologique ^[3] reflète une activation du système de coagulation de manière continue et insidieuse induisant des changements minimes des marqueurs biologiques ^[5] et rendant son diagnostic une tâche délicate et complexe ^[6], ce terme a été introduit depuis 2001 dont peu des études ont été effectuées.

Selon la Société de Réanimation de Langue Française, la CIVD est "un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation rencontré dans de nombreuses situations cliniques en réanimation" ^[28].

Elle a de multiples conséquences comme la formation intravasculaire de la fibrine responsable de manifestations thrombotiques ou la consommation des facteurs de l'hémostase pouvant être à l'origine de manifestations hémorragiques ^[1].

II. Physiopathologie de la CIVD :

La CIVD est consécutive à un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) difficile à mettre en évidence et qui aboutit à l'apparition de troubles biologico-cliniques patents mettant en jeu le pronostic vital. Le terme de CIVD est donc l'association du SASC et d'un syndrome de consommation excessive des facteurs de la coagulation et des plaquettes ^[29]. Les différents mécanismes responsables de la survenue d'une CIVD sont de mieux en mieux identifiés. Plusieurs étapes sont ainsi simultanément intriquées :

1. Activation de la coagulation et génération de thrombine :

La génération de la thrombine induite par la voie du facteur tissulaire joue un rôle central dans la pathogénie de la CIVD. En effet, le complexe FT-VIIa est le déclencheur exclusif de la cascade de la coagulation *in vivo* ^[29], La thrombine libre non inhibée est alors capable

d'amplifier sa propre génération et de circuler à des taux croissants dans le secteur vasculaire. La thrombine est issue de l'activation de la prothrombine par le complexe enzymatique de la prothrombinase. Elle agit sur son substrat naturel, le fibrinogène soluble, qu'elle transforme en fibrine insoluble. Elle active les plaquettes et les autres facteurs de la coagulation (V, VIII, XI et XIII...) contribuant ainsi à la dissémination explosive de la coagulation dans le compartiment vasculaire [2]. Plusieurs origines cellulaires sont possibles :

- Lésion de l'endothélium vasculaire provoquant l'activation plaquettaire et l'initiation de la phase contact de la voie endogène [30].
- Association au FT exprimé à la surface des cellules cancéreuses (sein, poumon, pancréas, prostate, ovaire) [31,2].
- Sous l'effet d'endotoxines et de diverses cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL8), les monocytes et les cellules endothéliales expriment un excès de facteur tissulaire [32].
- L'activation de la coagulation par les phospholipides anioniques du feuillet interne des globules rouges et à l'activation plaquettaire par l'ADP intra-érythrocytaire libéré lors de l'hémolyse [2].
- En cas de cirrhose décompensée avec une nécrose tissulaire entendant libérer de grandes quantités de FT [33].

Sepsis
Choc hémorragique
Pancréatite aiguë
Traumatisme
 Traumatisme cérébral
 Contusions tissulaires étendues dans le cadre des polytraumatismes
 Embolie graisseuse
Cancer
 Hémopathies myéloprolifératives (Leucémie aiguë myéloblastique à promyélocyte)
 Tumeurs solides (prostate, pancréas...) métastasées
Complications de la grossesse
 Embolie amniotique
 Hématome rétroplacentaire
 Mort in utéro
Pathologies vasculaires
 Hémangiomes géants
 Anévrismes aortiques
Réactions toxiques et immunologiques massives
 Hémolyses massives notamment post transfusionnelles
 Venins de serpents
 Rejet de greffe humoral

Figure 4: Principales pathologies associées au développement d'une CIVD

2. Dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs de la coagulation :

L'antithrombine est l'inhibiteur physiologique majeur de la thrombine dont les taux sont régulièrement effondrés en cas de CIVD [2].

L'atteinte endothéliale, avec une diminution de la thrombomoduline par les cytokines pro-inflammatoires (TNF α (Tumor Necrosis Factor) et IL1 β), contribue au dysfonctionnement du système protéine C - protéine S [23].

Les taux de TFPI sont variables en cas de CIVD mais leur diminution éventuelle est modeste. Bien que l'utilisation de TFPI recombinant soit bénéfique en termes de mortalité dans des modèles expérimentaux animaux de CIVD, son intérêt en pratique clinique est discuté [23].

3. Défaillance de la fibrinolyse :

Lors de l'activation majeure de la coagulation, le système fibrinolytique activé par le t-PA d'origine endothéliale se trouve très rapidement inhibé par des taux plasmatiques particulièrement accrue de PAI-1, avec une diminution des taux des complexes α 2 antiplasmine plasmine [16].

L'augmentation précoce du PAI-1 est due à son relargage par les cellules endothéliales et les plaquettes activées. Elle semble être corrélée au mauvais pronostic de la CIVD, la thrombine générée inactive aussi l'u-PA [33].

III. Le diagnostic de la CIVD :

1. Le diagnostic clinique de la CIVD:

La CIVD présente des manifestations hémorragiques se caractérisent par des saignements prolongés, inattendus et en nappe. Il s'agit par exemple d'hématomes volumineux aux points de ponction, d'épistaxis, de gingivorragies, d'hémorragies digestives, obstétricales ou rétinienne. Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée [28], alors que la CIVD compensée (pré-CIVD) qui est la forme latente purement biologique [3].

Le diagnostic clinique reste très compliqué, la clinique apporte des éléments d'orientation d'une suspicion de CIVD mais pas seule car elle doit toujours être renforcée par des examens complémentaires [28].

2. Le diagnostic biologique de la CIVD:

Il n'existe pas de test simple pour exclure ou confirmer l'existence d'une CIVD. Différents niveaux d'exploration sont alors préconisés pour établir le diagnostic : des tests de dépistage et des tests de confirmation [2].

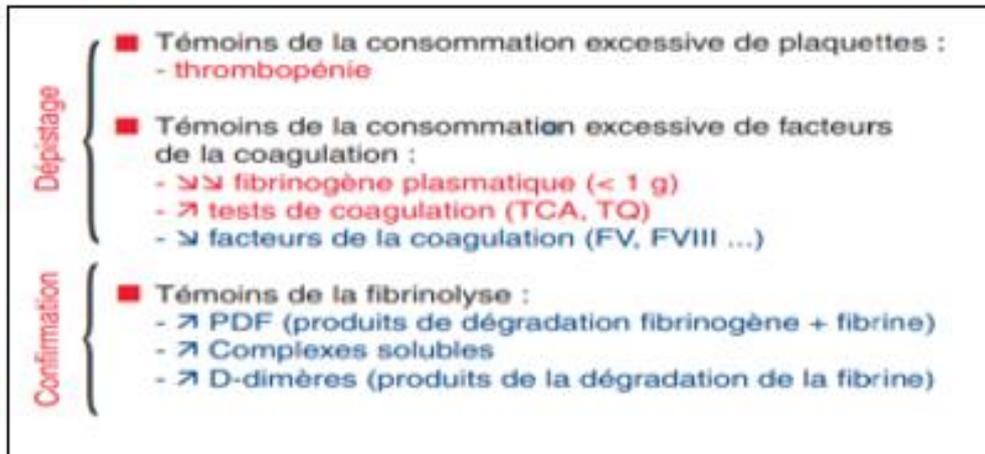


Figure 5: Les différents tests de dépistage et de confirmation d'une CIVD

IV. Scoring système :

Parmi les différents paramètres de l'hémostase, nombre d'entre eux sont anormaux, mais aucun ne permet de manière isolée de porter le diagnostic de la CIVD. Les tests « globaux » de la coagulation, taux de prothrombine, temps de céphaline activée et la numération plaquettaire permettant une première évaluation. Toutefois, ces tests ne sont pas spécifiques de la CIVD et manquent de sensibilité. La détection des produits de dégradation de la fibrine, et en particulier des d-dimères, n'est pas non plus spécifique de la CIVD puis qu'ils sont présents dans toutes les situations où la coagulation est activée (thromboses, chirurgie.) [1].

Un effort international de standardisation a permis de proposer de nombreux scores, basés sur des variables, chacune associée à un nombre spécifique de points selon leur pertinence par rapport au diagnostic et/ou Pronostic [1].

1.Le score du ministère de la Santé japonais (JMHW):

Ce score tient compte de ^[1] :

- La présence d'une cause de CIVD.
- L'existence de signes cliniques hémorragiques ou thrombotiques.
- Quatre paramètres biologiques (TQ, plaquettes, fibrinogène et PDF).
- Un score cumulé supérieur ou égal à 7 indique l'existence d'une CIVD. (Voir annexe D)

2.Le score Japanese Association for Acute Medicine (JAAM):

Une caractéristique unique dans ce score est l'inclusion du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Bien que le SIRS ne reflète pas directement les troubles de la coagulation, il peut contribuer à identifier la présence d'une septicémie. Après plusieurs études de validation, les critères DIC de la JAAM se sont rapidement répandus et sont devenus la norme de diagnostic au Japon ^[1]. (Voir annexe C)

3.Le score de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH):

Exiger l'importance d'établir la présence d'une pathologie sous-jacente connue pour être associée d'une CIVD avant de calculer le score ^[1].

Fixer des critères diagnostiques pour deux entités faisant partie d'un continuum : la CIVD « compensée » ou débutante et la CIVD « décompensée » ou manifeste ^[1]. (Voir Figure 28,29)

Chapitre 03 :
La pré-CIVD au cours du
sepsis

I. De l'infection vers un choc septique :

1. La définition d'une infection:

L'infection se définit comme l'ensembles des manifestations cliniques et biologiques ^[34] résultent suite à la pénétration d'un agent étranger capable de s'y multiplier et d'induire des lésions pathogènes ^[35], sa symptomatologie reste non spécifique se présente sous forme d'un malaise général avec ou sans fièvre. Toute infection est apte de se généraliser lors du passage de ces agents dans des parties normalement stériles du corps notamment le sang en se compliquant vers une septicémie bactérienne, virale, parasitaire ou fongiques ^[36].

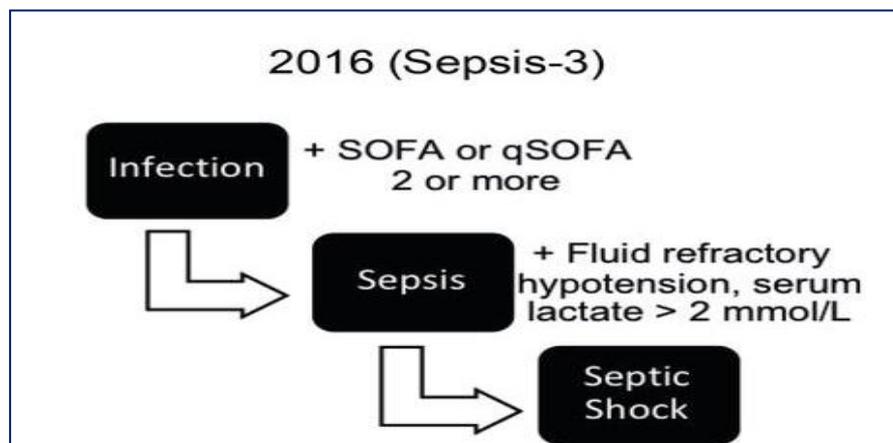


Figure 6: la définition de l'ensemble du sepsis et du choc septique

2. La définition de sepsis:

Le sepsis est un syndrome d'anomalies physiologiques, pathologiques et biochimiques induites par une infection ^[39]. En effet, le sepsis est défini comme un dysfonctionnement d'organes potentiellement mortel causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection c'est un processus compliqué et comprend l'inflammation, la réponse neuroendocrinienne, la coagulation et les réponses métaboliques et il dépend de l'hôte et de l'agent pathogène ^[39].

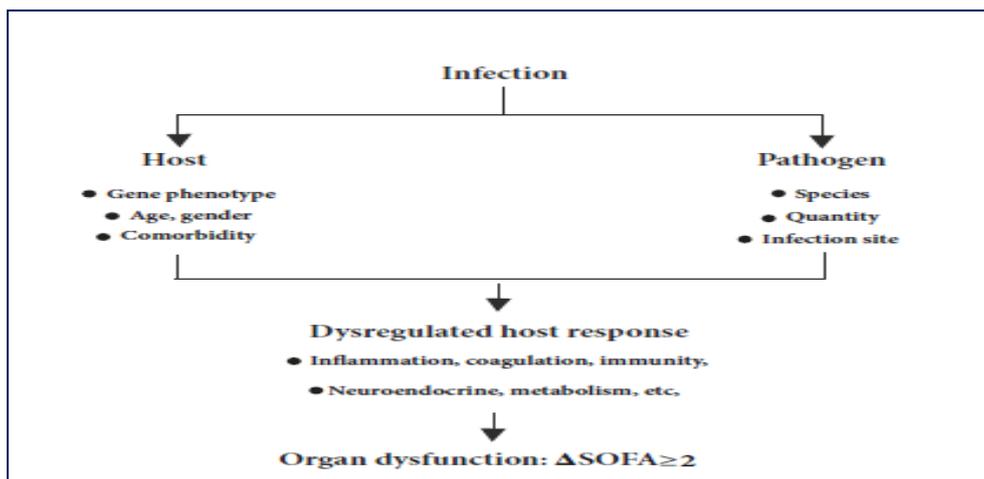


Figure 7:L'hétérogénéité du sepsis

SOFA score :

L'équipe responsable de la notion Sepsis-3 insiste sur l'utilisation du score sequentiel (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) pour l'identification des patients septiques [38], ce score évalue la gravité du dysfonctionnement des organes en fonction des résultats cliniques, des données de laboratoire ou des interventions thérapeutiques [39].

➤ Un sepsis est confirmé devant un score SOFA ≥ 2 [39].

Organ system	SOFA score				
	0	1	2	3	4
Respiratory, PO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation, Platelets, ×10 ³ /mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver, Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system, Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal, Creatinine, mg/dL. Urine output, mL/d	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 <500	>5.0 <200

^a, adapted from Vincent *et al.* (7); ^b, Catecholamine doses are given as µg/kg/min for at least 1 hour. FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PO₂, partial pressure of oxygen.

Figure 8:Le score du Sequent Organ Failure Assessment (SOFA)

3.Choc septique:

Le choc septique est considéré comme un sous-ensemble du sepsis ^[39]. Cependant, Il n'y a pas forcément de continuum bien défini entre ces stades et un patient peut présenter d'emblée un choc septique ^[37]. La survenue de dernier accroît la mortalité de manière significative suite à des anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques particulièrement profonde ^[40]. En fait, le choc septique est défini comme une hypotension persistante qui nécessite des vasopresseurs pour atteindre une moyenne pression artérielle de 65 mm Hg et un niveau de lactate sérique >2 mmol/L malgré une réanimation volumique adéquate ^[39].

