



HAL
open science

Intérêt de la modification des seuils des monomères de fibrine dans le score ISTH pour le diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée

Jules Paoletti

► **To cite this version:**

Jules Paoletti. Intérêt de la modification des seuils des monomères de fibrine dans le score ISTH pour le diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04498267

HAL Id: dumas-04498267

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04498267>

Submitted on 11 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

(Spécialité DES Biologie Médicale)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Intérêt de la modification des seuils des monomères de fibrine dans le score ISTH pour le diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée

**Présentée par
Jules PAOLETTI**

**Soutenue publiquement le 20 octobre 2023
devant le jury composé de**

Mme le Docteur Sophie KRIEGER	HDR, Praticien hospitalier, Laboratoire, Centre François Baclesse	Président du jury
Mr le Professeur Yohann REPESSE	Professeur universitaire, Praticien hospitalier, Laboratoire d'hématologie, CHU de Caen	Directeur de thèse
Mr le Docteur Benjamin GILLET	Praticien hospitalier, Laboratoire d'hématologie, CHU de Caen	Examineur
Mme le Docteur Marie BRIONNE-FRANÇOIS	Praticien hospitalier, Laboratoire d'hématologie, CHU de Caen	Examineur
Mr le Docteur Mathieu BELLAL	CCA, assistant hospitalier, Médecine intensive et réanimation, CHU de Caen	Examineur

Thèse dirigée par le Professeur Yohann REPESSE

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur Aurélie MALZERT-FREON
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Amélie LOPEZ

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle – HDR	Chimie organique

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GIOVANNINI Johanna	Biophysique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
LOHARD Steven	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
N’DIAYE Monique - HDR	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume – HDR (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique, Assurance qualité
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

LECOUFLET Pierre	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

A Madame le Professeur Sophie Krieger, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Yohann Repesse, d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse, pour ton aide et tes conseils.

A Madame le Docteur Marie Brionne-François, de me faire l'honneur de juger ce travail, et pour ton aide dans la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Docteur Benjamin Gillet, de me faire l'honneur de juger ce travail, travailler avec toi a été un plaisir.

A Monsieur le Docteur Mathieu Bellal, de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Jérémy Perottet, malheureusement trop jeune pour être dans le jury, merci pour ton soutien, ta patience et tes nombreuses relectures, tié le sang.

A mes chefs qui m'ont permis de devenir un toc de biologiste : Véronique Salaun, Edouard Cornet, Pauline Kerneves, Carole Geara-Tesson, Alexandre Matte, Christophe Isnard, Elsa Maitre, Docteur Duduc, Janine Ferey, Manon Rivière et bien sûr Pascale Pousse.

Aux frères de lutte cortenais : Julie, Pierre et Pierre-Jean.

A mes frate de l'Americar : Enzo, Théo, Antoine, Jouvou, Jerem, Vince et Nans.

A la GCPM et au 5 place Paul Cezanne pour ces piyou, ces crousty et ces rattrapages : Rallon, Ronda, Loru, Val et le Fabinhu.

Au FC Merlot : Nico, Edwige, DD, Bastien, Mathildinho et Dubro.

A mes bebew de Cherbourg : Mathieu et Antoine.

A mes co-internes les sangs, pour ce DU, ces French et ces QG : Vincent, PA, Imane, Tibo, Baptiste, Romain, Lolo, Pol Deq, Pol et Pauline, Tiffany, Bouillon, Chloé, Babeth, Marwan et Zoz.

A ma famille.

A mamie sonia, pour ces années marseillaises que j'ai eu la chance de vivre auprès de toi.

A mes parents et ma sœur, pour tout ce que vous m'avez transmis et pour votre soutien infailible depuis toujours.

A Marie, de partager ma vie depuis nos débuts cortenais et de me permettre de grandir à tes cotés.

Evviva u fronte

Sommaire

1	Introduction	7
2	Physiologie de l'hémostase.....	8
2.1	Hémostase primaire	8
2.2	Coagulation	9
2.3	Fibrinoformation	9
2.4	Fibrinolyse	11
2.5	Régulations	13
3	La CIVD	14
3.1	Physiopathologie	14
3.1.1	CIVD avec hypofibrinolyse.....	16
3.1.2	CIVD avec hyperfibrinolyse	16
3.1.3	CIVD avec une activité fibrinolytique équilibrée	17
3.2	Un processus évolutif	17
4	La CIVD en fonction de l'étiologie	18
4.1	Sepsis.....	18
4.2	Grossesse	19
4.3	Traumatisme	21
4.4	Leucémie aiguë	21
4.5	Cancer solide	22
4.6	Défaillance hépatique	23
4.7	Autres pathologies.....	23
5	Diagnostic	25
5.1	Clinique	25
5.2	Paraclinique.....	28
5.2.1	Numération plaquettaire	28
5.2.2	Test de coagulation globaux.....	28
5.2.3	Test explorant la fibrinoformation et la fibrinolyse.....	29
5.3	Scores diagnostiques	34
6	Prise en charge de la CIVD.....	40
6.1	Traitements symptomatiques	40
6.2	Traitements étiologiques	42
7	Objectif de l'étude	43
8	Matériels et méthodes :.....	44

8.1	Type d'étude.....	44
8.2	Critères d'inclusion et exclusion	44
8.3	Recueil des données	44
8.4	Méthode	44
8.5	Analyses statistiques	47
9	Résultats	48
9.1	Caractéristiques des patients en fonction des seuils de FM.....	48
9.2	Caractéristiques des patients supplémentaires	51
9.3	Mortalité.....	55
9.4	CIVD en fonction de l'étiologie	60
9.5	CIVD en fonction du service	64
10	Discussion.....	67
11	Conclusion	70
	VU, LE PRESIDENT DU JURY	84

Liste des abréviations

ACR: Arrêt Cardio-Respiratoire

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ATRA : Acide Tout Trans rétinoïque

BCSH: British Committee for Standards in Hematology

CP : Cancer Procoagulant

CS : Complexe Soluble

DD : D-dimère

FM : Monomère de Fibrine

FT : Facteur Tissulaire

FpA : Fibrinopeptide A

FpB : Fibrinopeptide B

Gp : Glycoprotéines

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes and low Platelets

HRP : Hématome Rétro Placentaire

IDM : Infarctus Du Myocarde

INR : International Normalized Ratio

ISI : Index de Sensibilité Internationale

ISTH : International Society for Thrombosis and Haemostasis

JAAM : Japanese Association for Acute Medicine

JMHW : Japanese Ministry of Health and Welfare

JSTH : Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis

LAL : Leucémie Aigüe lymphoïde

LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde

LAP : Leucémie Aigüe Promyélocytaire

MAT : Microangiopathie Thrombotique

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor de type 1

PAI-2 : Plasminogen Activator Inhibitor de type 2

PAP : complexe Plasmine- α 2 Anti-Plasmine

PDF : Produits de Dégradation du Fibrinogène et de la Fibrine

PFC : Plasma Frais Congelé

PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
rhTM : Thrombomoduline Recombinée
SALH : Syndrome d'Activation Lympho-Histiocytaire
SF : Fibrine Soluble
SHU : syndrome hémolytique urémique
SIC : Coagulopathie Induite par Sepsis
SISET: Italian Society for Thrombosis and Hemostasis
SJTH : Société Japonaise de Thrombose et d'Hémostase
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
SSC : Scientific and Standardization Committee
TAT : Complexe Thrombine-Antithrombine
TIC : Coagulopathie Induite par le Traumatisme
TIH : Thrombopénie Induite par Héparine
t-PA : tissue Plasminogen Activator
TAFI : Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par la Thrombine
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor
TM : Thrombomoduline
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
u-PA: urokinase like Plasminogen Activator
VLDL : Lipoprotéine de Très Faible Densité
vWF : Facteur Willebrand

Liste des Figures

Figure 1 : Polymérisation de la fibrine	10
Figure 2: Fibrinoformation et fibrinolyse de la fibrine	12
Figure 3 : Physiopathologie de la CIVD	15
Figure 4 : Différents types de CIVD en fonction de la fibrinolyse.....	15
Figure 5 : Evolution du phénotype de la CIVD en fonction du temps.....	17
Figure 6 : Activation pathogène de la coagulation lors de l'inflammation.....	18
Figure 7 : Distribution des plaquettes au cours de la grossesse.....	20
Figure 8 : Répartition des taux de FM selon la cirrhose	23
Figure 9 : Principales manifestations cliniques observées au cours de la CIVD.....	27
Figure 10 : Marqueurs de dégradation de la fibrine	30
Figure 11 : Cinétique des marqueurs relatifs à la fibrine lors d'un choc septique	31
Figure 12 : Temps d'apparition des marqueurs liés à la fibrine, après un évènement thrombotique.....	32
Figure 13: Comparaison prospective des scores JMW, ISTH et JAAM	36
Figure 14 : Algorithme diagnostique de la CIVD associée au sepsis.....	37
Figure 15 : Algorithme décisionnel pour les critères diagnostics du score ISTH.....	38
Figure 16 : Prise en charge de la CIVD	41
Figure 17 : Patients supplémentaires en fonction de l'étiologie probable de la CIVD	51
Figure 18 : Patients supplémentaires en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD	52
Figure 19 : Signes cliniques et défaillances d'organes chez les patients supplémentaires en fonction de l'étiologie de la CIVD.....	53
Figure 20 : Signes cliniques et défaillances d'organes chez les patients supplémentaires en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD.....	54
Figure 21 : Mortalité en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD	56
Figure 22 : Mortalité en fonction de l'étiologie des CIVD	57
Figure 23 : Etiologies des patients avec un score ISTH ≥ 5	60
Figure 24 : Répartition des taux de FM en fonction de l'étiologie de la CIVD	61
Figure 25 : Services d'hospitalisations des patients avec un score ISTH ≥ 5	64
Figure 26 : Répartition des taux de FM en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD.....	65