II. La pré-CIVD au cours du sepsis :

1.La définition de la pré-CIVD:

La CIVD compensée (ou chronique, ou pré-CIVD, ou non manifeste, ou latente, ou asymptomatique) reflète une activation du système de coagulation de manière continue et non explosive suite à une libération localisée et/ou en faible quantité de facteur tissulaire permettant donc à l'organisme de s'adapter en augmentant sa production des plaquettes et des facteurs de la coagulation ^[5]. Elle est considérée comme la forme la plus discrète de dysfonctionnement hémostatique ^[8].

La pré-CIVD est courante en soins intensifs et sa contribution à la mortalité n'est pas toujours liée à l'apparition d'une CIVD ^[8]. Cependant, elle risque à se décompenser rapidement dont le mécanisme de la décompensation reste encore mal connu ^[7], en évoluant sur le mode thrombotique ou hémorragique si les capacités de synthèse hépatique sont débordées soit par l'intensité ou la durée de la consommation, soit par l'existence d'une pathologie hépatique préalable ou acquise ^[4].

2.La Physiopathologie de la pré-CIVD au cours du sepsis:

Le sepsis par sa composante inflammatoire systémique s'accompagne d'une activation du système de coagulation initiant donc une réaction croisée entre l'inflammation et la coagulation ^[3]. Pratiquement tous les patients atteints de sepsis présentent des anomalies de la coagulation à des niveaux variables. Le Sepsis Induit Coagulopathie « Sepsis Induced Coagulopathy » (SIC) est une complication fréquente au cours sepsis, elle peut comprendre Les patients asymptomatiques qui présentent de légères modifications des paramètres de coagulation, les patients qui présentent une pré-CIVD et ceux présentant une CIVD aigue ^[41].

Bien que le mécanisme de décompensation soit mal connu la pré-CIVD et la CIVD partagent les deux la même physiopathologie au cours du sepsis [7].

2.1. Les Facteurs déclenchant l'activation de la coagulation:

- Le rôle de facteur tissulaire dans l'activation de la coagulation via la voie extrinsèque:
 - La coagulation joue un rôle important dans le système immunitaire inné. Elle est étroitement liée à d'autres réponses inflammatoires d'où l'introduction de concept d'immun-thrombose" qui décrit l'interaction entre la coagulation et l'immunité innée [42]: La production de facteur tissulaire FT peuvent se déclencher à la hausse dans les monocytes et les neutrophiles activés en réponse à l'endotoxine, aux peptidoglycanes-bactériens ou à d'autres substances (PAMPS) conduisant à l'activation de la coagulation [7].
 - Le TF est également stocké dans les granules et le système canaliculaire ouvert des plaquettes au repos, et est exposé à la surface des cellules après l'activation des plaquettes et l'expulsion des microvésicules plaquettaires. Les cellules endothéliales peuvent se lier aux cellules inflammatoires par l'intermédiaire de diverses molécules d'adhésion [7].
 - L'activation et la libération de microvésicules plaquettaires. Les cellules endothéliales peuvent se lier aux cellules inflammatoires par l'intermédiaire de diverses molécules d'adhésion, ce qui entraîne à nouveau une activation de la coagulation [7].
 - L'apoptose des cellules endothéliales et l'activation de la coagulation via la voie intrinsèque:
 - Les DAMPS libérés lors de l'apoptose des cellules endothéliales et d'autres types de cellules entraîne l'exposition de composés phospholipidiques pro-coagulants résultant la libération des composés intracellulaires tels que HMGB', l'ADN libre et l'ARN, Ce dernier passe par la transcription et finit par l'expression de plusieurs acteurs de la coagulation conduisant à l'activation du système intrinsèque [42].
 - L' Endotoxémie également active le facteur XII -conduisant à la conversion de prékallikréine en kallikréine et kininogène en kinines – et d'autres composants du système intrinsèque dans le sepsis responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation et l'état de choc [43].

2.2. L'activation de la coagulation:

- Une activation de la coagulation s'ensuit par:
 - Une activation de la prothrombine et donc une génération excessive de thrombine - convertit celui-ci en monomères de fibrine secondairement assemblés en un réseau de fibrine insoluble ^[44], la formation de fibrine peut se produire dans le sang qui circule ou être localisée au niveau des lésions endothéliales ou dans le tissu péri-vasculaire ^[7].
 - L'activité pro-coagulante est régulée par trois anticoagulants: antithrombine (AT), protéine C activée (APC) et inhibiteur de la voie factorielle (TFPI) ^[43], ils sont déprimés pendant le sepsis ^[7], à cause de l'altération de la fonction hépatique, cette dernière entraîne une diminution de la synthèse des protéines. Par conséquent, une réduction de la production des facteurs et des inhibiteurs de la coagulation hépatique.
 - Cette réponse pro-coagulante est ensuite suivie d'une fibrinolyse précoce due à une expression accrue d'au moins deux types d'activateurs plasminogène (l'activateur tissulaire du plasminogène t-PA, l'urokinase u-PA). Dans la septicémie, la fibrinolyse est rapidement atténuée par la libération d'un inhibiteur activateur de plasminogène type 1 (PAI-1) ^[43].
 - En effet, Cet événement hypo-fibrinolytique ou suppressive est la raison pour laquelle les manifestations thrombotiques apparaissent le plus souvent au cours du sepsis. Les hémorragies peuvent également apparaître et ce dans des localisations gastro-intestinale, intracrânienne ou sous d'un saignement inhabituel au point d'injection à ce stade le pronostic est considéré sombre voire mortel ^[45].

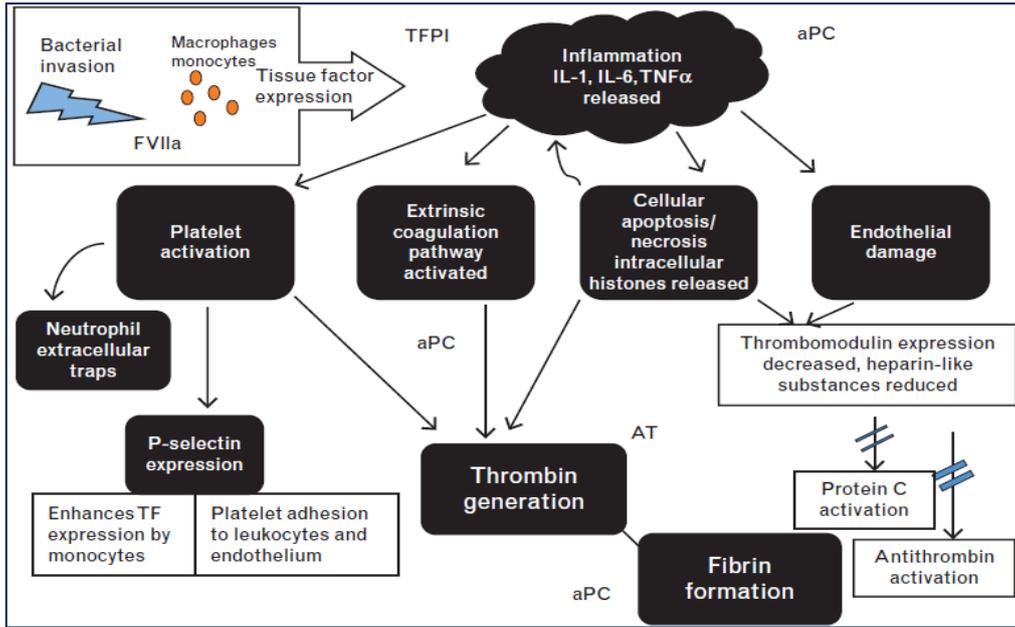


Figure 9: L'état de l'inflammation et de la coagulation au cours du sepsis

III. Le diagnostic de la pré-CIVD au cours du sepsis :

1. Le diagnostic de Sepsis Induit Coagulopathie (SIC):

Des membres actifs du comité de standardisation scientifique (SSC) de l'ISTH DIC ont proposé la version la plus simple à ce jour qui permet de diagnostiquer la Coagulopathie induite par le sepsis (SIC). Ce score ne comprend que trois éléments : le total score SOFA, la numération plaquettaire et le rapport du temps de prothrombine (exprimé en INR) [46].

Category	Parameter	0 point	1 point	2 points
Prothrombin time	PT-INR	≤1.2	>1.2	>1.4
Coagulation	Platelet count (×10 ⁹ /L)	≥150	<150	<100
Total SOFA	SOFA four items	0	1	≥2

Figure 10 : Le diagnostic de Sepsis Induit Coagulopathie

➤ Le SIC est défini comme un score de >4 points [47].

La reconnaissance précoce de la CIVD induite par le sepsis est importante pour lutter contre le sepsis [9]. Cependant, la mesure des troubles de la coagulation au cours de la septicémie semble une tâche complexe et sensible au temps, Il est recommandé de calculer le SIC score en premier [47] :

- Si le total de score SIC est ≥ 4 , Le score de l'ISTH de la CIVD décompensée est ensuite calculé. En fait, Une CIVD décompensée est confirmée à partir d'un score ISTH CIVD décompensée (Overt DIC) ≥ 5 [48].
- Une CIVD compensée (Non-Overt DIC) peut être détectée après d'un total score ISTH CIVD décompensée ≤ 5 ou un total score SIC < 4 [48].

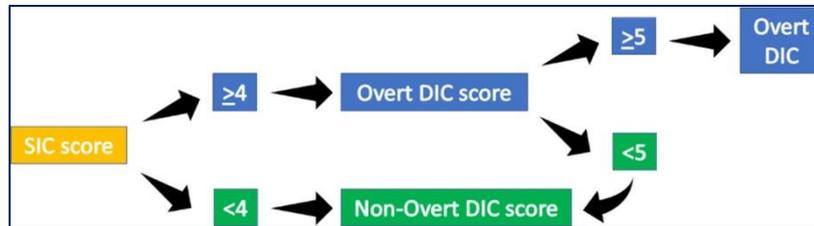


Figure 11 : Algorithme utilisé pour le dépistage de la CIVD et la pré-CIVD à l'ISTH

2. Le diagnostic de la pré-CIVD:

Par définition, la pré-CIVD englobe des anomalies biologiques discrètes non associées à des signes cliniques, Les tests globaux utilisés pour le diagnostic de CIVD décompensée sont d'une sensibilité insuffisante pour révéler une éventuelle pré-CIVD [49]. Il est nécessaire d'avoir un marqueur utile pour le diagnostic précoce de CIVD qui doit être sensible et spécifique et d'utilisation pratique simple, rapide et adaptée à l'urgence [50].

Ces paramètres vont servir au diagnostic de la pré-CIVD :

- Une numération plaquettaire diminuée [28].
- Un taux de prothrombine diminué [28].
- Un fibrinogène diminué [28].
- Les marqueurs moléculaires hémostatiques, tels que le TAT, le complexe plasmine-inhibiteur de plasmine (PPIC), les D-dimères et le SF, sont les meilleurs pour le diagnostic de la pré-CIVD car leurs niveaux d'expression sont très différents au stade de la pré-CIVD [51].
- Le TAT et les fragments de prothrombine 1 + 2 (F1 + 2) sont augmentés par la production de thrombine [51].
- Le complexe plasmine-inhibiteur de plasmine PPIC est augmenté par la production de plasmine [51].
- La fibrine soluble et ses monomères circulants de fibrine, indicateurs directs de l'action systémique de la thrombine [51].
- Les D-dimères qui sont des produits de dégradation spécifique de la fibrine augmentent en raison de l'activité fibrinolytique après la polymérisation de la fibrine.
- Le FVIIa augmente par la libération de TF dans le sang, et l'expression de TF sur les leucocytes [51].

- Le TAT, le F1 + 2, le FVIIa, le SF et les D-dimères sont donc des marqueurs de l'activation du système de coagulation. Le PPIC et les D-dimères sont des marqueurs de l'activation du système fibrinolytique. L'augmentation de ces marqueurs est utile pour détecter une état pré-CIVD [49].

Le score de la CIVD compensée de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH):

La Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) a été la première à pouvoir fixer des critères diagnostiques pour les deux entités considérées selon elle comme faisant partie d'un continuum [1] : la CIVD « compensée » ou débutante et la CIVD « décompensée » ou manifeste, en proposant un score de la CIVD « compensée » qui englobe évidemment des tests plus sensibles afin de pouvoir détecter tous les changements minimes au fil du temps [50] .

1. Risk assessment						
Does the patient have a underlying disorder known to be associated with DIC?						
yes = 2, no = 0						
2. Major criteria						
Platelet count (/L)	>100×10 ⁹ /L=0	<100×10 ⁹ /L=1	+	Rising = -1	Stable = 0	Falling = 1
PT prolongation (sec)	<3 sec = 0	>3 sec = 1	+	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1
D-dimer*(µg/ml)	Normal = 0	Raised = 1	+	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1
3. Specific criteria						
Antithrombin	Normal = -1			Low = 1		
Protein C	Normal = -1			Low = 1		
4. Calculate score: if ≥ 5, compatible with non-overt DIC						

Figure12 :Critères modifiés de l’ISTH pour le diagnostic de la CIVD compensée

Le JAAM score :

Le score de Japanese Association for Acute Medicine avec ses critères diagnostiques est considérée apte de détecter la pré-CIVD car il sélectionne les patients à un stade de CIVD stressée mais compensée ce qui permet de recevoir un traitement approprié au temps [52]. Cependant, le concept de SIRS n’est plus utilisé dans la nouvelle définition du sepsis (sepsis-3) [37], dont l’utilité du JAAM est devenue à discuter en attendant un nouveau critère adapté à la définition du sepsis [51] .

Une CIVD est détectée devant un score JAAM ≥ 4 [52] .

Systemic inflammatory response syndrome criteria	
≥ 3	1
0-2	0
Platelet counts (10 ⁹ /L)	
< 80 or more than 50% decrease within 24 hours	3
≥ 80 < 120 or more than 30% decrease within 24 hours	1
≥ 120	0
Prothrombin time (value of patient/normal value)	
≥ 1.2	1
< 1.2	0
Fibrin/fibrinogen degradation products (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 < 25	1
< 10	0
Diagnosis	
4 points or more	DIC

Figure13 :Score diagnostique de la CIVD selon la JAAM

IV. Les complications de la Pré-CIVD au cours du sepsis :

1.La CIVD:

La société internationale de thrombose et d’hémostase (ISTH) considère les deux entités : la CIVD compensée et la CIVD décompensée comme étant un continuum ^[1]. Le SIC lui-même peut aller d’une légère anomalie du processus de la coagulation vers le pronostic le plus sombre CIVD aigue ^[41] dont le mécanisme de la décompensation reste méconnue ^[7], cette forme aigue est le résultat de l’incapacité de système régulateur de contrebalancer l’activation généralisée et continue de la coagulation, elle se manifeste sous deux formes hémorragiques ou thrombotiques ^[4].