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Fréquence des CIVD dans les leucémies chez les adultes	21
Tableau 2 : Fréquence des CIVD dans les leucémies chez les enfants	22
Tableau 3 : Situations cliniques associées à des CIVD	26
Tableau 4 : Comparaison des scores JMHW, JAAM et ISTH.....	35
Tableau 5 : Score ISTH avec les seuils utilisés au CHU de Caen.....	39
Tableau 6 : Dossiers et patients avec un score ISTH ≥ 5 en fonction des seuils de FM	48
Tableau 7 : Caractéristiques des patients en fonction des seuils de FM	49
Tableau 8 : Comparaison des seuils de FM	50
Tableau 9 : Mortalité en fonction du score ISTH avec le seuil du CHU	55
Tableau 10 : Mortalité en fonction du score ISTH avec le seuil à 10 μ g/ml	55
Tableau 11 : Mortalité en fonction des taux de FM avec le seuil du CHU	58
Tableau 12 : Mortalité en fonction de taux de FM $<$ ou $\geq 50 \mu$ g/ml.....	58
Tableau 13 : Mortalité en fonction de taux de FM $<$ ou $\geq 150 \mu$ g/ml.....	58
Tableau 14 : Mortalité en fonction des signes cliniques avec le seuil du CHU	59
Tableau 15 : Mortalité en fonction des défaillances multiviscérales avec le seuil du CHU.....	59
Tableau 16 : Répartition des taux FM en fonction de l'étiologie de la CIVD	63
Tableau 17 : Répartition des taux FM en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD	66

1 Introduction

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis, clinico-biologique, secondaire à une pathologie sous-jacente. Elle est associée à de nombreuses manifestations cliniques qui peuvent engager le pronostic vital. Cette complication grave, qui résulte d'une activation excessive et anormale de la coagulation, entraîne une génération de thrombine incontrôlée et non localisée. La mortalité rapportée varie selon les études, mais reste très importante : 31%, 54.7%, 68% (1–3).

Son diagnostic, sa physiopathologie et sa prise en charge étant complexes, ce syndrome reste une source de confusion et de controverses depuis sa découverte.

En l'absence de « gold-standard » diagnostic ou de signe pathognomonique, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments. Le risque est stratifié en fonction de scores, basés sur des critères cliniques et biologiques utilisés en routine. En France, le plus utilisé est le score ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) établi en 2001, qui repose sur des tests de coagulation dans un contexte clinique à risque (4).

2 Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est un processus dynamique, qui garantit le fonctionnement du système vasculaire et permet de prévenir les saignements excessifs et l'apparition de thromboses (5). L'hémostase est décomposée schématiquement en 3 étapes essentielles qui, *in vivo* se déroulent simultanément (6).

Elles font intervenir un grand nombre d'acteurs et d'inhibiteurs :

- L'hémostase primaire comprend la vasoconstriction, l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire. Elle aboutit à la formation d'un thrombus plaquettaire initial instable, aussi appelé thrombus blanc.
- La coagulation permet l'activation du fibrinogène en fibrine après une succession d'actions enzymatiques et sa formation en réseau fibrinoplaquettaire, d'abord soluble puis insoluble après l'action du facteur XIII.
- Enfin, la fibrinolyse permet la dégradation du réseau de fibrine et donc la dissolution du thrombus, entraînant la revascularisation du vaisseau lésé.

2.1 Hémostase primaire

L'hémostase primaire débute par une étape de vasoconstriction provoquée par une brèche vasculaire. Le facteur Willebrand (vWF), relargué par les cellules endothéliales, va se lier au collagène du sous endothélium vasculaire (7).

La liaison du domaine A1 du vWF au complexe glycoprotéique plaquettaire GPIb-IX-V entraîne le recrutement des plaquettes sur les sites de lésions vasculaires et va permettre l'adhésion plaquettaire (8). Cette adhésion au collagène sera stabilisée par différentes glycoprotéines (Gp) plaquettaires (GpIa-IIa et GpVI) et intégrines, et va conduire à l'activation des plaquettes (7,9).

L'activation plaquettaire entraîne un changement conformationnel de la Gp IIb-IIIa à leur surface, permettant l'établissement de ponts de fibrine entre 2 GpIIb-IIIa de 2 plaquettes différentes et la sécrétion de substances pro-agrégantes et vasoconstrictrices (ADP, sérotonine, thromboxane A2) par les granules plaquettaires (7,10,11). La libération du contenu des granules plaquettaires va permettre l'amplification de l'activation plaquettaire.

2.2 Coagulation

La coagulation est déclenchée par l'exposition d'une glycoprotéine membranaire, le facteur tissulaire (FT), qui n'a pas de contact direct avec le sang à l'état physiologique (6). Le FT est exprimé de manière constitutive par de nombreuses cellules (cellules mésenchymateuses, fibroblastes, myocytes), ainsi qu'après l'activation par certaines cellules présentes dans le sang (monocytes) lors d'une inflammation, ou par les cellules du sous endothélium lors de l'endommagement des cellules endothéliales.

Lors d'une brèche vasculaire, la liaison du FT au FVII circulant (FVII et FVIIa) permet la formation d'un complexe FVIIa/FT, qui est le principal initiateur de la coagulation (12). Ce complexe FVIIa/FT active le FX, qui forme le complexe prothrombinase avec le FV, et aboutit à la formation des premières molécules de thrombine (FIIa) (6).

Les plaquettes soutiennent l'activation de la prothrombine (13). Elles libèrent du FV à partir de leurs granules alpha, et fournissent une surface d'assemblage pour les facteurs de la coagulation, en exprimant la phosphatidylsérine sur leur membrane externe (13).

La thrombine amplifie sa propre génération par l'activation des plaquettes et des facteurs de la coagulation (FV, FVIII et FXI) (14). Le complexe ténase, formé par le FVIIIa et le FIXa active également le FX. Cette boucle d'amplification permet de générer des quantités plus importantes de thrombine.

2.3 Fibrinoformation

La thrombine est déterminante dans la formation du caillot de fibrine. Elle agit sur le fibrinogène soluble présent dans le plasma, qui est formé de 3 paires de chaînes polypeptidiques : $A\alpha$, $B\beta$ et γ (15).

Le fibrinogène est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation, avec un rôle important dans l'hémostase et la cicatrisation (16). Il permet l'agrégation plaquettaire entre les domaines GpIIb-IIIa plaquettaires entraînant la formation du caillot de fibrine grâce à la thrombine. La thrombine clive le fibrinopeptide A (FpA), puis le fibrinopeptide B (FpB) présents sur les chaînes $A\alpha$, et permet la formation de monomère de fibrine (FM) (17).

L'association de plusieurs FM grâce à des liaisons non covalentes permet la formation d'oligomères de fibrine, puis de protofibrilles. A force d'épaississement et d'élongation, cette association de FM aboutit à un réseau dense de fibrine (Figure 1) (18).

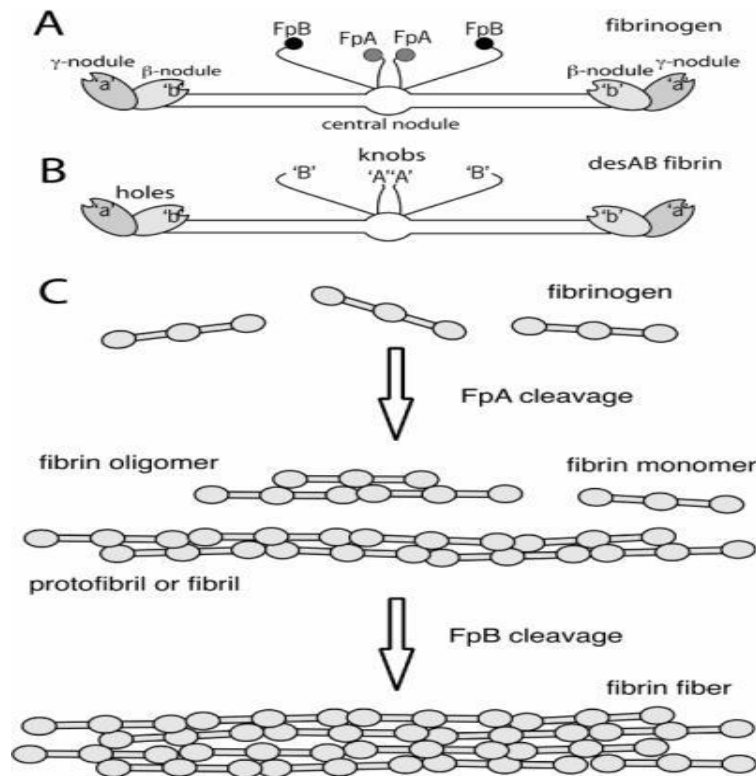


Figure 1 : Polymérisation de la fibrine (18)

FpA : fibrinopeptide A, FpB : fibrinopeptide B

Le FXIII, activé par le FIIa en présence de fibrine et de Ca^{2+} , stabilise ce réseau, en créant des liaisons covalentes entre FM (19). Le FXIII permet d'obtenir un caillot de fibrine insoluble oblitérant la brèche vasculaire, et d'éviter sa lyse prématurée (18).