1. Risk assessment			
Does the patient have a underlying disorder known to be associated with overt DIC?			
If yes; proceed; if no; do not use this algorithm			
2. Order coagulation test			
3. Score global coagulation test results			
Platelet count (/L)	>100 × 10 ⁹ /L = 0	<100 × 10 ⁹ /L = 1	<50 × 10 ⁹ /L = 2
D-dimer* (µg/ml)	no = 0	moderate = 2	strong = 3
Prolonged PT (sec)	<3 sec = 0	>3 sec but <6 sec = 1	>6 sec = 2
Fibrinogen level (g/L)	>1.0 g/L = 0	<1.0 g/L = 1	
4. Calculate score			
5. If ≥ 5; compatible with overt DIC; repeat scoring daily			
If < 5; suggestive (not affirmative) for non-overt DIC; repeat next 1-2 days			
DIC, disseminated intravascular coagulation; PT, prothrombin time; *D-dimer levels > 1 µg/ml scored 2 and > 4 µg/ml scored 3 as per recommendations at the 49th scientific subcommittee meeting of the ISTH			

Figure14 :Critères modifiés de l’ISTH pour le diagnostic de la CIVD décompensée

- Le purpura fulminans :

Le purpura fulminans est considéré comme un sous-type thrombotique de la CIVD, est une affection potentiellement mortelle ^[51], elle peut être secondaire à la septicémie à méningocoque, caractérisé par une thrombose micro-vasculaire généralisée et saignement abondant de divers sites entraînant des nécroses hémorragiques cutanées, des gangrènes des extrémités ^[2] .

2.Le Syndrome de Défaillance Multiviscérale (SDMV):

Le syndrome de Défaillance Multiviscérale (SDMV) peut être défini comme le développement d'un dérèglement physiologique potentiellement réversible impliquant au moins deux systèmes d'organes et survenant à la suite d'une insulte physiologique potentiellement mortelle. Il est intimement lié à la réponse adaptative de l'hôte suite à une infection ^[54].

Le taux de mortalité dans la septicémie augmente de manière significative lorsqu'il est compliqué par le développement d'une CIVD ^[51] , dans une étude il était montré l'incidence des syndromes de dysfonctionnements d'organes multiples (SDMV) était de 32,0 % chez les patients avec CIVD, alors qu'elle était de 13,1 % chez les patients sans CIVD ^[29] .La réponse d'hyper-coagulation systémique altère la circulation tissulaire et provoque un dysfonctionnement des organes ^[55],de multiples causes sont associées également au développement de ce syndrome par des cytokines , des facteurs et des inhibiteurs de coagulation (thrombine, protéine C activée) :

- La génération excessive de thrombine ^[55].
- Le dépôt vasculaire de fibrine favorise l'inflammation ^[55].
- L'ischémie des tissus par l'action du NETs (neutrophil extracellular traps) et des plaquettes dans le développement des microthrombi ^[45].

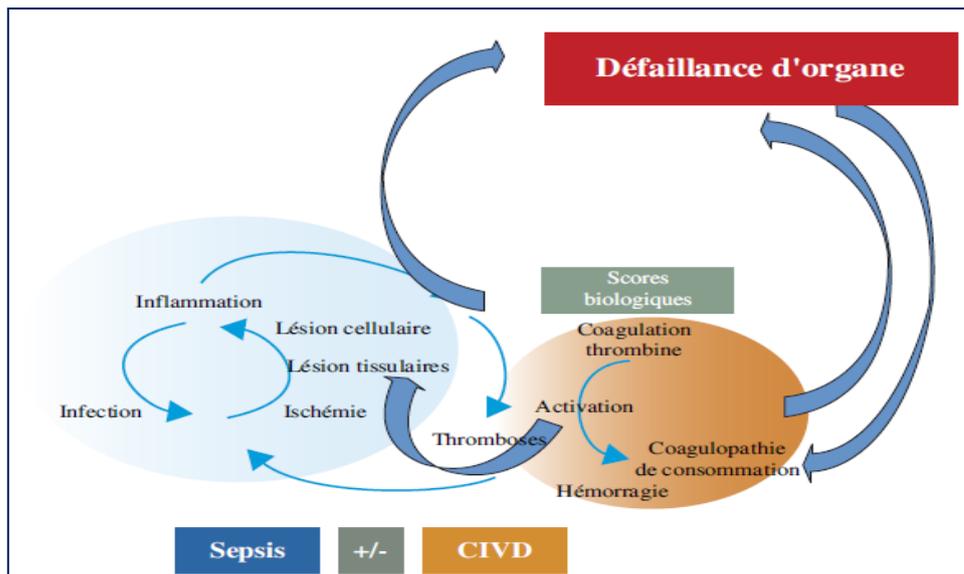


Figure15 :La physiopathogénie et les scores faites dans le cadre des CIVD des états septiques

Il est bien connu que le risque de décès augmente proportionnellement au degré de défaillance des organes. En effet, la cause la plus fréquente de décès dans les unités de soins intensive (ICU) est la défaillance multiple des organes. Il est donc recommandé de quantifier les dysfonctionnement des organes chez les patients des unités de soins intensifs ^[3] (Voire tableau I).

V. La prise en charge de la pré-CIVD au cours du sepsis :

1.La prise en charge des maladies sous-jacente:

La pierre angulaire du traitement de sepsis induit CIVD est la prise en charge précoce des troubles sous-jacents ^[32], comme l'administration d'antibiotiques ou le drainage chirurgical chez les patients infectieux et de médicaments anticancéreux ou d'une chirurgie chez les patients atteints de maladies malignes. La CIVD se résout spontanément dans de nombreux cas lorsque le trouble sous-jacent est correctement pris en charge et amélioré. Plusieurs de traitement de la septicémie et de la CIVD ont montré des améliorations parallèles de la coagulation, bien que les données n'aient pas toujours été concordantes. Le traitement de la maladie sous-jacente est d'abord nécessaire chez les patients souffrant d'hémorragie, d'insuffisance organique et de la forme non symptomatiques de la CIVD ^[53].

Treatment	Non-symptomatic type	Organ failure type	Bleeding type	Massive bleeding type
Underlying conditions	R	R	R	
Blood transfusion			R	R
Heparin	R		NR	NR
Anti-Xa			NR	NR
Synthetic protease inhibitor			R	R
Natural protease inhibitor		R		NR
Antifibrinolytic treatment	NR	NR	R	R

Figure 16:La prise en charge de la CIVD dans ses 4 types

1.1.Le traitement du sepsis et du choc septique:

Des antibiotiques par voie parentérale doivent être administrés le plus tôt possible après avoir pratiqué des hémocultures et des cultures de liquides corporels (UCBU, PDP). En effet, La mise en place rapide d'un traitement empirique débuté immédiatement dès que l'on suspecte un sepsis est essentielle et peut sauver la vie du patient. Le choix de l'antibiotique nécessite une hypothèse éclairée fondée sur la source suspectée (pneumonie, infection des voies urinaires...), le contexte clinique et les résultats des cultures précédente ^[40].

En effet Un soutien hémodynamique intensif visant à optimaliser la fonction cardiaque et le transport d'oxygène est ainsi important. Par ailleurs, 'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont observées fréquemment chez les malades septiques. Des données récentes suggèrent que le contrôle glycémique intensif (entre 80 et 110 mg/dl ou 4,4-6,1 mmol/l) par l'administration d'insuline chez les patients de soins intensifs chirurgicaux et médicaux diminue la morbidité ^[40].

2. Le traitement de la pré-CIVD:

La coagulation constitue donc une cible thérapeutique potentielle dans le sepsis et le choc septique ^[48]. Il peut y avoir un retard dans la reconstitution des composants sanguins pendant le rétablissement de l'infection. En fonction du degré de la Coagulopathie, un traitement de soutien pour stabiliser le système de coagulation peut être nécessaire. Néanmoins, au cours de la pré-CIVD où le système de coagulation subit que des changements minimes l'utilisation prophylactique de concentrés plaquettaires ou de plasma n'ont pas réussi à démontrer un quelconque effet bénéfique chez les patients car ils ne présentant pas d'hémorragie ni un risque

accru de saignement ^[9].

2.1.Traitement anticoagulant:

Des recommandations cliniques pour le traitement de la CIVD fondées sur trois lignes directrices (British Committee for Standards in Haematology [BCSH], Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis [JSTH] et Italian Society for Thrombosis and Hemostasis [SISET]) ont été publiées en 2013 propose une héparinothérapie prophylactique dans la CIVD sans manifestations hémorragiques ^[41]. Des essais clinique ont démontré que la prescription d'une héparinothérapie peut probablement éviter la pérennisation de la pré-CIVD ^[50]. La majorité des médecins japonais démarrent un traitement anticoagulant au stade de la CIVD compensée. Dans une étude rétrospective menée par l'équipe du professeur japonais Wada, un taux de 80 % de rémission a été obtenu lorsque le traitement a été administré à la phase de la CIVD compensée, pour seulement 8 % d'aggravation ^[4]. Cependant, le rôle exact de l'héparine in vivo n'est pas clair ^[48], malgré l'effet indiscutable sur les indicateurs de laboratoire de l'activation de la coagulation sanguine ou les systèmes de score basés sur ces paramètres.

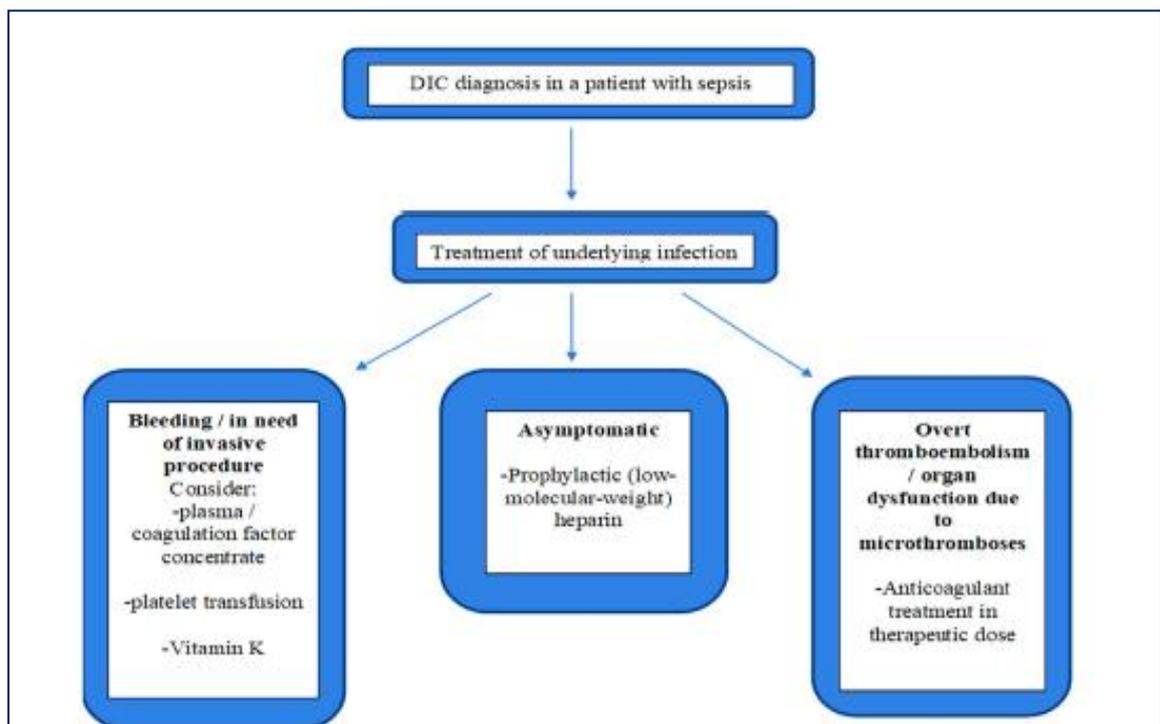


Figure17 :La stratégie thérapeutique dans la pré-CIVD induite par le sepsis et ses complications

PARTIE PRATIQUE

Chapitre 4 :

Matériels et Méthodes

I. Matériels :

1. Les patients:

Il s'agit d'une étude prospective sur une période allant de 28 décembre jusqu'au 15 août. Au cours de l'année universitaire 2021-2022, cette étude est menée sur des patients souffrants d'une septicémie susceptibles de développer une pré-Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (pré-CIVD) au niveau de l'unité de soin intensif (réanimation) du service médico-chirurgicale de CHU Blida.

- **Les critères d'inclusion:**

Tous les patients en réanimation ayant développés un sepsis ou un choc septique dû à une infection nosocomiale ou communautaire.

- **Les critères d'exclusion:**

- Les polytraumatisés ayant une infection au moment de l'admission ou apparue dans les 48h qui suivent l'admission.
- Les néoplasies.
- Les complications obstétricales (éclampsie, pré éclampsie.)
- Les hémopathies.
- Pancréatite.

2. Automates:

- ✓ **Un automate d'hématologie Sysmex ® :**

Un automate permettant une numérotation de formule sanguine (NFS) ou hémogramme, il effectue une analyse quantitative des éléments figurés du sang (globule blanc, globule rouges et plaquettes) selon la technique d'impédance électrique. Cette méthode consiste à diluer le sang EDTA avec une solution isotonique à l'intérieur de l'appareil et aspiré au travers d'un orifice capillaire. Les cellules cheminent alors une par une dans un champ de tension électrique où elles induisent en fonction de leur taille une impulsion (augmentation de la résistance électrique) et cela permet de différencier et de compter les cellules de grande taille par rapport à celles de petite taille.



Figure 18:L'automate d'hématologie Sysmex ®

➤ **Un Coagulomètre semi-automatique Diagon® Coag 4D :**

Un coagulomètre semi automatique pour l'hémostase qui peut contenir de 1 à 4 canaux dont le principe de mesure est la calorimétrie optique. La préparation des échantillons se fait manuellement en mélangeant le plasma avec le réactif adéquat des paramètres souhaitant mesurés à savoir le Temps de Quick, le fibrinogène, les complexes solubles, l'antithrombine et les D-dimères.