La polymérisation des FM avec le fibrinogène ou les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine peut entraîner la formation de complexes solubles.

Physiologiquement les FM formés sont minoritaires, par rapport au fibrinogène, et sont dilués dans le sang. Les FM n'entraînent donc pas de formation de caillot.

2.4 Fibrinolyse

La fibrinolyse permet la dégradation et l'élimination du caillot de fibrine, pour éviter la formation de thrombose. Elle est initiée par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) au contact du caillot de fibrine (20,21).

Le t-PA permet l'activation du plasminogène, pro-enzyme qui circule sous forme inactive d'origine hépatique, en plasmine. La plasmine va cliver la fibrine, le fibrinogène et permettre la protéolyse des facteurs de la coagulation (FV, FVIII, FIX, FXI). La plasmine permet aussi d'activer des métalloprotéinases, des collagénases et des gélatinases qui permettront la dégradation de la matrice extra-cellulaire.

Le plasminogène a une forte affinité avec la fibrine. La plasmine est donc formée au contact de ce réseau de fibrine, et va le détruire préférentiellement.

L'action de la plasmine va libérer des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF), dont la taille et la structure hétérogènes dépendent du site de protéolyse (20). Les PDF sont différents en fonction de l'action du FXIIIa.

La plasmine ne détruit pas les liaisons covalentes situés entre 2 FM. Donc si le caillot de fibrine a été stabilisé par le FXIII, la plasmine va produire un fragment constitué de 2 domaines D de FM, qu'on appelle D-dimères (DD) (Figure 2).

La présence de PDF est donc le témoin de la destruction des FM et du fibrinogène, alors que les DD sont les témoins de la destruction du caillot de fibrine insoluble.

La synthèse du t-PA a lieu au niveau du caillot, par les cellules endothéliales, directement sous forme active. Le t-PA est libérée sous l'action de stimuli physiologiques (exercice, stress...) ou pathologiques (stase veineuse). Son activité est faible dans la circulation car cette protéase est complexée avec le PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor).

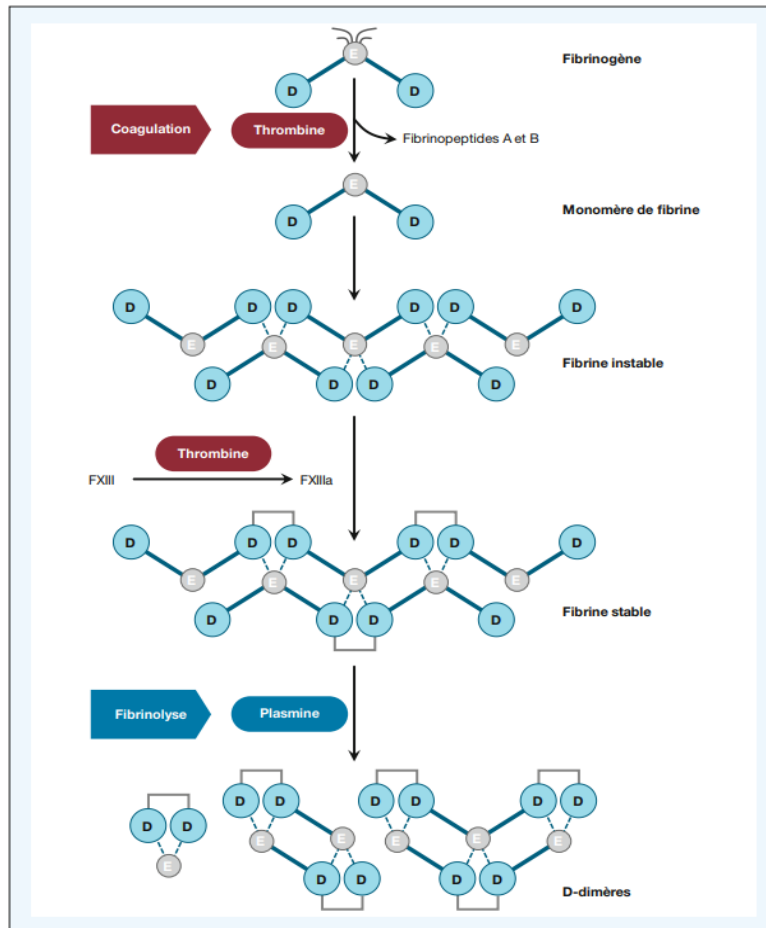


Figure 2: Fibrinoformation et fibrinolyse de la fibrine (22)

Il existe d'autres voies d'activation du plasminogène : l'urokinase (u-PA) qui est notamment synthétisé par les cellules rénales et par l'épithélium sous forme inactive (pro-urokinase) (23). L'u-PA ne se fixe pas directement à la fibrine, mais agit en synergie avec le t-PA.

2.5 Régulations

Tous ces systèmes doivent être finement régulés, pour éviter un emballement de la coagulation et de la fibrinolyse. La génération de thrombine est contrôlée via les trois inhibiteurs physiologiques de la coagulation :

- L'antithrombine (AT) inhibe le FIIa et le FXa, et est un inhibiteur partiel du FIXa et du FXIa (24). Il forme le complexe inhibiteur thrombine-antithrombine (TAT).
- La protéine C (PC) et son cofacteur la protéine S, permettent l'inhibition des FVa (par clivage) et FVIII et donc retardent la formation de thrombine (25). Elle a aussi des effets pro-fibrinolytiques, via l'inhibition du PAI-1 (26).
- Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) bloque la voie d'initiation de la coagulation, et inhibe le complexe FVIIa-FT-FXa, en constituant un complexe avec le FXa (27).

La régulation de la fibrinolyse permet d'éviter la lyse prématurée du caillot de fibrine, ou l'absence totale de lyse. Elle est médiée par :

- Le PAI-1 est un inhibiteur du t-PA et de l'u-PA (28). Il est produit par de nombreuses cellules au cours de l'inflammation.
- Le PAI-2 a une action prédominante sur l'urokinase. Il est surtout produit par les monocytes au cours de la grossesse, ou de certaines hémopathies malignes (leucémie aiguë à composante monocytaire) (29).
- L' α 2 anti-plasmine évite une lyse prématurée de la plasmine, par les activateurs du plasminogène, en s'y liant de façon covalente. Il forme le complexe plasmine- α 2 anti-plasmine (PAP), qui est un témoin de la génération de plasmine (30).
- L' α 2 anti-macroglobuline inactive la plasmine, la thrombine, le FXa, le t-PA et l'u-PA (31). Sa synthèse est augmentée par les cytokines pro-inflammatoires.
- La thrombomoduline (TM) est un récepteur de la thrombine qui inhibe son activité pro-coagulante. La fixation de la thrombine entraîne l'activation de la protéine C, qui va inhiber l'activation des monocytes/macrophages, la production des cytokines, ainsi que les FVa et FVIIIa (32).
- Le TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) inhibe l'activation du plasminogène, en présence de thrombomoduline (33).

3 La CIVD

3.1 Physiopathologie

Une distinction a été établie par la société française de réanimation de langue française (SRLF) entre les CIVD biologiques sans manifestation clinique, et les CIVD cliniques avec des manifestations hémorragiques ou ischémiques, qui peuvent s'associer ou se succéder (34).

La CIVD traduit un déséquilibre des systèmes détaillés ci-dessus : la coagulation devient excessive et incontrôlée (Figure 3) (35).

L'emballlement de la coagulation est lié à un excès de FT, qui entraîne la génération trop importante de thrombine. De nombreuses étiologies peuvent être à l'origine de cet excès. Il peut être libéré en abondance en cas de traumatisme, à partir de lésions de tissus riches en FT (placenta, poumons, prostate), via l'activation et l'apoptose des cellules au contact du sang (monocyte, cellule endothéliale et plaquette), en cas de lyse cellulaire importante (cancéreuse) ou d'une réaction transfusionnelle (36–39).

La progression de la CIVD entraîne une consommation des plaquettes, des facteurs de la coagulation et des inhibiteurs de la coagulation. Les plaquettes relarguent des microparticules, qui ont un rôle important dans la CIVD, et qui pourraient constituer des marqueurs biologiques intéressants (40).

Ces vésicules membranaires sont produites lors de l'apoptose ou de l'activation de cellules sanguines, principalement par les plaquettes, mais aussi par les cellules endothéliales, les leucocytes et les érythrocytes (41). L'activité procoagulante des microparticules est liée à la présence sur leur membrane de FT et de phosphatidylsérine. Elles peuvent aussi entraîner la transformation du plasminogène en plasmine, via l'u-PA (42).

Les anticoagulants naturels (PC, AT et TFPI) sont consommés, et ne peuvent limiter l'amplification de la thrombine. Le taux de TFPI peut être normal ou augmenté, car il est libéré par les cellules endothéliales (43). Néanmoins, cette augmentation n'est pas suffisante pour inhiber la grande quantité de FT (44).

Dans ce contexte d'activation anormale de la coagulation, l'augmentation de la concentration de FM dans le sang entraîne leur polymérisation dans la circulation, ainsi

que l'apparition de thromboses microvasculaires et macrovasculaires, d'ischémies périphériques et de lésions d'organes (rein, poumon, foie...).