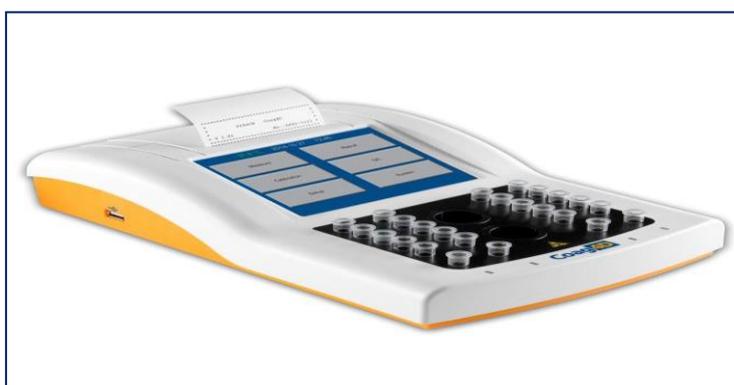


Figure19 :Coagulomètre semi-automatique Diagon® Coag 4D

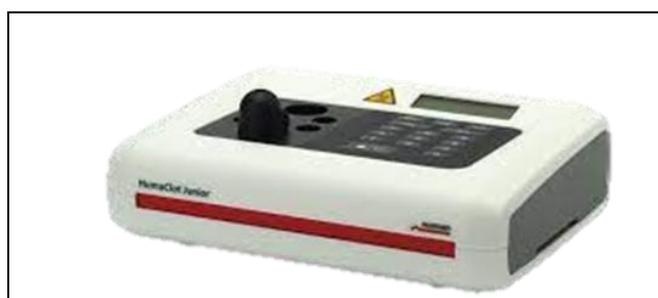


Figure20 :HumaCLOT junior ® à un seul canal

➤ **Un automate de biochimie:**

Il s'agit d'un analyseur de biochimie multiparamétrique qui permet la détermination des paramètres biochimiques, les échantillons et réactifs sont préparés en amont puis placés dans l'appareil, l'automate va ensuite procéder à leur gestion et analyse automatiquement en mélangeant l'échantillon aux réactifs spécifiques à la réaction et déterminant ensuite les concentrations par une méthode spectrophotométrique.



Figure 21: Selectra® ProM



Figure 22: Un automate de biochimie COBAS INTEGRA® 400

➤ **Un Analyseur de biochimie semi-automatique:**

Un spectrophotomètre qui sert à mesurer l'absorbance d'une solution selon une longueur d'onde bien définie. Cette dernière diffère suivant le paramètre souhaitant mesurer. Les échantillons sont préparés préalablement selon des méthodes colorimétrique ou enzymatique puis introduits dans l'appareil individuellement (un par un). La mesure s'effectue dans quelques secondes.



Figure23 :Analyseur de biochimie semi-automatique
CYANStart®

Autres:

➤ **Des tubes du prélèvement :**

- Un tube EDTA 13 K3E 7ml: il est utilisé dans la réalisation de la numérotation de formule sanguine (NFS).
- Un tube citrate tri-sodique 0.109 M (3.2 %) 4 ml: il est utilisé dans les tests de coagulation et donc pour mesurer: le TP, l'INR, Complexes solubles, d-dimères, antithrombine et fibrinogène.
- Un tube Héparine de Lithium 52 UI:il est utilisé dans le dosage des paramètres biochimique à savoir urée, créatinine, albumine et la bilirubine.

➤ **Des réactifs :** ils servent aux fins suivantes :

- ◆ L'exploration de l'hémostase:
 - La mesure de TP: Thromboplastine DIAGON®
 - Le dosage de la Fibrinogène: Thrombine calcique HEMOSTAT®
 - Le dosage des D- dimères: HEMOSTAT ®
 - Le dosage de l'Antithrombine: SIEMENS ® en utilisant Berichrom ® (AT III) Reagent Thr et Berichrom ® (AT III) Reagent substrate
 - Le dosage de Complexe solubles: Stago ® en utilisant F.S test Reagent contenat des globules rouges humains sensibilisé par des monomères de fibrine.
- ◆ Exploration biochimique:
 - Le dosage de l'urée: ELITECHgroup ®. en utilisant les réactifs 1 et 2 de Urea UV SL
 - Le dosage de la créatinine: ELITECHgroup ®. En utilisant les réactifs 1 et 2 de Créatinine jaffe.

- Le dosage de la bilirubine: ELITECH

➤ **Centrifugeuse Nüve® NF 1200.**



Figure24 :Centrifugeuse Nüve® NF 1200

II. Méthodes :

1. Collecte des données:

Les données de cette étude prospective ont été recueillies pour chaque patient de son dossier médical. Le recueil a été fait le jour de la détection d'un éventuel sepsis ou choc septique dans une fiche technique (annexe A).

1.1. La sélection de la population septique:

- ◆ **Infections nosocomiale:**

Appelées aussi infections associées aux soins, sont les infections contractées à partir d'un séjour dans un établissement de santé (hôpital, clinique...). Ceci veut dire que ces infections sont absentes au moment de l'admission du patient dans l'établissement. Par conséquent l'infection est généralement considérée comme nosocomiale si elle est développée dans les 48 heures suivant l'hospitalisation du patient ^[57].

- ◆ **Infections communautaires:** ce sont les infections contractées en dehors des établissements de santé. Ceci dit, elles sont contractées dans des collectivités ou de l'environnement ^[57].

- ◆ **Sepsis:** Le sepsis est défini comme un dysfonctionnement d'organes potentiellement mortel causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection. Il est défini par le score dit le SOFA ^[39].

Le score de Sequential Organ Failure Assessment (SOFA):

- Le score SOFA doit être calculé lors de l'admission aux soins intensifs et à chaque 24 heures. Ce score englobe six critères reflétant le fonctionnement d'un système organique (respiratoire, cardiovasculaire, rénal, neurologique hépatique et hématologique) ^[38].
- Le sepsis est défini quand le total du score SOFA ≥ 2 ^[38].

Organ system	SOFA score				
	0	1	2	3	4
Respiratory, PO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation, Platelets, x10 ³ /mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver, Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system, Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal, Creatinine, mg/dL. Urine output, mL/d	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200

^a, adapted from Vincent *et al.* (7); ^b, Catecholamine doses are given as µg/kg/min for at least 1 hour. FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PO₂, partial pressure of oxygen.

Figure25 :Le score de Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

- ♦ **Choc septique:** le choc septique est défini comme une hypotension persistante qui nécessite des vasopresseurs pour atteindre une moyenne pression artérielle de 65 mm Hg et un niveau de lactate sérique >2 mmol/L malgré une réanimation volumique adéquate [39].

2.Collecte des échantillons:

Des prélèvements ont été effectués pour tous les sujets septiques susceptibles de développer une éventuelle pré-CIVD au niveau de l'unité de soin intensif (réanimation), et cela afin de pouvoir procéder à un bilan d'hémostase en plus d'un bilan biochimique au niveau de laboratoire centrale de CHU Frantz Fanon Blida .

2.1. L'étape pré-analytique:

- ♦ **Le prélèvement:**

Les prélèvements veineux ont été effectués pour l'ensemble des patients au niveau de l'unité de la réanimation du service des urgences médico-chirurgicales.

Si la perfusion est posée, le site de prélèvement choisi doit être éloigné. Le garrot doit être peu serré et posé peu longtemps, et ce afin d'éviter toute activation des cellules endothéliales et de la fibrinolyse. Dans le tube citraté, il est recommandé que la proportion soit

neuf volume pour un volume d'anticoagulant ^[59].

♦ **Acheminement:**

Les tubes ont été ensuite transportés en position verticale afin d'éviter au maximum le contact du sang avec le bouchon (le bouchon doit être inerte) vers le laboratoire des urgences médico-chirurgicales pour la réalisation des bilans. La vérification de la conformité des tubes aux exigences de laboratoire a été faite en respectant l'anticoagulant adéquat, la quantité suffisante, les noms et prénoms des patients et la prescription.

♦ **Le stockage:**

La congélation de plasma a été recueillie des tubes citrates sous faible volume (500-1000 μ l) dans des Eppendorf Tubes ®, et ce afin d'effectuer les tests non-réalisé en routine (le fibrinogène, les complexes solubles, les d-dimères et l'antithrombine) à -20 C° au niveau du laboratoire central du Centre Anti-Cancer.

2.2. L'étape analytique:

✓ **La Numération Formule Sanguine:**

L'hémogramme a été effectué à partir d'un prélèvement du sang total, et ce en utilisant le tube EDTA homogénéisé soigneusement par des mouvements de retournement. Le contenu du tube a été aspiré ensuite par un orifice capillaire lié avec une automate d'hématologie. La lecture s'effectue dans quelque seconde.

Valeurs normales:

Plaquettes: quelque soit l'âge et le sexe: 150 à 400 x 10³/L

✓ **Détermination des paramètres de coagulation:**

Le tube citrate doit d'abord passer dans la centrifugeuse pendant 10minutes à 4600 tr / min. Les tubes coagulés ou hémolysés sont ensuite éliminés. Des paramètres de routine ont été mesurés:

- **Des paramètres de routine:**

- **Le temps de Quick (TQ%):**

Le temps de Quick permet d'explorer des facteurs du complexe prothrombinique (constitué par les facteurs II, V, VII et X) et du fibrinogène. Par une technique chronométrique, nous avons mesuré ce qui suit:

A l'aide d'un coagulomètre, nous avons déposé une cupule, et mis 50 μ l de plasma citraté de patient pour la laisser s'incuber à 37°C. Une fois l'incubation est terminée, nous avons transféré la cupule vers la zone de mesure. La lecture commence au rajout du 100 μ l de la thromboplastine, et le résultat s'affiche après quelques instants.

Valeurs de référence: 13s.

- **International Normalized Ratio (INR):**

Ce paramètre est mesuré en comparant le temps de coagulation du patient en question à celui d'un patient témoin (soit un patient sans troubles de la coagulation).

Valeurs de référence: $\leq 1,2$.

- **Le dosage du fibrinogène :**

Selon une technique chronométrique, nous avons opté pour un dosage du fibrinogène en passant par les étapes suivantes: nous avons réalisé une dilution d'une 1/20. Ensuite, nous avons placé une cupule dont 100 μ l de cette dilution est mise, l'incubation dure 3 minutes à 37 c. Enfin, nous avons transféré la cupule dans la zone de mesure et la lecture commence au moment du rajout de 50 μ l de réactif. Le résultat s'affiche après quelques secondes.

Valeurs de référence: entre 2 et 4g/l.

- **Paramètres spécifique:**

- **Le titrage des D-dimères :**

Selon une technique colorimétrique nous avons effectué le dosage des d-dimères et cela en mettant 50 μ l de plasma malade avec 80 μ l de la solution Buffer à l'intérieur d'une cupule, Cette dernière est ensuite placée dans la zone d'incubation pendant 150 secondes à 37°C. Une

fois l'incubation est terminée la cupule est ensuite transférée vers la zone de mesure et la lecture commence au moment du rajout de 40 μ l de réactif. Le résultat s'affiche en quelques secondes.

Valeurs de référence: $\leq 500\mu\text{g/l}$

➤ **La recherche des complexes solubles:**

Suivant la technique de l'hémagglutination nous avons mis dans des tubes secs 100 μ l de plasma malade ensuite rajouté 50 μ l de réactif afin de les mettre dans l'autoclave pendant 10 minutes, nous avons récupéré les tubes et prélevé 150 μ l de ces préparations préchauffées pour les mettre sur des plaques dans le but de détecter la présence des complexes solubles.

Valeur normale: Présence /absence

➤ **Le dosage de l'antithrombine:**

Selon une technique colorimétrique, nous avons opté pour un dosage de l'antithrombine en passant par les étapes suivantes: nous avons réalisé une dilution d'une 1/10. Ensuite, nous avons placé une cupule dont 20 μ l de cette dilution est mise ensuite nous avons rajouté 125 μ l de réactif, l'incubation dure 3 minutes à 37 °C. Enfin, nous avons transféré la cupule dans la zone de mesure et la lecture commence au moment du rajout de 33 μ l de substrat. Le résultat s'affiche après quelques secondes.

Valeur normale: 70-120 %

• **Exploration biochimique:**

Une exploration biochimique a été effectuée également dans le but de surveiller les fonctions organiques (rénale, hépatique) en utilisant le tube héparine.

➤ **Bilirubinémie:**

Selon une technique de dosage colorimétrique en utilisant le principe de diazotation : repose sur la formation d'azodérivés colorés en réagissant avec les sels de diazonium.

La bilirubine totale est obtenue par solubilisation de la bilirubine libre à l'aide d'adjuvant, on utilise :

Caféine – benzoate → coloration verte (méthode Gendrassik-Grof)

Diméthylsulfoxyde → coloration violette

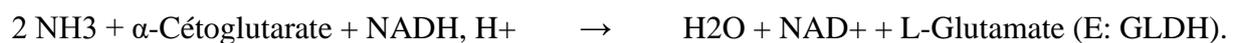
Longueur d'onde: $\lambda = 555 \text{ nm}$.

Valeur normale: $\leq 12 \text{ mg/L}$

Urée:

Selon une technique cinétique :

L'uréase catalyse l'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon en ammoniac (NH_3) et en anhydride carbonique (CO_2). L'ammoniac formé est incorporé à l' α -cétoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle du NADH en NAD^+ :



La diminution de la concentration de NADH, H^+ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde: $\lambda = 340 \text{ nm}$.

Valeurs de référence: 0.15-0.45 g/l (2.49-7.49 mmol/l).

Créatinémie :

Selon la technique de Jaffé non compensée; cinétique colorimétrique sans déprotéinisation

Créatinine + acide picrique → complexe jaune

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

Longueur d'onde: $\lambda = 492 \text{ nm}$ (490-510).

Valeurs de référence:

Homme: 7-14 mg/l.

Femme: 6-11 mg/l.

3. La détection et le suivi de la Pré-CIVD chez la population septique:

- ♦ Le SIC:

Un score appelé « le SIC » permet de diagnostiquer la Coagulopathie induite par le sepsis (SIC). Il ne comprend que trois éléments: le total score SOFA, la numération plaquettaire et le rapport du temps de prothrombine (exprimé en INR)

La Coagulopathie induite par le sepsis est confirmée quand le total score de SIC ≥ 4 [47].

Category	Parameter	0 point	1 point	2 points
Prothrombin time	PT-INR	≤ 1.2	> 1.2	> 1.4
Coagulation	Platelet count ($\times 10^9/L$)	≥ 150	< 150	< 100
Total SOFA	SOFA four items	0	1	≥ 2

Figure26 : Le diagnostic de Sepsis Induit Coagulopathie

Tous les patients ayant un total score SIC < 4 sont inclus pour confirmer une CIVD compensée (non-Overt DIC) [48].

Tous les patients ayant un total score SIC ≥ 4 passent d'abord par le calcul d'un score ISTH de la CIVD décompensée (Overt DIC). En fait, tous les patients ayant un score ≤ 5 seront inclus afin de confirmer une CIVD compensée (non-Overt DIC) [48].



Figure27 :Algorithme de dépistage de la CIVD et la pré-CIVD, conformément à l'ISTH

♦ **La CIVD compensée:**

Une activation du système de coagulation de manière continue et non « explosive » suite à une libération localisée et/ou en faible quantité de facteur tissulaire permettant ainsi à l'organisme de s'adapter en augmentant sa production des plaquettes et de facteurs de la coagulation [5].

1. Risk assessment						
Does the patient have a underlying disorder known to be associated with DIC?						
yes = 2, no = 0						
2. Major criteria						
Platelet count (/L)	>100×10 ⁹ /L=0	<100×10 ⁹ /L=1	+	Rising = -1	Stable = 0	Falling = 1
PT prolongation (sec)	<3 sec=0	>3 sec=1	+	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1
D-dimer*(µg/ml)	Normal = 0	Raised = 1	+	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1
3. Specific criteria						
Antithrombin	Normal = -1			Low = 1		
Protein C	Normal = -1			Low = 1		
4. Calculate score: if ≥5, compatible with non-overt DIC						

Figure28 :: Critères modifiés de l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD compensée

♦ **La CIVD décompensée:**

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation. Elle se manifeste essentiellement sous deux formes: hémorragique ou thrombotiques [28].

1. Risk assessment			
Does the patient have a underlying disorder known to be associated with overt DIC?			
If yes; proceed; if no; do not use this algorithm			
2. Order coagulation test			
3. Score global coagulation test results			
Platelet count (/L)	>100×10 ⁹ /L=0	<100×10 ⁹ /L=1	<50×10 ⁹ /L=2
D-dimer* (µg/ml)	no=0	moderate=2	strong=3
Prolonged PT (sec)	<3 sec=0	>3 sec but <6 sec=1	>6 sec=2
Fibrinogen level (g/L)	>1.0 g/L=0	<1.0 g/L=1	
4. Calculate score			
5. If ≥5; compatible with overt DIC; repeat scoring daily			
If <5; suggestive (not affirmative) for non-overt DIC; repeat next 1-2 days			
DIC, disseminated intravascular coagulation; PT, prothrombin time; *D-dimer levels >1 µg/ml scored 2 and >4 µg/ml scored 3 as per recommendations at the 49th scientific subcommittee meeting of the ISTH			

Figure29 :Critères modifiés de l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD décompensée

1.3. Confirmer ou infirmer la présence d'un Syndrome de Défaillance Multi-Viscérale (SDMV):

Confirmer ou infirmer la présence d'un Syndrome de Défaillance Multi-Viscérale (SDMV):

Le syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples (SDMV) est très fréquent chez les patients en soin intensif ^[56].

Les différents scores sont été utilisés selon la disponibilité des données.

Tableau I: Les différents scores du Syndrome la Défaillance Multiviscérale (SDMV)

Défaillance	KNAUS	TRAN	FAGON
Cardiovasculaire	(Au moins 1 critère) -FC ≤ 54/min -PAM ≤ 49 mmHg -TV et/ou FV -pH ≤ 7,24 avec PaCO ₂ ≤ 49 mmHg	-FC ≤ 50/min -PAM ≤ 50 mmHg -TV ou FV ou arrêt cardiaque ou infarctus nécessité expandeurs ou drogues vasoactives pour maintenir PAs > 100	(Au moins 1 critère) -PAs < 90 avec signes d'hypoperfusion périphérique drogues inotropes ou vasopresseurs pour maintenir PAs > 90
Respiratoire	(Au moins 1 critère) -FR ≤ 5 ou ≥ 49/min -PaCO ₂ ≥ 50 mmHg -AaDO ₂ ≥ 350 mmHg VA au 4e jour	-FR ≤ 5 ou ≥ 50/min -VA pdt ≥ 3 j ou avec FiO ₂ > 0,4 ou PEEP > 5 cm H ₂ O	(Au moins 1 critère) -PaO ₂ < 60 avec FiO ₂ = 0,21 VA
Rénal	(Au moins 1 critère sans IRC) -diurèse ≤ 479 ml/24 h (ou ≤ 159ml/8h) -urée ≥ 100 mg/dl -créatinine ≥ 3,5 mg/dl	-créatinine ≥ 3,5 mg/dl -épurat. extrarénale	(Au moins 1 critère) -créatinine > 3,6 -diurèse < 500 ml/24h (180 ml/8h) -épurat. extrarénale
Hématologique	(Au moins 1 critère) -GB ≤ 1000 -plaquettes ≤ 20.000 -hématocrite ≤ 20 %	-GB ≤ 300 -plaquettes ≤ 50.000 -Ht ≤ 20 % -CIVD	(Au moins 1 critère) -Ht ≤ 20 % -GB < 2000 -plaquettes < 40.000
Neurologique	-Glasgow ≤ 6 (en l'absence de sédation)	idem	idem ou confusion brutale
Hépatique		-ictère clinique bilirubine ≥ 3 mg/dl sGPT > x 2 encéphalopathie hépatique	(Au moins 1 critère) -bilirubine > 6 mg/dl -Ph Alc > x 3
Gastrointestinale		-ulcère aigu hémorragique -pancréatite aiguë -cholécystite aiguë -alithiasique -entérocolite nécrosante -perforation digestive	

- ♦ La saisie et l'interprétation des résultats:

Toutes les données recueillies durant notre études ont été inséré sur Microsoft Excel 2013 afin de pouvoir les traiter ensuite par le logiciel IBM® SPSS Statistics.

- Nous avons opté également au:

Test t: pour comparer deux échantillons quantitativement:

- **Test *t* de deux échantillons indépendants:**

Comparer deux échantillons indépendants. En entrant l'intervalle de confiance désiré, la taille de l'échantillon, la moyenne, l'écart-type (ou erreur-type) de chaque échantillon de groupe, cela testera la différence significative entre les deux moyennes d'échantillon. La différence moyenne avec intervalle de confiance sera aussi affichée.

- **Test *t* de deux échantillons appariés :**

Comparer deux échantillons différents (la taille de l'échantillon, la moyenne, l'écart-type) pour le même patient.

Un $p < 0.005$ indique qu'il ya un différence significative.

Les tableaux 2 x 2:

Pour comparer deux échantillons qualitativement, ils sont utilisés pour évaluer association entre le facteur de risque possible (Exposition) et un résultat (Maladie).

Chapitre 05 :

Résultats

I. Résultats :

1. La population d'étude:

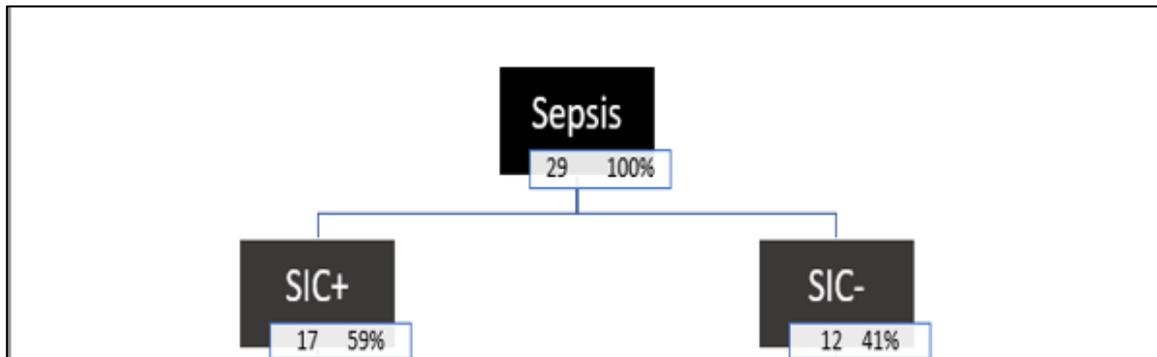


Figure 30: la prévalence de SIC dans notre population

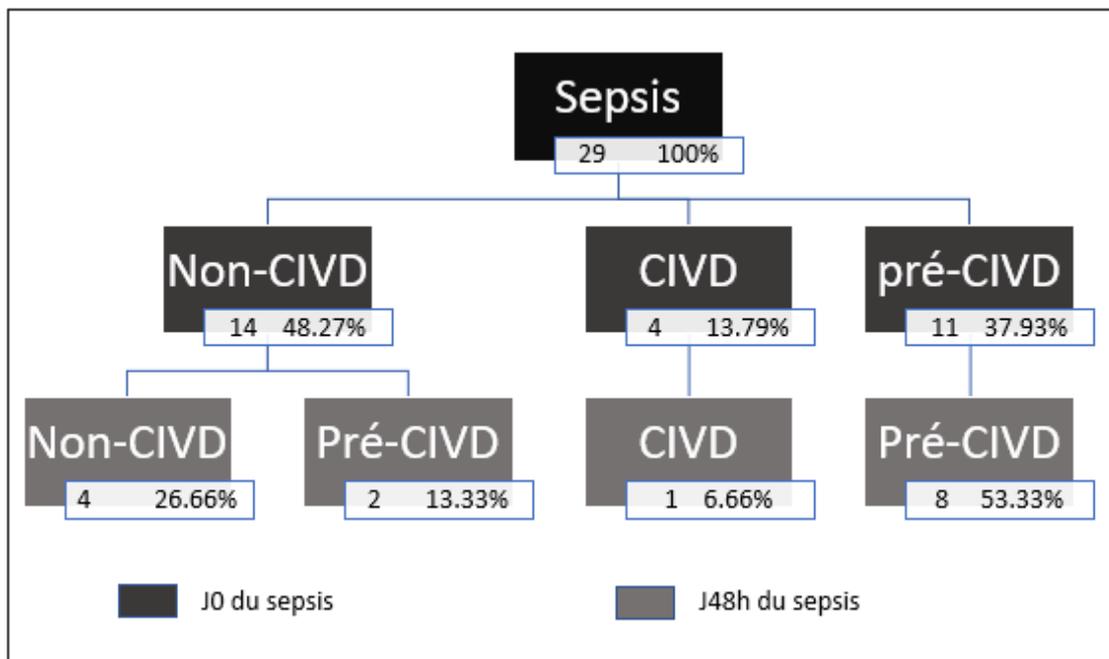


Figure 31: La prévalence des trois groupes dans la population septique

Notre étude inclus 29 patients hospitalisés au niveau du service de la réanimation polyvalente de CHU FRANTZ FANON. La totalité de notre échantillon a présenté un sepsis confirmé à l'aide du score SOFA ≥ 2 . Nous avons opté pour de multiples scores principalement le score de SIC, le score de la pré-CIVD et le score de la CIVD. Selon le résultat de ces systèmes de notation notre échantillon est classifié en 3 groupes à savoir le groupe non-CIVD, CIVD et pré-CIVD.

Au J-0 : notre échantillon est présenté par ordre comme suit : les sujets non-CIVD incluent presque la moitié (48%), suivi par les sujets pré-CIVD positive (38%). Enfin, une minorité qui a développé la CIVD (+14%).

Au J-2 : nous constatons que les sujets pré-CIVD présentent 66.66% dont 53.33% sont issues de la pré-CIVD, et 13,33% sont issues de la non-CIVD. Les sujets non-CIVD indiquent un pourcentage de 26.66% tandis que les CIVD indiquent un pourcentage de 6.66%.

2.Données épidémiologiques:

2.1. Sexe :

Tableau II:La répartition de la population selon le sexe

	Homme/Femme	Effectif	Pourcentage (%)	Ratio
La population totale	Homme	20	69%	2.22
	Femme	9	31%	
Pré-CIVD	Homme	7	63.63%	1.75
	Femme	4	36.36%	
CIVD	Homme	3	75%	3
	Femme	1	15%	
Non-CIVD	Homme	10	71.42%	2.5
	Femme	4	28.57%	

La répartition des nos 29 patients selon le sexe montre une nette prédominance masculine avec un sexe ratio (H/F) de 2.22, l'ensemble des sujets pré CIVD, CIVD et non CIVD indiquent une prédominance masculine dont le sexe ratio est respectivement : 1. 75, 3, 2,5.

2.2. Age :

Tableau III:La répartition de la population selon l'âge (ans)

	Moyenne	Maximum	Minimum	Ecart-type
La population totale	50	92	4	27
Pré-CIVD	52	92	7	32.210
CIVD	43	72	4	17.005
Non-CIVD	50	80	21	21.92

L'âge moyen de notre population septique est 50 ans (min 4- max 92). Le groupe pré-CIVD présente un âge moyen 52 ans (min 7 – max 92), l'âge moyen des sujets présentant une CIVD est 43ans (min 4 – max 72) et les sujets non-CIVD ont un âge moyen qui situe entre 21 et 80 ans.

3.Données cliniques:

3.1. Motifs d'hospitalisation :

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

Motifs d'hospitalisations	Nombres de patients	Pourcentages
Complications neurologiques	13	45%
Sepsis ou choc septique	5	17%
Complications respiratoires	4	14%
Traumatisme grave	2	7%
Polytraumatismes	2	7%
Plaie craniocéphalique	1	3.33%
Intoxication médicamenteuse	1	3.33%
Post arrêt cardiovasculaire	1	3.33%

Parmi les différents motifs d'hospitalisation :

Les complications neurologiques sont présentes dans la majorité des admis (45%), suivi par le sepsis et le choc septique (17%). Les patients ayant des complications respiratoires représente 14% de notre échantillon. Le motif du traumatisme grave et celui du polytraumatisme partagent tous les deux le même pourcentage d'autres motifs à savoir le plaie

craniocéphalique, l'intoxication médicamenteuse et l'arrêt cardiovasculaire présentent chacun un résultat de (3.33%).

3.2. Antécédents des patients :

Aucun antécédent n'a été révélé chez 24% des cas. Tandis que, 22 patients (76%) manifestent des antécédents personnels comme indiqués dans le tableau ci-dessous :

Tableau V:La répartition des patients selon leurs antécédents

Antécédents	Nombre	Pourcentage
HTA	10	34%
Diabète	7	24%
Antécédents malins	4	14%
Antécédents neurologique	4	14%
Toxicomanie	2	7%
Fracture	2	7%
Antécédents psychiatriques	1	4%
Hypothyroïdie	1	4%
Antécédents infectieuses	1	4%
Insuffisance rénale chronique	1	4%

Les résultats montrent les indicateurs suivants :

34% des patients sont hypertendus. Tandis que, 24% de notre échantillon sont diabétiques (type 1 ou 2).