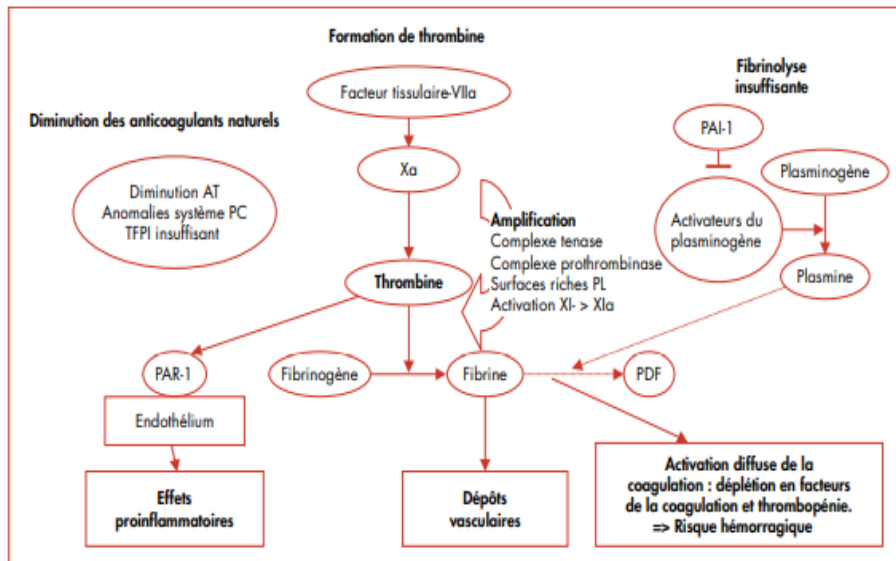


Figure 3 : Physiopathologie de la CIVD (35)

La compréhension de la physiopathologie a progressé ces dernières années. Asakua *et al.* ont décrit 3 modèles de CIVD en fonction de la fibrinolyse, qui pourraient expliquer les différences de manifestations cliniques (Figure 4) (45).

Classification	Coagulation (TAT)	Fibrinolysis (PIC)	Symptoms	DD	PAI	Typical diseases
DIC with suppressed fibrinolysis	←→	←→	Organ symptoms	Slightly elevated	Marked Increase	Sepsis
↑				↕	↕	
DIC with balanced fibrinolysis	←→	←→				Cancer
↓						
DIC with enhanced fibrinolysis	←→	←→	Bleeding symptoms	Elevated	Slight Increase	Aortic aneurysm Abruptio placentae APL, hemangioma Prostate cancer

Trauma

Figure 4 : Différents types de CIVD en fonction de la fibrinolyse (45)

TAT : complexe thrombine antithrombine, DIC : CIVD, PIC : complexe plasmine anti α_2 antiplasmine, DD : D-dimère, PAI : plasminogen activator inhibitor

Le TAT est un marqueur de la coagulation augmenté dans tous les phénotypes de CIVD. En revanche, l'amplitude de la réponse du système fibrinolytique va dépendre de l'étiologie de la CIVD et de la libération des activateurs du plasminogène.

3.1.1 CIVD avec hypofibrinolyse

Ce phénotype de CIVD est observé dans les sepsis, où le PAI-1 est surexprimé. Un déséquilibre se crée en faveur de la coagulation, avec une faible formation de plasmine.

Le complexe PAP, marqueur de la fibrinolyse, est peu augmenté (45). L' α 2 anti-plasmine est normalement diminuée dans la CIVD. Dans le cas d'un sepsis, son taux peut augmenter à cause de l'inflammation, augmentant l'inhibition de la plasmine.

La dissolution des microthrombi devient donc difficile, entraînant des thromboses au niveau de la microcirculation et les symptômes d'organes subséquents (46). Une inhibition importante de la fibrinolyse par la PAI est liée à une mortalité élevée dans le sepsis. La faible augmentation des PDF et des DD, qui reflètent la faible lyse des microthrombi, peut provoquer un retard dans le diagnostic de la CIVD.

3.1.2 CIVD avec hyperfibrinolyse

Ce phénotype de CIVD est courant dans certains cancers (prostate), les leucémies aiguës promyélocyaires (LAP) ou les anévrysmes de l'aorte abdominale.

Le t-PA est augmenté, alors que le PAI-1 est ici peu élevé (49,50). La plasmine formée en excès entraîne la protéolyse de la fibrine, des facteurs de la coagulation et de certaines hormones peptidiques. Elle provoque une importante libération de PDF et des DD, qui inhibent également la polymérisation de la fibrine et l'action de l'antithrombine, entraînant de ce fait un risque hémorragique accru.

Le fibrinogène et l' α 2 anti-plasmine sont ici diminués (45).

3.1.3 CIVD avec une activité fibrinolytique équilibrée

La coagulation est ici contrebalancée par la fibrinolyse. Les symptômes cliniques sont plus rares. On les retrouve dans les étiologies cancéreuses (tumeurs vasculaires malignes).

3.2 Un processus évolutif

Le phénotype de la CIVD peut évoluer de façon dynamique, pouvant passer d'un phénotype thrombotique à un phénotype hémorragique.

L'activation de la coagulation, l'hypofibrinolyse, les lésions endothéliales, la diminution de l'activité anticoagulante et l'augmentation de l'activité plaquettaire sont les facteurs qui favorisent l'apparition de thromboses. En revanche, la consommation des facteurs de la coagulation, une hyperfibrinolyse et l'altération de la fonction plaquettaire favorisent l'apparition de saignements (Figure 5).

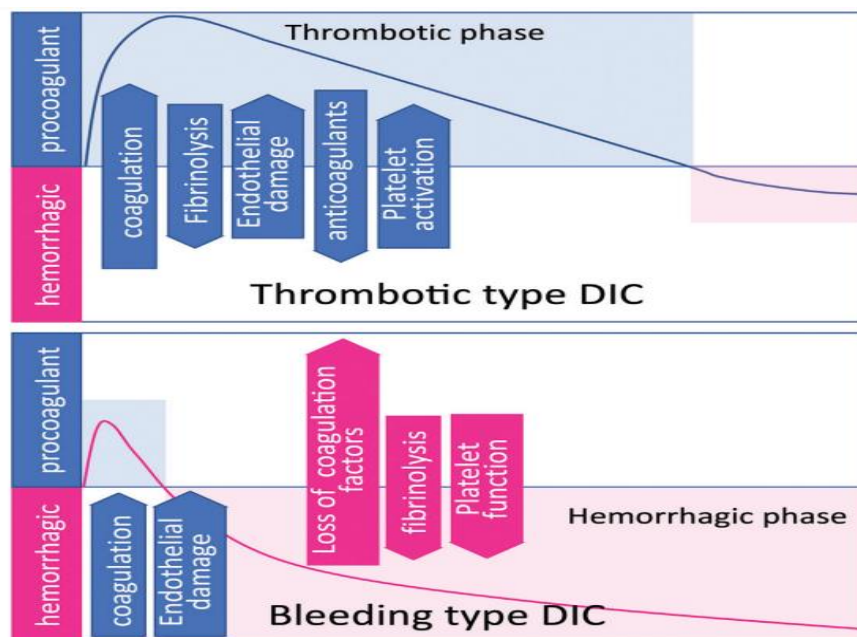


Figure 5 : Evolution du phénotype de la CIVD en fonction du temps (51)

Les différences physiopathologiques se révèlent donc utiles pour établir un diagnostic précis de la CIVD. Il est donc plus adapté d'utiliser des termes spécifiques pour chaque phénotype de CIVD tels que coagulopathie induite par le traumatisme ou par le sepsis.

4 La CIVD en fonction de l'étiologie

Les CIVD aiguës mettent en jeu le pronostic vital, avec une clinique qui évolue rapidement. Elles sont classiquement associées avec des traumatismes, sepsis ou des complications obstétricales. A l'inverse, l'activation de la coagulation est progressive dans les CIVD chroniques, et sont retrouvés dans les cancers solides.

4.1 Sepsis

La plupart des études expérimentales sur la CIVD ont été réalisées à partir de modèles de sepsis. Ces travaux ont permis de décrire les interactions complexes entre la coagulation et l'inflammation. On retrouve 30 à 50% de CIVD dans les sepsis (52,53).

La coagulation est fortement impactée par les cytokines pro-inflammatoires, qui entraînent l'inhibition de la synthèse des inhibiteurs de la coagulation, l'inhibition de la thrombomoduline mais aussi l'expression de facteurs pro-coagulants et anti-fibrinolytiques (54). La thrombine entraîne le recrutement local de cellules pro-inflammatoires, et induit la libération par les monocytes de TNF, IL1 et IL6, et par l'endothélium de TM soluble, de sélectine et d'endothéline (Figure 6).