Les antécédents neurologiques et les antécédents toxiques présentent un pourcentage allant de 14 à 7 %

Un pourcentage de 20% représente de plus des facteurs liés à l'apparition de la CIVD dont 14% ont des antécédents malins et 7% sont liés aux fractures.

D'autres antécédents à savoir les facteurs psychiatriques, l'hypothyroïdie, les antécédents infectieuses et l'insuffisance rénale chronique partagent tous le même indicateur de 4%.

4. Données bactériologique:

Tableau VI: La répartition de la population selon le type de l'infection

Type de l'infection	Effectif	Pourcentage
Nosocomiale	27	93%
Communautaire	2	7%

27 Patients présentent une infection nosocomiale, tandis que deux (2) patients ont une infection communautaire.

Tableau VII: La répartition de la population selon la localisation de l'infection

Localisation	Effectif	Pourcentage
Pulmonaire	20	69%
Sanguine	6	21%
Urinaire	2	7%
Nasal	1	3%

Une infection pulmonaire est détectée chez 20 patients par l'examen bactériologique en moyen du prélèvement distal protégé (PDP).

Tableau VIII:La répartition de la population selon l'espèce

Espèces	Effectif	Pourcentage
Acinetobacter baumannii	15	52%
Staphylocoque	5	17%
Klebsiella pneumoniae	4	14%
Spores fongiques	3	10%
Corona virus	1	3%
Leptospira	1	3%

"Acinetobacter baumannii" est l'espèce le plus détecté durant le résultat, et ce chez 15 patients.

5. Données biologiques:

➤ **J-0 du sepsis:**

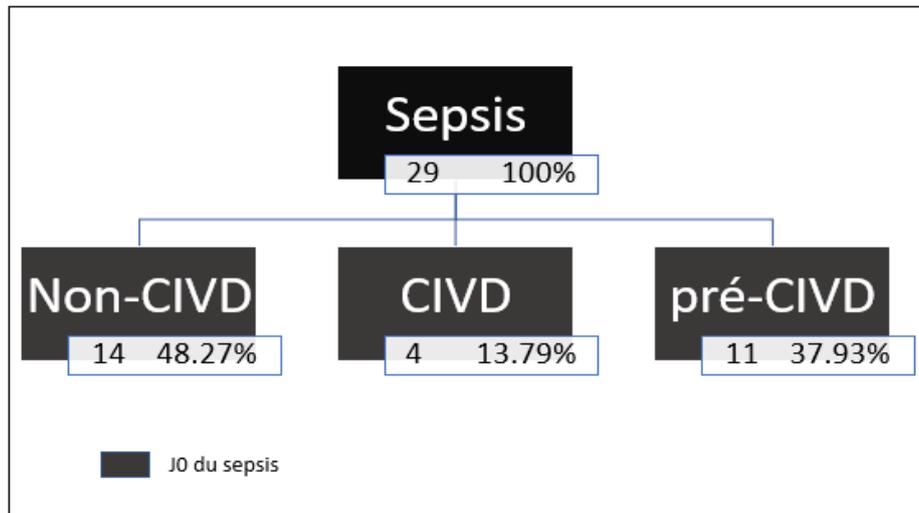


Figure 32: La prévalence des trois groupes en J-0

• **Pré-CIVD:**

Tableau IX: Les paramètres biologiques chez les Pré-CIVD positives en J-0

	Pré-CIVD		
	Effectif	Moyenne	Ecart-type
Plaquettes (x 10 ³ /L)	11	236,64	81,425
TQ(s)	11	17,273	1,2001
Fibrinogène (g/l)	11	3,7445	1,39287
D-dimères (µg/l)	11	1823,82	689,249
AT(%)	6	63,6333	4,07022

Tableau X: La présence des complexes solubles chez les Pré-CIVD positives en J-0

Complexes solubles	Pré-CIVD		
	Présence	Effectif	Pourcentage
	Présence	8	73%
	Absence	3	27%

Nous constatons les résultats suivants :

L'indicateur de l'hémostase primaire « les plaquettes » est de taux normal. Les paramètres de la coagulation indiquent un allongement de TQ, une légère baisse de l'antithrombine et une valeur normale de fibrinogène. Concernant les marqueurs de la fibrinolyse les D-dimères sont élevée et la positivité des complexes solubles chez 73 % .

- **CIVD:**

Tableau XI:Les paramètres biologiques chez les CIVD positives en J-0

	CIVD		
	Effectif	Moyenne	Ecart-type
Plaquettes (x10 ³ /L)	4	70.5	37.599
TQ(s)	4	19	0
Fibrinogène(g/l)	4	3.64	1.62
D-dimères(µg/l)	4	6503	2554
AT(%)	3	61.26	3.61

Tableau XII:La présence des complexes solubles chez les CIVD positives en J-0

	CIVD		
	Complexes solubles	Présence	3
Absence		1	15%

Nous remarquons :

Un taux effondré des plaquettes qui sont des indicateurs de l'hémostase primaires. Les marqueurs de la coagulation indiquent un allongement du TQ, une antithrombine est diminuée et une valeur normale du fibrinogène. Concernant les indicateurs de la fibrinolyse les D-dimères sont élevés et la positivité des complexes solubles chez 75%.

- **Non-CIVD:**

Tableau XIII:Les paramètres biologiques chez les Non-CIVD en J-0

	Non-CIVD		
	Effectif	Moyenne	Ecart-type
Plaquettes (x10 ³ /L)	14	295,86	145,999
TQ (s)	14	15,693	1,6298
Fibrinogène (g/l)	14	4,3543	1,83971
D-dimères(µg/l)	14	1387,50	995,720
AT (%)	13	80,7308	17,14115

Tableau XIV:L'absence des complexes solubles chez les Non-CIVD en J-2

	Non-CIVD		
	Complexes solubles	Présence	0
	Absence	14	100%

Nous avons remarqué :

L'indicateur de l'hémostase primaire est de taux normal. Les paramètres de la coagulation affichent un léger allongement de TQ avec une faible augmentation de fibrinogène. Tandis que, l'antithrombine est normal. Concernant les marqueurs de la fibrinolyse les D-dimères sont élevés et les complexes solubles sont totalement absentes.

- **Comparaison des données biologiques:**

Tableau XV: Comparaison des paramètres biologiques entre les trois groupes de l'étude

	Pré-CIVD/CIVD	Pré-CIVD/Non-CIVD	CIVD/Non-CIVD
Plaquettes (x10 ³ /L)	0.0015	NS (0.24)	0.000087
TQ (s)	0.0007	0.013	0.0000039
Fibrinogène (g/l)	NS (0.9)	NS (0.37)	NS (0.49)
D-dimères(µg/l)	0.0036	0.22	0.002
AT (%)	NS (0.42)	0.0039	NS (0.07)

Tableau XVI: La comparaison des complexes solubles entre les trois groupes de l'étude

	Complexes solubles		
	P	Risque chez les exposés	Rapport de risque
Pré-CIVD/CIVD	0.9	/	/
Pré-CIVD/Non-CIVD	0.0001	100% (62.79;100)	5.667(2.029 ;15.82)
CIVD/Non-CIVD	0.004	100% (38.26;100)	15(2.258 ;99.63)

En comparant les différents paramètres biologiques entre les 3 groupes nous avons trouvé :

Entre la pré-CIVD et la CIVD : il existe une diminution hautement significative de taux plaquettaire $p = 0.0015$, un allongement de TQ remarquable $p = 0.0007$, les D-dimères indiquent une augmentation significative $p = 0.0036$. Tandis que, les complexes solubles n'affichent aucun résultat significatif $p = 0.9$.

Entre la pré-CIVD et la non-CIVD : Le taux de plaquettes montre aucun résultat significatif $p = 0.24$. Concernant les marqueurs de la coagulation l'antithrombine seule est capable de présenter une diminution hautement significative $p = 0.0039$ chez les sujets présentant pré-CIVD. Concernant les marqueurs de la fibrinolyse les D-dimères n'affichent aucune différence significative contrairement aux complexes solubles qui montre un résultat significatif. En effet, il est démontré que les complexes solubles sont fortement liés à l'apparition de la pré CIVD avec un risque chez les exposés 100%.

Entre la CIVD et La non-CIVD : les plaquettes sont significativement effondrées $p = 0.000087$. Parmi les différents paramètres de la coagulation l'allongement de TQ est la seule différence affichée $p = 0.0000039$. Les marqueurs de la fibrinolyse à savoir les D-dimères et les complexes solubles montrent les deux un résultat significatif respectivement $p = 0.002$ et $p = 0.004$.

➤ J-2 h du sepsis:

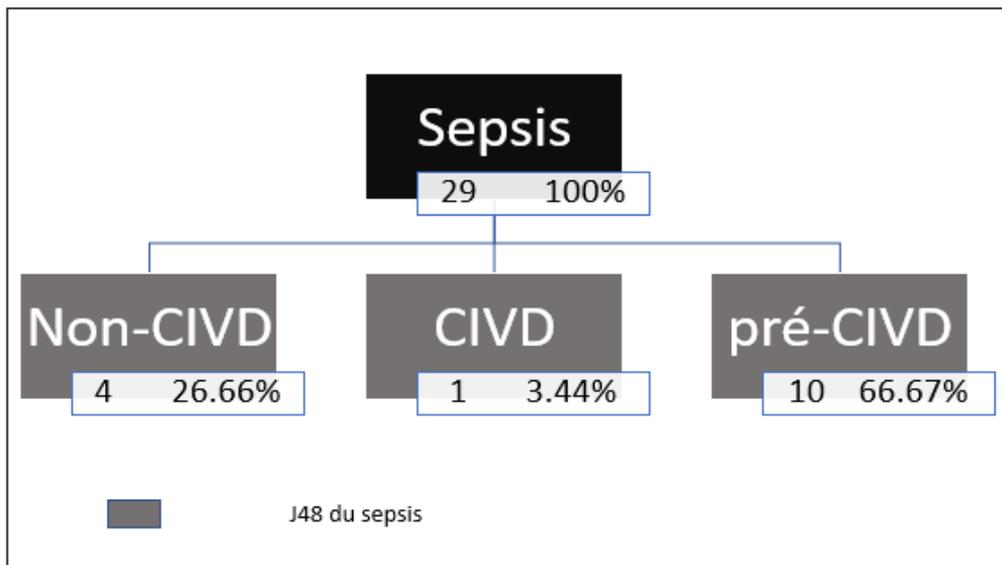


Figure 33: La prévalence des trois groupes en J-2

- **Pré-CIVD:**

Tableau XVII: Les paramètres biologiques chez les pré-CIVD positives en J-2

	Pré-CIVD		
	Effectif	Moyenne	Ecart-type
Plaquettes (x10 ³ /L)	10	220.6	105.619
TQ (s)	10	18.08	1,089
Fibrinogène (g/l)	10	4.4090	1,52116
D-dimères(µg/l)	10	2801.5	2042.308
AT (%)	6	63.1667	6.27429

Tableau XVIII:La présence des complexes solubles chez les Pré-CIVD positives en J-2

Complexes solubles	Pré-CIVD		
	Présence	Effectif	Pourcentage
	Présence	6	60%
	Absence	4	40%

Nous remarquons les résultats suivants :

Un taux plaquettaire qui s'avère normal. Les marqueurs de la coagulation indiquent un allongement de temps de Quick, une valeur normale du fibrinogène. Cependant l'antithrombine est basse. Les D-dimères sont élevés et les complexes solubles sont présents chez 60%.

- **Non-CIVD:**

Tableau XIX: Les paramètres biologiques chez les non-CIVD en J-2

	Non-CIVD		
	Effectif	Moyenne	Ecart-type
Plaquettes (x10 ³ /L)	4	234.5	87.199
TQ (s)	4	17.8	2.926
Fibrinogène (g/l)	4	5.115	1.20279
D-dimères(µg/l)	4	768	246.751
AT (%)	4	83.5	9.14695

Tableau XX: L'absence des complexes solubles chez les non-CIVD en J-2

	Non-CIVD		
	Complexes solubles	Présence	0
	Absence	4	100%

Nous avons le résultat suivant :

Le marqueur de l'hémostase primaire « les plaquettes » est normal. Les paramètres de la coagulation montrent un allongement de TQ, une valeur normale du fibrinogène et une antithrombine normale. Les D-dimères sont légèrement élevés et l'absence totale des complexes solubles.

- **La comparaison entre la pré-CIVD et la non-CIVD:**

Tableau XXI: la comparaison entre la pré-CIVD et la non-CIVD

		Pré-CIVD/Non-CIVD
P	Plaquettes (x10 ³ /L)	NS (0.8)
	TQ (s)	NS (0.8)
	Fibrinogène (g/l)	NS (0.4)
	D-dimères(µg/l)	0.01
	AT (%)	0.0001
	CS (Presence/Absence)	NS (0.06)

Nous observons le résultat suivant :

L'indicateur de l'hémostase primaire ne montre aucun résultat significatif $p= 0.8$ entre les pré-CIVD et les non-CIVD. Parmi les différents paramètres de la coagulation seul l'antithrombine montre un résultat hautement significatif $p= 0.0001$ entre les deux groupes. Les D-dimères sont significativement élevés chez les sujets présentant une pré-CIVD. Tandis que, les complexes solubles ne montrent aucun résultat significatif $p = 0.06$.

♦ **Evolution des paramètres biologiques chez les pré-CIVD positives:**

Tableau XXII:Evolution des paramètres biologiques chez les pré-CIVD positives

Pré-CIVD entre J0 et J-2	
Plaquettes (x10 ³ /L)	NS (0.4)
TQ(s)	NS (0.12)
Fibrinogène (g/l)	NS (0.3)
D-dimères(μg/l)	NS (0.17)
AT (%)	NS (0.8)
CS (Presence/Absence)	NS (0.08)

L'évolution des paramètres biologiques chez les pré-CIVD positives n'affiche aucune signification entre les deux dates.

Evolution des paramètres biologiques chez les non-CIVD positives:

Tableau XXIII:Evolution des paramètres biologiques chez les non-CIVD positives

Non-CIVD entre J0 et J-2h	
Plaquettes (x10 ³ /L)	NS (0.44)
TQ (s)	(0.007)
Fibrinogène (g/l)	NS (0.45)
D-dimères(μg/l)	0.003
AT (%)	NS (0.7)
CS (Presence/Absence)	/

L'évolution des paramètres biologiques chez les pré-CIVD positive indique un allongement significatif de temps de Quick. Cependant, les D-dimères ont subi une diminution significative entre les deux dates.

6.Prévalence de défaillance multiviscérale chez la population d'étude:

Tableau XXIV:Prévalence de défaillance multiviscérale chez les trois groupes

	Défaillance multiviscérale	
	Présence	Absence
Pré-CIVD	8	3
	73%	27%
CIVD	3	1
	75%	15%
Non-CIVD	9	5
	64%	36%

Le syndrome de défaillance multi viscérale est présent chez 73% des patients présentant la pré-CIVD.

Le syndrome de défaillance multi viscérale est présent chez 75% des patients présentant la CIVD.

Le syndrome de défaillance multi viscérale est présent chez 63 % des sujets non-CIVD.

Tableau XXV:La comparaison des trois groupes selon la présence du SDMV

	P
Pré-CIVD/Non-CIVD	0.16
Pré-CIVD/CIVD	0.08
CIVD/Non CIVD	0.6

Selon le résultat de la comparaison des trois groupes en fonction de la présence du SDMV, on constate qu'il n'ya pas une différence significative.

7.Evolution global:

Tableau XXVI:L'évolution chez les trois groupes

	Evolution	
	Décès	Survivant
Population Totale	24	5
	83%	17%
Pré-CIVD	8	3
	73%	27%
CIVD	3	1
	75%	15%
Non-CIVD	11	3
	78%	22%

La majorité de la population totale (83%) sont des décès et seulement 17% sont des survivants. Le nombre de décès est élevé chez les trois groupes, pré-CIVD, CIVD, non-CIVD avec un pourcentage respectif 73%,75%,78%.

Tableau XXVII:La comparaison des trois groupes selon l'évolution

	P
Pré-CIVD/Non-CIVD	0.12
Pré-CIVD/CIVD	0.45
CIVD/Non CIVD	0.32

Selon le résultat de la comparaison des trois groupes en fonction de l'évolution, on constate qu'il n'ya pas une différence significative.

II. Discussion :

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome aigu clinico-biologique ^[28], résultant d'une activation généralisée des mécanismes de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse ^[3], elle est associée à un grand nombre de pathologies telles que : le sepsis, les complications obstétricales et les néoplasies ^[50]. En effet, La présentation de son tableau clinico-biologique ainsi que sa prévalence diffèrent selon ces conditions sous-jacentes. Le sepsis avec sa composante inflammatoire est associé à une activation de la coagulation ^[3], ce processus est évolutif dans le temps et peut aller d'une légère anomalie de la coagulation au pronostic le plus sombre qui est la CIVD ^[28].

Notre étude s'intéresse au sepsis qui était confirmé chez la totalité de nos 29 patients devant un score SOFA ≥ 2 . Notre échantillon présente une moyenne d'âge de 50 ans (min 4 – max 92) avec une nette prédominance masculine (H/F) 2.22. Suivant le résultat de divers scores à savoir : le score de SIC, de la pré-CIVD et de la CIVD notre population est classifiée en 3 groupes nommés comme suit : le groupe pré-CIVD, le groupe CIVD, et le groupe non-CIVD, ce dernier reflète la négativité des deux scores à savoir celui la pré-CIVD et de la CIVD.

L'incidence de la non-CIVD, la pré-CIVD et la CIVD au cours de sepsis est respectivement 42%, 44% et 14% celle-ci correspond approximativement à celle trouvée par Jong Hwa Lee and Jaewoo Song ^[61] dont l'incidence de chaque une est respectivement 46%, 39% et 15% mais s'oppose à celle mentionnée par D. Oh et al ^[61] car dans son étude la CIVD était en 2ème place avec 31%. En effet, l'incidence de la CIVD qui accompagne les états infectieux varie selon la gravité de l'infection et peut aller de 7.9 à 49 % ^[62].

Les groupes non-CIVD, pré-CIVD et CIVD possèdent une moyenne d'âge allant de 43 au 52 ans, ces moyennes d'âge sont inférieures à celles trouvées par D. Oh et al ^[61] qui est par ordre : 64 ans, 64ans et 60 ans ^[61]. En effet, l'âge avancé n'est pas forcément corrélé au développement des CIVD chez les patients en septicémie vu que l'agent causal est susceptible à lui-même d'être à l'origine d'une agression d'un endothélium préalablement intact.

Une nette prédominance masculine est affichée chez les 3 groupes la non-CIVD, la pré-CIVD et la CIVD, ce constat est pareillement indiqué dans l'étude de H. Mei et al ^[63] avec un sexe ratio (H/F) respectivement : 1.64, 1.6, 1.09 mais s'oppose à ce qui mentionnée par D. Oh et al dont le groupe CIVD est à prédominance féminine ^[61].

Ces patients ont été admis en réanimation pour des motifs de gravité variable à savoir les complications neurologiques, Les complications respiratoires, et le sepsis... etc. D'autres ont présenté des antécédents malins et des antécédents liés au fractures.

La majorité de nos patients ont développé un sepsis à partir de leurs séjours en réanimation. Autrement dit, les infections nosocomiales sont majoritairement présentes 93% dont les espèces gram négatif sont les plus détectés à savoir "Acinetobacter baumannii", "Klebsiella pneumoniae" et "Leptosepira". En effet, La survenue de la CIVD au cours du sepsis est fréquemment associée à la présence des niveaux élevés de lipopolysaccharides (LPS) ^[56].

L'exploitation des paramètres de l'hémostase montre plusieurs variations entre les 3 groupes au j-0 dont l'incidence de chaque d'eux est : la pré-CIVD (38%), la non-CIVD (48%) et la CIVD (14%) :

Le taux plaquettaire s'avère normal chez l'ensemble des pré-CIVD ($236,64 \pm 81,451$) et non-CIVD ($295,86 \pm 145,99$). Néanmoins, ce taux est très bas chez les sujets présentant une CIVD franche ($70,5 \pm 37,59$), En fait, il n'existe aucun résultat significatif entre les sujets non-CIVD et pré-CIVD. Tandis qu'une comparaison de ces derniers avec les sujets CIVD révèle une diminution remarquable. Le résultat obtenu va convenablement avec plusieurs études y compris celle de Nicholas. L ^[64] qui relève que dans le stade de la pré-CIVD cet indicateur de l'hémostase primaire était dans les normes (163 ± 81) mais avec l'existence d'une différence significative lors de la comparaison de sa valeur avec celle de la non-CIVD (232 ± 103) et la CIVD. François ^[65] confirme dans son étude qu'au début de la CIVD, le taux de plaquettes peut rester dans les limites de la normale du fait de l'hyperproduction compensatrice ^[2]. La thrombopénie sévère notée chez les sujets CIVD indique l'incapacité de système de la coagulation de contrebalancer cette consommation des plaquettes à cause de son intense activation due à leur interaction avec l'endothélium vasculaire au cours du sepsis.

Concernant le TQ, il est allongé chez les 3 sujets pré-CIVD, non-CIVD et CIVD respectivement 17.273 ± 1.2 , 15.69 ± 1.6 et 19 ± 0 . En fait, un résultat significatif est révélé dans la comparaison de l'allongement de TQ de groupe de la pré-CIVD avec celui trouvé chez les non CIVD et CIVD. Ce constat correspond entièrement à ce qui est décelé par plusieurs auteurs notamment D. Oh et al ^[61] et H. Mei et al ^[63]. Pratiquement, tous les patients atteints de sepsis

présentent des anomalies de la coagulation à des niveaux variables d'où l'introduction d'un concept dit la Coagulopathie Induite par le sepsis ^[41], cet événement est évolutive dans le temps ^[3]. En effet, l'allongement de Temps de Quick reflète principalement le déficit en facteurs coagulant et il existe une relation proportionnelle entre l'intensité de ce déficit et la sévérité de l'activation de la coagulation ^[4].

Le fibrinogène indique une valeur élevée chez les sujets non-CIVD alors qu'il est normal chez ceux qui présentent une pré-CIVD ou une CIVD. Nous observons ainsi qu'il existe aucun résultat significatif entre les 3 sujets. Kaneko T & Wada H ^[51] dans leur étude intitulée « Diagnostic Criteria and Laboratory Tests for Disseminated Intravascular Coagulation » affirme que le niveau de fibrinogène augmente dû au processus inflammatoire systémique notamment le sepsis. Pareillement, Wada et al.2003 ^[66] en traitant la variation de niveau du fibrinogène au cours de sepsis ont conclu que le fibrinogène plasmatique n'est pas un marqueur sensible pour la CIVD au cours de la septicémie et que il ne devrait pas être utilisé pour le diagnostic de CIVD.

Concernant l'antithrombine, sa valeur est normale chez les non-CIVD (81%) mais elle est diminuée chez l'ensemble des sujets pré-CIVD (64 %) et CIVD (61%). En effet, seule la comparaison entre les sujets pré-CIVD et les non-CIVD affiche un résultat significatif cela rejoint parfaitement avec de multiples études notamment celle de D. Oh et al ^[61] car ils ont montré l'intérêt de l'antithrombine dans la révélation des sujets pré-CIVD. Aux côtés des effets anticoagulant de l'antithrombine, ce dernier possède également des effets anti inflammatoires indépendants de la coagulation qui contribuent principalement dans a prévention de l'activation des cellules plaquettaires et endothéliales, la suppression des sélections IL-6, IL-8, et l'inhibition de l'attachement des cellules neutrophiles et endothéliales. Ces mécanismes peuvent être importants dans les conditions cliniques provoquées par l'activation de la coagulation et de l'inflammation.

Les D-dimères sont augmentés chez la totalité des 3 groupes dont aucun résultat significatif n'est décelé entre les pré-CIVD et les non-CIVD Cependant il existe une augmentation remarquable entre les sujets pré-CIVD et CIVD ceci rejoint nettement avec le résultat trouvé par Nicholas. L ^[64] et Singh et al ^[67]. En effet, Les D-dimères sont augmentés dans toutes les situations où de la fibrine est générée en excès comme lors de la survenue d'un état infectieux.

Concernant les complexes solubles, nous constatons qu'ils sont totalement absents chez les sujets non CIVD mais présents chez les sujet pré-CIVD et ceux présentant une CIVD. En comparaison avec les sujets non-CIVD, ces marqueurs de la fibrinolyse est jugé d'être fortement liés à l'apparition d'une éventuelle pré-CIVD ou CIVD. En effet, Singh et al ^[67] confirment le rôle des complexes solubles dans la discrimination des sujets pré-CIVD ou CIVD de sujets non-CIVD. Comme les monomères de fibrine soluble sont uniquement fabriqués en intra-vasculaire, leurs taux ne devraient pas être influencé par la fibrino-formation extravasculaire comme on peut le rencontrer au cours des inflammations locales. A. Venugopal ^[68].

La réévaluation de ces paramètres biologiques au j-02 montre une d'incidence par ordre : La pré-CIVD 66.67 % (53.33% sont issues de la pré-CIVD et 13.33% sont issues de la non-CIVD), la non-CIVD 26.66 % et la CIVD 3.44%.

Les plaquettes sont diminuées chez les sujets pré-CIVD et non-CIVD dont aucune différence significative révélées chez eux au j-02.

Contrairement aux sujets pré-CIVD, les sujets non-CIVD montrent un allongement significatif par rapport au j-0. En effet, La Coagulopathie induite par le sepsis est un processus évolutif dans le temps, dont l'allongement de temps Quick est proportionnellement corrélé aux l'intensité de l'activation de la coagulation.

Le fibrinogène est légèrement élevé chez les deux sujets pré-CIVD et non-CIVD mais aucune différence significative n'est décelée lors de leurs comparaison aux j-0.

L'antithrombine continue à diminuer chez les sujets pré-CIVD mais reste normal chez les sujets non-CIVD. En effet, leurs comparaisons avec j-0 ne montre aucun changement notable.

Les D-dimères sont élevé chez les sujets pré-CIVD mais diminue d'une façon significative chez les sujets non-CIVD. En effet, dans son stade latent la Coagulopathie induite par le sepsis génère une hyperproduction compensatrice ^[2] qui permet à l'organisme de s'adapter en augmentant sa production des facteurs de la coagulation ^[5].

La présence du syndrome de défaillance Multiviscérale est révélée et cela chez 27 % des sujets pré-CIVD, 64% des sujet non-CIVD et 75% des sujets CIVD avec l'absence des

différences significatives entre eux. Une étude récente au Japon a rapporté sur des patients présentant une CIVD sévère indique que l'incidence de ce syndrome était de 32,0 % alors qu'elle est à 13,1 % chez les sujets non-CIVD. En effet, les micro-thromboses formées lors de la suppression de la fibrinolyse contribuent dans la survenue du syndrome de défaillance Multiviscérale au cours de sepsis ^[45].

Le taux de mortalité est remarquablement élevé chez les 3 groupes à savoir : la pré-CIVD 73%, la non-CIVD 78% et la CIVD 75% dont aucune différence significative n'est décelée entre elles. A propos de l'équivalence du taux de mortalité entre les sujet pré-CIVD et CIVD, C. Hock Toh and C. Downey ^[69] supposent que la pré-CIVD elle-même possède un mauvais pronostic indépendamment de l'apparition d'une CIVD franche et que la CIVD compensée pourrait indiquer que les réponses de l'hôte ont changé d'une réponse adaptative et protectrice globale à une réponse inadaptée avec des conséquences potentiellement mortelles. Cependant, le résultat non significatif révélé entre les sujets pré-CIVD et CIVD par rapport aux sujets non-CIVD s'oppose entièrement à ce qui est mentionné dans la littérature cela est justifié par l'élévation de taux global de mortalité chez notre population estimée à 83%.

CONCLUSION :

La pré-CIVD est une Coagulopathie sub-clinique fréquente au cours de sepsis qui contribue dans la mortalité des patients indépendamment à l'apparition de la CIVD. L'équivalence de taux de mortalité entre ces deux entités indique l'importance de diagnostic de biologique de la pré-CIVD afin d'identifier la population à risque en réanimation. Ces patients doivent alors être surveillés de près et bénéficier de procédures spécifiques supplémentaires diagnostiques et thérapeutiques.

En effet, Les tests globaux utilisés dans le diagnostic de la CIVD décompensée sont d'une sensibilité insuffisante et incapables à révéler une éventuelle pré-CIVD. D'où la nécessité d'avoir des marqueurs sensibles et spécifiques. L'antithrombine et les complexes solubles sont jugés d'être aptes à discriminer les sujets présentant une pré-CIVD des sujets non-CIVD car leurs niveaux d'expression sont complètement différents entre les deux groupes. Cependant ces marqueurs ne sont pas disponibles pour l'usage de routine ni d'urgence.

La diminution de l'antithrombine observée principalement au cours de la CIVD développée lors d'un contexte septique a posé la question devant l'efficacité d'un traitement substitutif en antithrombine pour le traitement de la CIVD qui est survenue au cours de sepsis dont plusieurs études ont documenté ces essais notamment celui de KyberSept. Ces études ont systématiquement démontré les effets favorables de la supplémentation en antithrombine chez les patients septiques atteints de CIVD.