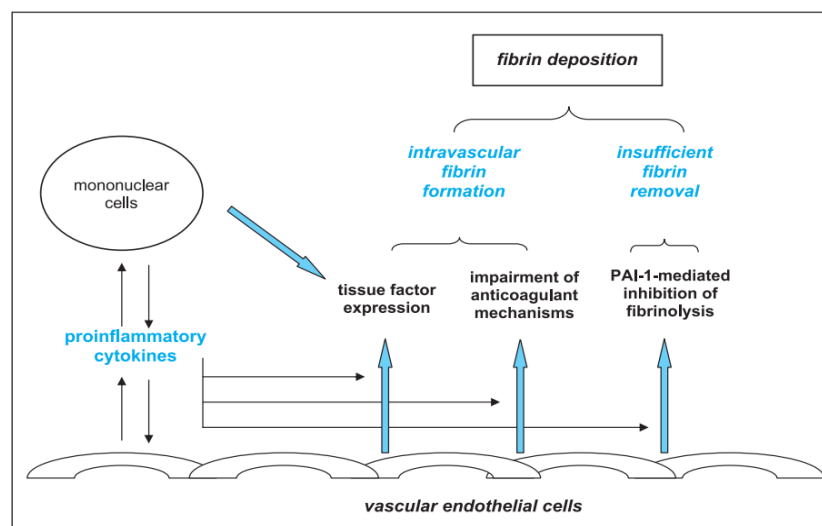


Figure 6 : Activation pathogène de la coagulation lors de l'inflammation (55)

Dans le choc septique, la fibrinolyse précède la coagulation. Le TNF alpha et les cytokines pro-inflammatoires, entraînent une augmentation du t-PA et des complexes PAP. Cette activation de la fibrinolyse entraîne l'augmentation du PAI-1, et donc une forte action anti-fibrinolytique.

La défaillance des systèmes inhibiteurs de la coagulation (PC, TM) entretient des concentrations élevées de PAI-1 de mauvais pronostic (47). Un déséquilibre se crée donc en faveur de la coagulation hypofibrinolytique.

Les Neutrophil Extracellular Traps (NETs) jouent un rôle dans la coagulation (56). Ils forment un réseau de polynucléaires neutrophiles activés, d'histones et d'ADN. La « nétose » active la coagulation, via le FT et le FXIII, et l'agrégation plaquettaire, tout en inhibant les inhibiteurs de la coagulation. Une production excessive des NETs pourrait participer au déclenchement de la CIVD dans le sepsis, car ils sont responsables de l'interaction entre les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes, qui entraîne la formation d'immunothrombose à l'origine de la génération de thrombine et de la formation de microthrombi (57).

Une étude de Dhainaut *et al.* a montré qu'une modification des marqueurs de la coagulation (AT, D-Dimère, taux de prothrombine) dès le 1^{er} jour d'un sepsis sévère est corrélée avec les défaillances d'organes et la mortalité à 28 jours (58).

Une combinaison d'un score de coagulopathie avec le score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), un des scores de gravités les plus utilisés en soins intensifs, permettrait d'identifier les patients qui risquent d'évoluer vers une défaillance multiviscérale (31,32).

4.2 Grossesse

La CIVD a une prévalence importante pendant la période où la femme est en âge de procréer (60). Cependant, la prévalence de la CIVD obstétricale reste faible dans les pays développés (0.125% aux Etats-Unis, 0.032% en Nouvelle Ecosse), mais est associée à une mortalité maternelle élevée (6.25% à 25%) (61,62).

La grossesse s'accompagne d'un grand nombre de modifications physiologiques de l'hémostase. Les mécanismes physiologiques sous-jacents ne sont pas tous élucidés. Ils sont dus à un état inflammatoire maternel pendant la gestation, et à l'augmentation des concentrations d'œstrogènes à l'approche du travail. La grossesse est associée à un état pro-thrombotique et une hypercoagulabilité, dans le but de limiter les pertes sanguines lors de l'accouchement. Mais cette hypercoagulabilité prédispose au développement de la CIVD.

Les plaquettes diminuent avec l'avancement de la grossesse (Figure 7). Les thrombopénies sont retrouvés chez 11.6% des femmes enceintes (63).

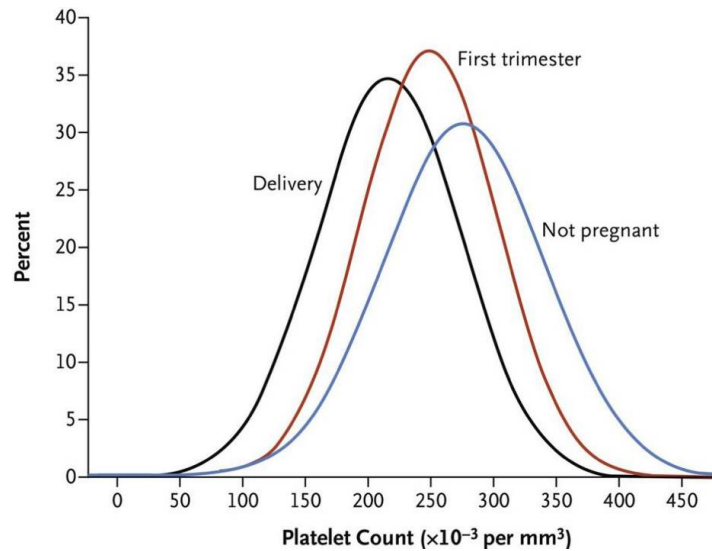


Figure 7 : Distribution des plaquettes au cours de la grossesse (64)

Les facteurs de la coagulation (FI, FVII, FVIII, FIX) et le facteur de Willebrand sont augmentés, tandis que le taux de protéine S est diminué (65,66).

Le PAI-2 permet l'inhibition de la fibrinolyse au cours de la grossesse. Il est principalement produit par le placenta, son taux augmente au 3^e trimestre, et disparaît après la délivrance. Les D-Dimères augmentent pendant la grossesse notamment à partir de la 20^e semaine (67). Les taux de FM varient peu, même s'ils peuvent être légèrement augmentés en fin de grossesse (49,50).

La CIVD est une complication classique des pathologies obstétricales : hématome rétro placentaire, choc hémorragique, décollement du placenta, prééclampsie, rétention de fœtus mort *in utero*, sepsis, prééclampsie, embolie amniotique... (71). Les cellules de l'endomètre, le liquide amniotique et le placenta étant riches en FT, leur passage dans la circulation maternelle peut provoquer un emballement de la coagulation et l'activation de la fibrinolyse (72,73). Les signes cliniques sont donc souvent hémorragiques (74).

Dans les CIVD obstétricales, les taux des inhibiteurs de la coagulation (AT et PC), sont diminués, et un taux de fibrinogène ≤ 1.5 g/L est associé à un score de CIVD élevé (75,76).

4.3 Traumatisme

Un débat a existé à propos de la coagulopathie induite par le traumatisme (TIC), pour savoir si le phénotype de la CIVD était hémorragique ou thrombotique (77).

Les lésions tissulaires et les traumatismes entraînent le relargage du FT dans la circulation. L'expression du PAI-1 par les plaquettes et l'endothélium inhibe la fibrinolyse dans les 24 à 48h qui suivent le traumatisme (78). Associée à la défaillance des systèmes inhibiteurs de la coagulation en cas de TIC sévère et aux faibles concentrations de t-PA, la fibrinolyse devient insuffisante et non proportionnée à l'activation continue de la coagulation.

Le phénotype initial peut donc évoluer d'une CIVD avec hyperfibrinolyse en phase initiale, à une CIVD avec hypofibrinolyse avec une possible formation de microthrombi et une défaillance multiviscérale.

Chez les patients polytraumatisés, les CIVD sont associées aux syndromes de réponses inflammatoires systémiques (SRIS), aux syndromes de détresses respiratoire aigüe et aux défaillances multiviscérales (79–81).

Un taux de fibrinogène bas est associé à une mortalité plus élevée chez les patients ayant subi un traumatisme majeur (82).

4.4 Leucémie aiguë

La prévalence des CIVD est variable chez les patients leucémiques, selon les études et les populations (Tableau 1 et Tableau 2).

Leucémie aiguë	Fréquence
Leucémie aiguë myéloïde (LAM)	32% (83)
Leucémie aiguë promyélocytaire (LAP)	85-90% (84,85)
Leucémie aiguë lymphoïde (LAL)	22% (86)

Tableau 1 : Fréquence des CIVD dans les leucémies chez les adultes

Leucémie aiguë	Fréquence
Leucémie aiguë myéloïde	13.8% (87)
Leucémie aiguë promyélocytaire (LAP)	100% (85)
Leucémie aiguë lymphoïde	3.1-5% (86,87)

Tableau 2 : Fréquence des CIVD dans les leucémies chez les enfants

Dans la LAP, les promyélocytes libèrent du FT, qui déclenche l'activation du FVII et de la coagulation (88). Ils produisent de la protéine CP (cancer procoagulant) qui active le FX. Ils produisent également de l'annexine II qui active le plasminogène en plasmine et diminue l'activité du TAFI, activant ainsi fortement la fibrinolyse. Malgré les progrès dans sa prise en charge, la mortalité liée aux complications hémorragiques reste élevée dans la LAP : 2.4 à 11.6% (89).

Les promyélocytes relarguent également du t-PA, PAI-1 et des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF alpha) qui favorisent l'apparition de thrombi (89).

Un score ISTH ≥ 5 au diagnostic de LAM permet de prédire la survenue de thromboses artérielles ou veineuses. Elles surviennent dans 66% des cas avant le début de la 2^e cure de chimiothérapie, qui peuvent elle-mêmes être responsables de CIVD (86). Les taux de DD sont les marqueurs les plus prédictifs de la thrombose (90).

Les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires sont également nombreuses dans les leucémies aiguës. Leur incidence varie selon le type de leucémie et les études : 2 à 12.8% dans les LAM, 2 à 12.9% dans les LAL, 6 à 42% dans les LAP (91).

4.5 Cancer solide

L'interaction entre les cellules tumorales et les cellules de l'immunité innée, ainsi que l'expression de protéines procoagulantes (FT dans le cancer du pancréas, CP dans les carcinomes bronchiques) sont des causes de CIVD dans les cancers solides (39).

Des microparticules tumorales permettent d'amplifier la génération de thrombine (92).

Ceci ajouté à de nombreuses situations à risque associées au cancer (cathéter implantables, chimiothérapie, compression tumorale...) entraîne une incidence élevée des thromboses (39).

4.6 Défaillance hépatique

Le diagnostic de CIVD est difficile en cas de défaillance hépatique, car certaines de leurs anomalies biologiques sont similaires (93). Une thrombopénie d'origine multifactorielle peut être observée, en lien avec une consommation, une séquestration splénique ou avec un défaut de synthèse.

Il y a un défaut de synthèse hépatique des facteurs et des inhibiteurs de la coagulation, ainsi qu'une augmentation du t-PA qui n'est plus éliminé. Les FM sont également augmentés dans les cirrhoses (74,75) (Figure 8).

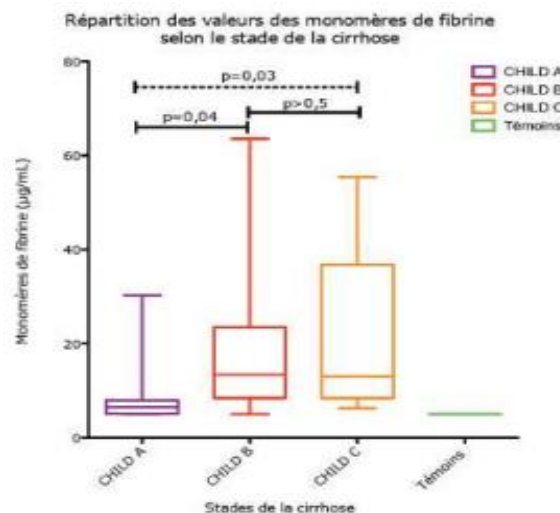


Figure 8 : Répartition des taux de FM selon la cirrhose (96)

Les tests globaux d'hémostases sont perturbés, car ils sont sensibles aux déficits en facteurs de la coagulation, mais ils ne prédisent pas le risque hémorragique.

Le rôle joué par les CIVD est encore mal connu dans les insuffisances hépatiques, qui semblent être un terrain prédisposant en cas de rupture de l'équilibre fragile entre facteurs pro- et anti-fibrinolytiques, souvent liée à un sepsis ou une hémorragie.

4.7 Autres pathologies

La CIVD est fréquemment retrouvée chez les grands brûlés (97,98). L'hyperthermie stimule la coagulation, la fibrinolyse ainsi que l'inflammation, avec une grande expression du FT et du vWF par les cellules endothéliales lysées. Une importante formation de NET a également été relevée (99).

Le syndrome de Kasabach-Merritt provoque une coagulopathie de consommation avec une thrombopénie, des taux élevés de DD, ainsi que des signes hémorragiques (100). Cependant, les plaquettes et les facteurs de coagulation sont consommés au niveau local et il n'y a pas de lésions endothéliales systémiques. Par conséquent, il n'est peut-être pas approprié de parler de CIVD à proprement parler.

Il existe un débat sur les troubles de la coagulation lié au COVID-19 et ses similitudes avec la CIVD. (101).

D'autres situations à risque, rares, ont été décrites : les malformations vasculaires, les morsures de serpent ou les piqûres d'abeilles (102–104).

5 Diagnostic

La CIVD est un processus dynamique et instable dont l'établissement de critères diagnostiques est difficile. Il n'existe pas à l'heure actuelle de Gold Standard qui permet d'affirmer ou d'éliminer une CIVD. Le diagnostic repose sur une répétition de tests biologiques.

5.1 Clinique

De nombreuses situations cliniques peuvent être associées à des CIVD (Tableau 3) (34). Les signes cliniques ne sont pas spécifiques et varient en fonction de l'étiologie sous-jacente et du caractère aiguë ou chronique de la CIVD.

Il est parfois difficile de déterminer si les symptômes cliniques sont dus à la pathologie sous-jacente, à la CIVD ou une comorbidité autre que la CIVD.

Le pronostic s'assombrit rapidement dès l'apparition des premiers symptômes, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce, pour la mise en place rapide d'une prise en charge adaptée (3). La CIVD est un signe précurseur d'un syndrome de défaillance multiviscérale, et constitue un marqueur prédictif de sévérité et de mortalité (105).

Situation clinique	Fréquence
Hémopathies malignes (LAM, LAL, SALH, lymphome)	+++++
Infection et sepsis (bactérienne, virale, parasitaire, fongique)	+++++
Tumeur solide (prostate, poumon, pancréas)	+++
Cause obstétricale (hématome rétroplacentaire, prééclampsie, HELLP syndrome, mort fœtale et rétention in utero)	+++
Hépatopathie	+++
Trouble régulation thermique (hypothermie et hyperthermie)	++
Cause toxique (chimiothérapie, amphétamine)	++
Pancréatite	++
Domage tissulaire (traumatisme, brûlure)	++
Néonatale et pédiatrique (déficit congénital en protéine C et S)	+
Pathologie vasculaire (anévrisme des gros vaisseaux)	+
Morsure serpent	+

Tableau 3 : Situations cliniques associées à des CIVD, adaptée de (34)

LAM : leucémie aiguë myéloïde, LAL : leucémie aiguë lymphoïde, SALH : syndrome d'activation lympho-histiocytaire, HELLP : hemolysis elevated liver enzymes

2 phases peuvent se succéder ou coexister, avec des manifestations cliniques hétérogènes (106,107) (Figure 9) :

- Une phase hémorragique caractérisée par des signes variés : choc hémorragique, signe cutanéomuqueux (ecchymose, épistaxis, gingivorragie..), hématurie, hémorragie (intra-cranienne, intra abdominales, per opératoire..), hémoptysie, saignement aux points d'injections ... (58)
- Une phase thrombotique essentiellement caractérisée par des signes cutanés purpuriques, un purpura fulminans (infections à méningocoques) (34,108).

Organe cible	Hémorragie	Thrombose
Peau	Pétéchie	Purpura fulminans
	Bulle hémorragique	Acral cyanosis
	Ecchymose	Gangrène
Tube digestif	Hématémèse	Ulcération focale
	Méléna	Entérite nécrosante
	Rectorragie	
Poumon	Hémoptysie	Infarctus pulmonaire
		Œdème lésionnel
Rein	Hématurie	Tubulopathie interstitielle
		Nécrose corticale
Système nerveux central		Ramollissement ischémique ou hémorragique
Appareil endocrinien		Syndrome de Waterhouse-Friderichsen
		Syndrome de Sheehan
Coeur		Infarctissement myocardique
		Endocardite thrombotique

Figure 9 : Principales manifestations cliniques observées au cours de la CIVD (109)

5.2 Paraclinique

5.2.1 Numération plaquettaire

La thrombopénie est un signe sensible mais peu spécifique de la CIVD (110). La numération plaquettaire peut être normale au début d'une CIVD. Une décroissance continue peut indiquer une génération active de thrombine. La cinétique est donc à prendre en compte, et la multiplication des dosages est nécessaire.

La thrombopénie est un facteur de risque de mortalité et de saignement (111,112). La prévalence des saignements et le nombre de transfusion sont plus importants chez les patients thrombopéniques (113).

5.2.2 Test de coagulation globaux

Les tests d'hémostase de routine sont effectués sur l'ATELLICA® Coag 360 (Siemens®), au laboratoire du CHU de Caen.

5.2.2.1 Temps de Quick (TQ)

Il est exprimé en seconde dans les pays anglosaxons, et comparé à un temps témoin pour son interprétation. En Europe, il est exprimé en % par rapport à un temps témoin sous la forme du TP (taux de prothrombine) ou sous forme d'INR (International Normalized Ratio).

Cet allongement correspond à la consommation des facteurs de la coagulation. La modification du TP est peu spécifique, car elle peut être liée à des traitements ou une altération de la fonction hépatique. Le TP peut être normal en raison de l'activation des facteurs de la coagulation, qui accélère le temps de coagulation et la formation de fibrine.

Un TP diminué est un marqueur prédictif de saignement et de mortalité à 28 jours (112,114).

5.2.2.2 Facteurs de la coagulation

La consommation des facteurs de la coagulation entraîne une diminution de leurs concentrations plasmatiques dans la CIVD, dans des proportions différentes selon les facteurs.

Le dosage du FV est fréquemment associé à la recherche d'une CIVD. Celui-ci est souvent plus abaissé que les autres facteurs au cours de la CIVD, car il est plus sensible à la plasmine (115).

Le FVIII est souvent augmenté au cours de la CIVD, en raison d'une libération massive de vWF par l'endothélium (116).

5.2.2.3 Fibrinogène

Le taux de fibrinogène est classiquement abaissé par consommation lors de la CIVD. Cependant, son taux peut parfois être « anormalement normal », en raison de son augmentation dans les syndromes inflammatoires. Ce marqueur est peu sensible pour dans les CIVD d'étiologies septiques (116).

Il peut au contraire être abaissé en cas de défaut de synthèse hépatique, où il est exclusivement produit.