Depuis quelque année, l'intérêt des tests viscoélastiques a été introduit afin de détecter la CIVD et la Coagulopathie associée au sepsis. Les deux méthodes courantes sont les suivantes la thromboélastographie (TEG®) et la thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM®). Ils utilisent du sang total avec différents activateurs, et les deux tests fournissent des indicateurs graphiques et numériques de l'initiation de la formation et de la lyse du caillot. Ces deux systèmes permettent d'effectuer les bilans nécessaires d'une façon immédiate d'où l'exigence de sa présence au niveau des laboratoires d'analyse des urgences au futur proche. En effet, Ils devraient être utilisés dans une prochaine étude .

Annexes :**Annexe A : Fiche Technique**

Fiche Technique :	
Date	
N°	
Nom/Prénom	
Age	
Sexe :	H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Données cliniques :	
• Motifs d'hospitalisation	
• Antécédents personnels	
• Signes cliniques : Thrombose	<input type="checkbox"/>
Hémorragie	<input type="checkbox"/>
• Traitements	
Données bactériologiques :	
• Type de l'infection	
• Localisation	
• Espèces	

Annexe B-1 : Paramètres cliniques

	J0	J1	J2
GCS			
TA			
FR			
FC			
Diurèse			

Annexe B-2 : Paramètres biologiques

			J0	J1	J2
Bilan d'hémostase	Hémostase primaire	Plaquettes			
	Coagulation	TQ			
		AT			
		FIB			
	Fibrinolyse	D-D			
		CS			
Bilan rénal		Urémie			
		Créatininémie			
Bilan hépatique		Bilirubine			
Gazométrie artérielle		PAO2/FIO2			

Annexe C : Le score de JAAM

		Points
Critères de la réponse inflammatoire systémique	≥ 3	1
	0-2	0
Numération plaquettaire (g/l)	<80 ou diminution de >50% en 24 h	3
	≥ 80 et <120 ou diminution de >30% en 24 h	1
	≥ 120	0
Fibrinogène (g/l)	<3.5	1
	≥ 3.5	0
Temps de Quick (Patient/Témoin)	≥ 1.2	1
	<1.2	0
Produits de dégradation de la fibrine (mg/l)	≥ 25	3
	≥ 10 et <25	1
	<10	0
CIVD si le score est ≥ 5		

Annexe D : Le score de JMHW

			Score (point)
Cause de la CIVD	Oui		1
	Non		0
Signes cliniques	Hémorragiques	Oui	1
		Non	0
	Défaillance d'organe	Oui	1
		Non	0
Examens biologiques	TP (rapport M/T)	>1.67	2
		1.25-1.66	1
		<1.25	0
	Fibrinogène (g/l)	<1.00	2
		1.00-1.50	1
		>1.50	0
	PDF(μ g/ml)	20-40	2
		10-20	1
		<10	0
		Plaquettes (g/l)	<50
	50-80		2
	80-120		1
>120	0		
Score	≥ 7	CIVD	
	≥ 4	CIVD si leucémie ou chimiothérapie	
TQ : Temps de Quick M/T : Temps de malade /Temps de témoin.			

Bibliographie :

- [1] N. Lerolle, D. Borgel, JL. Diehl. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. Réanimation 2008; Vol. 17, p. 348-354.
- [2] I. Elalamy. Coagulation intravasculaire disséminée. EMC Elsevier SAS Paris 2012; vol. 13-22-NaN-2.
- [3] L. Drouet. Il existe non pas une, mais plusieurs CIVD "Il y a autant de types de CIVD que de causes de CIVD". Laboratoire d'hématologie, Hôpital Lariboisière-Paris 2010; P 6-19.
- [4] Coagulation intravasculaire disséminée, microangiopathie thrombotique, syndrome des anti phospholipids.
- [5] Aziz Touaousa, Hind El Youssi, Imane El Hassani, Daham Hanouf, Imane El Bergui, Ghizlane Zoulati, Moncef Amrani Hassani. La coagulation intravasculaire disséminée : diagnostic clinique et biologique 2015 ; p 657-663.
- [6] D. de Prost, L. Salomon, P. Verpillat. Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS 2002 ; 609-617.
- [7] Carl-Erik Dempfle. Coagulopathy of sepsis. University Hospital of Mannheim, I. Department of Medicine, Mannheim, Germany 2004 ; P12.
- [8] Cheng Hock Toh and Colin Downey. Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation 2005 ; p 69-74.
- [9] Toshiaki Iba, M. Levi, Jerrold H. Levy. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation 2020; P.7.
- [10] T. De Revel et K. Doghmi. Physiologie de l'hémostase. EMC Dentisterie1 2004 ; P. 71-81.
- [11] S. Belluci. Physiologie de l'hémostase primaire. Service d'hémo hopital lariboisière-Paris 2002 ; p.9.
- [12] C. Boiteux, C. James. Physiologie de l'hémostase. Laboratoire d'hémostase-Bordeaux ; P.10.
- [13] P. De Moerloose, F. Boehen. Hémostase. Service angiologie et hématologie-Genève 2006 ; P.27.
- [14] A. Bezeaud, Mc. Guinllin. Physiologie de la coagulation. EMC Elsevier SAS 2001;13-019-20.

- [15] Shimura, M., et al. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *American journal of hematology*, 1997. 55(4): p. 169-174.
- [16] Toh, C.-H. and C. Downey. Back to the future: testing in disseminated intravascular coagulation. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 2005. 16(8): p. 535-542.
- [17] I. Gouin-Thibault. Role de l'antithrombine et du complexe facteur Xa-TFPI dans la régulation de la génération de thrombine in vivo. Université paris 6 ,1996.
- [18] C. James, L. Weinmann. Physiologie de l'hémostase. Laboratoire d'hématologie CHU-Bordeaux; P.54.
- [19] Charles T. Esmon. Régulation of blood coagulation. Université de l'Oklahoma 1999; P.12.
- [20] P. Golino, M. Ragni, G. Cimmino, L. Forte. Role of TFPI in the regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. Université de Naples 2002; PP.67-80.
- [21] W. Nieuwenhuizen, DW. Traas. A rapid and simple method for the separation of four molecular forms of human plasminogen. *Thromb Haemost* 1989 ; 61 :208-10.
- [22] Y. Nizamaldin, S. Abi Najm, M. El Hage, J. Samson. Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie : physiologie de l'hémostase. Division de Stomatologie et de Chirurgie orale-Genève 2012 ;18 :119-127.
- [23] Esmon, C.T., Role of coagulation inhibitors in inflammation. *Thrombosis and haemostasis*, 2001. 86(1): p. 51-6.
- [24] Medcalf, R.L. Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. *J Thromb Haemost* 2007. 5 Suppl 1: p. 132-42.
- [25] Mele, C. Traitement des CIVD compensée du chien : comparaison des modifications biologiques entraînées par l'emploi d'héparine ou d'un placebo. in *Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT 2001, Université Paul Sabatier - Toulouse III*. p. 78.
- [26] EF. Plow, D. Collen. The presence and release of alpha 2-antiplasmin from human platelets. *Blood* 1981 ;58 :1069-74.
- [27] F. Fourrier. Fibrinolyse et Fibrinogénolyse en réanimation. *Réanimation* 2002 ;11 ;341-8.
- [28] P.E. Bollaert, D. Annane, H. Aube, J.P. Bedos, A. Cariou, D. du Cheyron, M. Gannier, B. Guillois, G. Hilbert, T. Lecompte, A. Legras. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation* 2002. Vol. 11, p. 567-574.

- [29] Samama, M.M. and F. Mauriat. Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements; comité de coordination Hôtel-Dieu, MM. Samama ... [et al.]; coordinatrice de l'édition, Françoise Mauriat 2009.
- [30] Levi M, Ten Cate H, N. Engl. Disseminated intravascular coagulation. *Med.* 1999;341(8):586-92.
- [31] P. zerbib. Rôle du facteur tissulaire dans les métastases hépatiques du cancer colorectal: vers une nouvelle cible thérapeutique? Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2008.
- [32] Kramer, J., et al. The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases. *Reanimation* 2002. 11(8): p. 575-583.
- [33] Braat, E.A., et al., Inactivation of single-chain urokinase-type plasminogen activator by thrombin in human subjects. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1999. 134(2): p. 161-167.
- [34] J.R. LE Gall, P. Metniz. Quels scores pronostiques dans le sepsis? *Réanimation* ,2002; P 178-85.
- [35] Anne. Hunt. Sepsis: an overview of the signs, symptoms, diagnosis, treatment and pathophysiology, *Emergency Nurse*, 2019; p 1.
- [36] A. Mehta, A. Khalid, M. Swaroop. *Sepsis and Septic Shock*, 2020; p 208.
- [37] C. Charron, A. Vuillard-Baron. *Sepsis, choc septique chez l'adulte*, Elsevier Masson SAS. 2010; p 1.
- [38] S. Lambden, Pierre. Laterre, Mitchell M. Levy and Francois. The SOFA score development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials, *Critical Care*, 2019.
- [39] Mervy Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djalili Annane, Michael Bauer, Rinaldo Bellomo, Gordon R. Bernard, Jean-Daniel Chiche, Craig M. Coopersmith, Richard S. Hotchkiss, Mitchell M. Levy, John C. Marshall, Greg S. Martin, Steven.M. Opal, Gordon D. Rubenfeld, Tom van der Poll, Jean-Louis Vincent, Derek C. Angus. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*, February 23, 2016; p 801-810.
- [40] Joseph D Forrester MD MS. *Sepsis et choc septique*, MSD, 2021.
- [41] Kelly R. Genga and James A. Russell. *Coagulation Abnormalities in Sepsis*, 2019; Chapitre 88 p 508-517.

- [42] Toshiaki Iba, Eizo Watanabe, Yutaka Umemura, Takeshi Wada, Kei Hayashida, Shigeki Kushimoto, Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation and Hideo Wada. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses, 2019; p 2.
- [43] Luis Aurelio Diaz Caballero, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Disseminated intravascular coagulation (DIC) clinical manifestations, diagnosis and treatment options, 2014; Chapitre VI 94-118.
- [44] Dr Charlotte Poussardin¹, Pr Ferhat Meziani^{1,2}, Dr Julie Helms. Coagulopathie et sepsis, SFAR Le Congrès Conférence d'actualisation, 2018; p 2.
- [45] T. Iba, Y. Umemura, H. Wada, and Jerrold H. Levy. The Roles of Coagulation Disorder and Microthrombosis in Sepsis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, 2021; p 2.
- [46] T. Iba, J. H. Levy, K. Yamakawa, J. Thachil, Th. E. Warkentin, M. Levi, and the Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation, 2019; p 4.
- [47] Toshiaki Iba, Marcello Di Nisio, Jerrold H Levy, Naoya Kitamura, Jecko Thachil. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey, 2017; p 4.
- [48] D. Mazzaccaro, F. Giacomazzi, M. Giannetta, A Varriale, R. Scaramuzzo, A. Modafferi, G. Malacrida, P. Righini, M. Marrocco-Trischitta and G. Nano. Non-Overt Coagulopathy in Non-ICU Patients with Mild to Moderate COVID-19 Pneumonia, 2020; p4.
- [49] Hideo Wada. Disseminated Intravascular Coagulation, 2004; p 13-21.
- [50] D. de Prost, L. Salomon. Verpillat. Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse, 2002; p 609-617.
- [51] Toshihiro kaniko and Hideo Wada. Diagnostic Criteria and Laboratory Tests for Disseminated Intravascular Coagulation, 2010; p 67-76.
- [52] S. Gando, D. Saitoh, H. Ogura, T. Mayumi, K. Koseki, T. Ikeda, Hiroyasu Ishikura, T. Iba, M. Ueyama, Y. Eguchi, Y. Otomo, K. Okamoto, S. Kushimoto, S. Endo, S. Shimazaki Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis, 2008; p 716-718.

- [53] Toshiaki Iba, Marcello Di Nisio, Jecko Thachil, Hideo Wada, Hidesaku Asakura, Koichi Sato, Naoya Kitamura, and Daizoh Saitoh . Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity, 2010; p 3.
- [54] René G Holzheimer and John A Mannick, Evidence-Based and Problem-Oriented, Surgical Treatment.
- [55] Mary Ann Liebert. Organ Dysfunction in Patients with Severe Sepsis, SURGICAL INFECTIONS, 2006; p 69-72.
- [56] Hideo Wada, Takeshi Matsumoto and Yoshiki Yamashita. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines, 2004; p 5.
- [57] <https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/infections-nosocomiales/focus-les-infections-nosocomiales>.
- [58] <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/215-communautaire-nosocomial>.
- [59] <https://site.geht.org/>.
- [60] Jong Hwa Lee, Jaewoo Song. Diagnosis of non-overt disseminated intravascular coagulation made according to the International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria with some modifications, 2010; p 260-263.
- [61] D. Oh, M.J. Jang, S.J. Lee, S.Y. Chong, M.S. Kang, H. Wada. Evaluation of modified non-overt DIC criteria on the prediction of poor outcome in patients with sepsis, 2010; p 18-23.
- [62] Y. Ozier. Caractéristiques évolutives des CIVD au cours de la grossesse, du sepsis, des traumatismes graves, et de l'insuffisance hépatique, 2002; p 618-628.
- [63] Heng Mei, Ying Jianga, Lili Luoa, Ruibin Huang, Lei Sud, Ming Houe, Xuefeng Wangf, Jun Denga, Yu Hu. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study, 2009; p 20-26.
- [64] Nicholas L. Jackson Chornenki, Dhruva J. Dwivedi, Andrew C. Kwong, Nasim Zamir, Alison E Fox-Robichaud, Patricia C. Liaw on behalf of the Canadian Critical Care Translational Biology Group. Identification of hemostatic markers that define the pre-DIC state: A multi-centre observational study, 2020; p.
- [65] B. François. CIVD et Sepsis, Service de Réanimation Polyvalente, 2015.

- [66] H. Wada, J. Thachil, M. Di Nisio, P. Mathew, S. Kurosawa, Gando, H.K. Kim, J.D. Nielsen, C-E. Dempfle, M. Levi, C-H. Toh and the scientific and standardization committee on dic of the isth. guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines ,2003; p 761-767.
- [67] N. Singh, Hara. P. Pati, S. Tyagi, Ashish D. Upadhyay, and R. Saxena, Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to D-Dimer in Patients with Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation.
- [68] A. Venugopal. Disseminated intravascular coagulation, 2014; p 603-608.
- [69] Cheng Hock Toh and Colin Downey. Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation, 2005; p 69-74.