Ce marqueur est plus intéressant chez les patients atteints d'hémopathies, de complications obstétricales, ou de cancer (117,118),

5.2.3 Test explorant la fibrinoformation et la fibrinolyse

La succession d'étapes lors de l'activation du processus de fibrinoformation, particulièrement celles de clivages enzymatiques, permet de cibler plusieurs marqueurs d'intérêt pour explorer l'activation de la coagulation et la formation de fibrine avant l'obtention du caillot de fibrine insoluble et la fibrinolyse.

Les plus utilisés en routine sont les FM, mais il est également possible, souvent dans le cadre de la recherche actuellement, de mesurer les CS (complexes solubles) ou le FpA. De la même manière, plusieurs paramètres peuvent être ciblés pour refléter la

fibrinolyse comme les PDF et les DD. Tous les tests ne sont pas disponibles partout. Les marqueurs de la fibrinogenèse et de la fibrinolyse sont détaillés dans la [Figure 10](#).

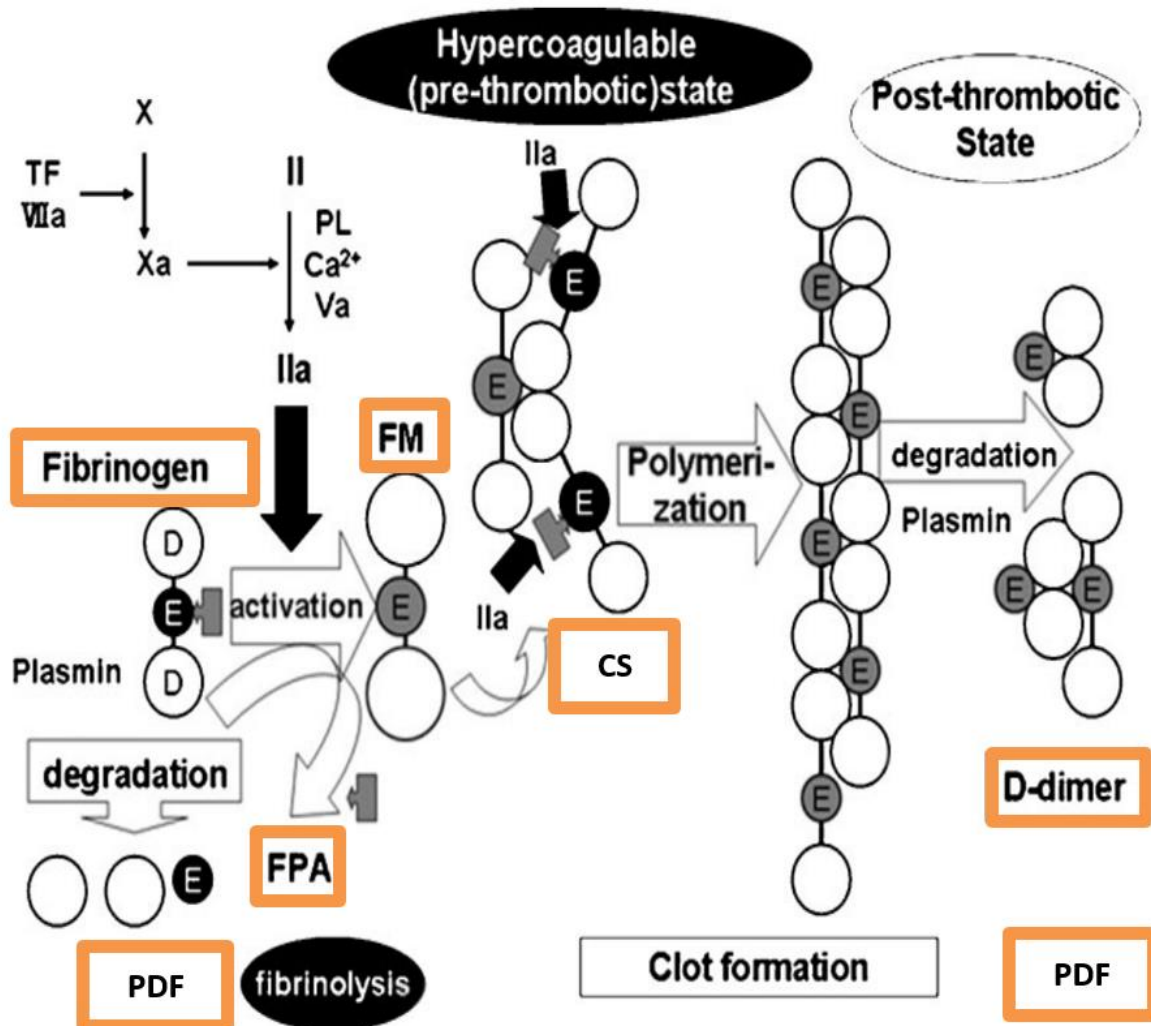


Figure 10 : Marqueurs de dégradation de la fibrine, adapté de (119)

CS : complexe soluble, FpA : fibrinopeptide A, FM : monomère de fibrine, PAI : inhibiteur du plasminogène, PAP : complexe plasmin- α 2antiplasmin, PDF: produit de dégradation de la fibrine et du fibrinogène, TAT : complexe thrombine-antithrombine, TF : facteur tissulaire.

5.2.3.1 Monomères de fibrine

Le terme de « FM » désigne les FM qui circulent seuls additionnés à ceux qui sont associés au fibrinogène ou ses dérivés, sous forme de complexe soluble.

Les FM sont spécifiques de l'activation de la coagulation et ont une demi-vie courte, contrairement aux DD et aux PDF qui peuvent persister longtemps après la formation du thrombus (96,120–122).

Dans les CIVD associées aux sepsis, les FM sont détectés précocement dans le plasma (Figure 11). Ils sont le reflet de la formation de fibrine intravasculaire (123). Dans un contexte post-opératoire, leur augmentation est liée à une mortalité et à des saignements accrus (124,125).

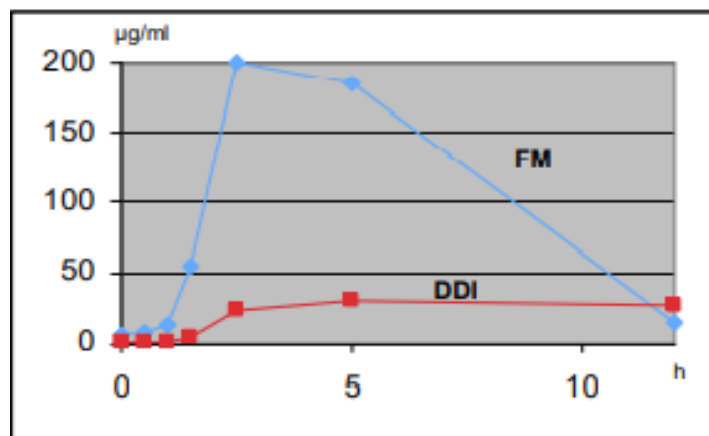


Figure 11 : Cinétique des marqueurs relatifs à la fibrine lors d'un choc septique (96)

DDI : D-dimère, FM : monomère de fibrine

Les FM sont aussi augmentés dans les maladies thrombo-emboliques veineuses. Ils reflètent la phase précoce de la thrombose veineuse, alors que les DD reflètent la fibrinolyse secondaire après la formation du caillot (119) (Figure 12).

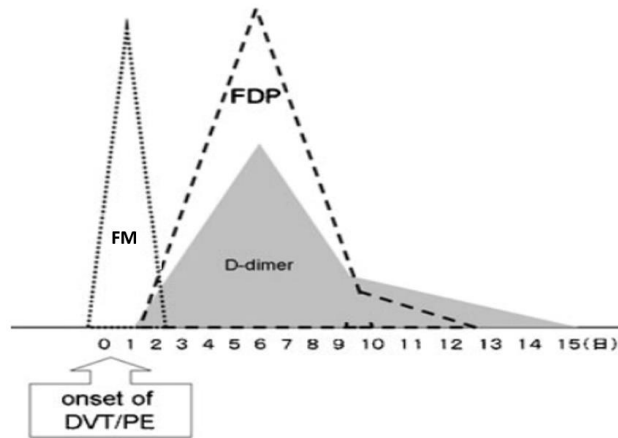


Figure 12 : Temps d'apparition des marqueurs liés à la fibrine, après un événement thrombotique d'après (96)

DVT : thrombose veineuse profonde, PE : embolie pulmonaire

Au CHU de Caen, les FM sont quantifiés avec le kit STA Liatest® FM de STAGO®, avec une méthode de détection immuno-turbidimétrique (126).

Les FM sont mis en contact avec des billes de latex, recouvertes d'anticorps monoclonaux spécifiques (F405). L'anticorps monoclonal permet de reconnaître les FM circulants seuls et ceux associés au PDF sous forme de complexe solubles (127). La réaction antigène-anticorps entraîne une agglutination des billes de latex, et donc une augmentation de la turbidité du milieu. La turbidité est ensuite mesurée par photométrie, et une gamme d'étalonnage permet de quantifier les concentrations de FM.

Le seuil de détection de la méthode est de 5 µg/ml. Au CHU de Caen, les valeurs de FM sont rendues entre ≤ 5 et ≥ 150 µg/ml (notice STA Liatest® FM REF 00543).

5.2.3.2 D-Dimères

Ils sont composés de 2 domaines D, reliés par une liaison covalente. Ils sont issus de la dégradation de la fibrine, et reflètent la fibrinolyse secondaire.

Les DD sont augmentés dans de nombreuses situations : naissance, grossesse, âge avancé, inflammatoires, chirurgicales, traumatismes.

Ils sont indiqués dans le diagnostic des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, avec une bonne valeur prédictive négative (VPN) (128,129).

5.2.3.3 Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène

Les PDF sont issus de la dégradation de la fibrine et du fibrinogène, par la plasmine. Ils sont présents en excès en cas d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse. Ils sont métabolisés par le foie, et excrétés par le rein. Leurs taux peuvent donc être modifiés en cas de défaillance hépatique ou d'insuffisance rénale.

Ils sont aussi augmentés dans de nombreuses situations : traumatisme, chirurgie, inflammation, maladie thrombo-embolique ... (130).

Le dosage des PDF ne fait pas la distinction entre les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène. Leur spécificité est donc faible.

5.2.3.4 Complexes solubles

Les complexes solubles sont un ensemble de molécules qui contiennent au minimum un monomère de fibrine, associé à une molécule de fibrinogène ou un PDF.

Avant la mise en place du dosage des FM, les complexes solubles étaient le marqueur relatif à la fibrine intégré au calcul du score de l'ISTH au laboratoire d'hématologie du CHU de Caen. Un test à l'éthanol était réalisé, mais il manquait de sensibilité et de spécificité. En cas d'hypofibrinogénémie majeure, les complexes solubles pouvaient être absents (131). Un test négatif ne peut donc pas exclure une CIVD.

5.3 Scores diagnostiques

Il existe de nombreux scores pour le diagnostic de la CIVD (132,133).

Le premier score JMHW (*Japanese Ministry of Health and Welfare*) a été créé par le ministère de la santé japonais dans les années 1980 (134). Il prend en compte les symptômes cliniques (défaillance d'organe et saignement).

Le score JAAM (*Japanese Association for Acute Medicine*) a été proposé en 2006 (117). Il nécessite la présence d'une pathologie sous-jacente pour être calculé. Il inclut un critère SRIS, mais n'inclut pas le fibrinogène dans son calcul (135).

Le score de l'ISTH proposé en 2001 (*International Society for Thrombosis and Hemostasis*) est le plus largement utilisé aujourd'hui, hors du Japon (4). Son utilisation avait été validée grâce à l'avis d'expert lors d'une étude prospective (136).

Ces 3 scores sont détaillés dans le Tableau 4.

	Score JMHW	Score JAAM	Score ISTH
Présence d'une pathologie sous-jacente	(1pt)	nécessaire	nécessaire
Signe clinique	Saignement ou défaillance d'organe (1 pt)	SRIS (1pt)	
Plaquettes (G/L)	80 < - ≤ 120 (1pt) 50 < - ≤ 80 (2pts) < 50 (3pts)	80 < - ≤ 120 ou diminution >30%/24h (1pt) < 80 ou diminution >50%/24h (3pts)	50 < - ≤ 100 (1pt) < 50 (2 pts)
Marqueur relatif à la fibrine	PDF (µg/ml) 10 ≤ - < 20 (1pt) 20 ≤ - < 40 (2pts) ≥ 40 (3pts)	PDF (µg/ml) 10 ≤ - < 25 (1pt) ≥ 25 (3pts)	Augmentation modérée (2pts) Augmentation importante (3pts)
Fibrinogène (g/L)	1 < - ≤ 1.5 (1pt) < 1 (2pts)		< 1 (1pt)
TQ	Ratio TP 1.25 ≤ - < 1.67 (1pt) ≥ 1.67(2pts)	Ratio TP ≥ 1.2 (1pt)	TQ prolongé (s) 3 ≤ - < 6 (1pt) ≥ 6 (2pts)
Diagnostic	≥ 7 pts	≥ 4 pts	≥ 5 pts

Tableau 4 : Comparaison des scores JMHW, JAAM et ISTH, adapté de (137)

Une étude prospective de ces 3 scores a permis de les comparer (137). Le score JAAM est le plus sensible pour le diagnostic de la CIVD, et celui de l'ISTH est le plus spécifique pour la mortalité (Figure 13).

	JMHW	ISTH	JAAM
DIC	166 (40.2%)	143 (34.6%)	291 (70.5%)
Without DIC	247	270	122
Late onset of DIC*	30 (12.1%)	36 (13.3%)	17 (13.9%)
Mortality in DIC	35.5% (59/166)	40.6% (58/143)	31.7% (92/291)
Sensitivity for death	51.3%	50.4%	80.0%
Specificity for death	64.9	71.4%	33.2%
Odds ratio for death	1.88 (1.22 – 2.90)	2.55(1.65 – 3.95)	1.99 (1.19 – 3.32)
	P< 0.005	P< 0.001	P< 0.001

Figure 13 : Comparaison prospective des scores JMHW, ISTH et JAAM (137)

DIC : coagulation intravasculaire disséminée, JMHW : Japan ministry of health and medicine, JAAM : Japanese association for acute medicine, ISTH : International society for thrombosis and haemostasis

Chaque score a ses inconvénients.

Le score JMHW comprend des signes cliniques. Un diagnostic précoce peut donc être manqué en cas d'absence de symptôme. Les scores ISTH et JMHW ont une sensibilité faible dans les infections, car ces patients ont des taux plus faibles de marqueurs relatif à la fibrine. Le fibrinogène, peut être normal ou faussement augmenté, en cas d'inflammation.

Le score JAAM est peu spécifique et ne distingue pas des pathologies différentes qui ont pourtant une prise en charge spécifique, comme la microangiopathie thrombotique (MAT) ou la thrombopénie induite par héparine (TIH) (137).

Une version modifiée du score JAAM : « JAAM-DIC » inclut l'activité de l'antithrombine (AT) à la place du SRIS (138). Elle présente des résultats similaires en nombre de patient et la même mortalité (139,140).

L'ISTH introduit en 2019 une démarche diagnostique pour la CIVD en 2 étapes, en cas de sepsis associé à une thrombopénie (141) :

- « Sepsis induced coagulopathy (SIC) » (Coagulopathie Induite par Sepsis)
- « Overt-DIC diagnosis » (diagnostic de CIVD « décompensée »)

Lorsqu'un le score SIC ≥ 4 , le patient devrait être analysé avec les critères « Overt DIC diagnosis » (Figure 14).

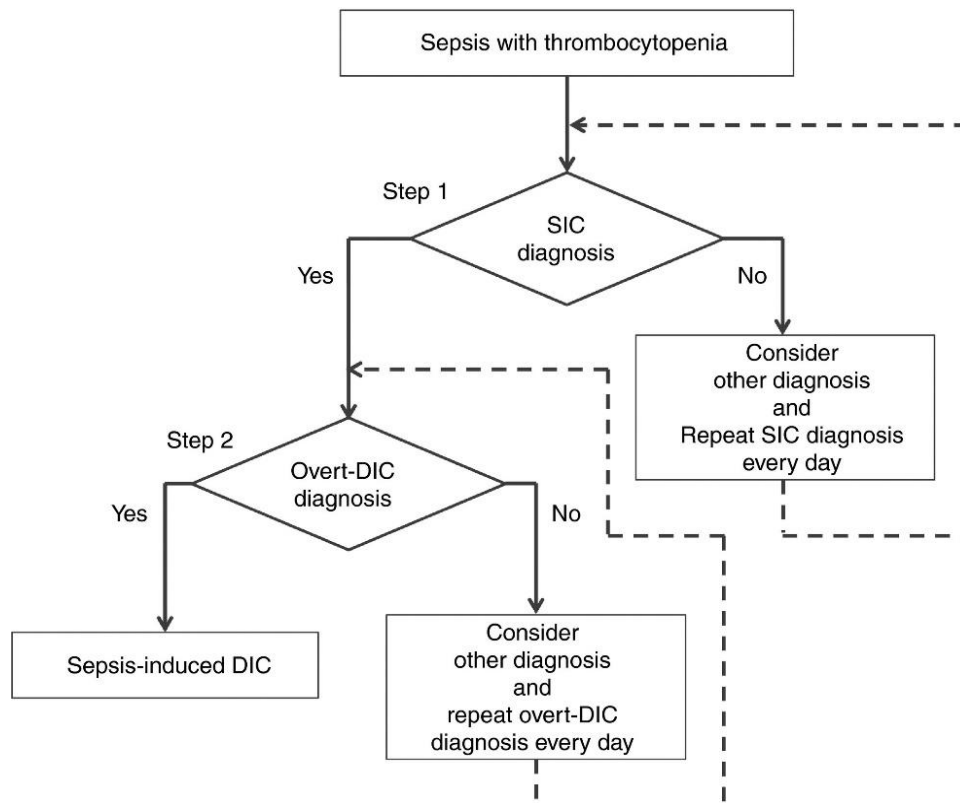


Figure 14 : Algorithme diagnostique de la CIVD associée au sepsis (141)

Le score SIC est calculé avec 3 paramètres : les plaquettes, le TP (sous forme d'INR), et le résultat d'un score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), qui se calcule avec la somme de 4 sous-scores SOFA (respiratoire, cardiovasculaire, hépatique et rénal) (142). Il est adapté à la détection précoce des thromboses, mais peu adapté aux hémorragies, moins fréquentes dans les sepsis.

De nouveaux critères diagnostiques ont été établis par la SJTH (*Société Japonaise de Thrombose et d'Hémostase*) en 2017 (143,144). Les marqueurs inclus dans le score dépendent de l'étiologie sous-jacente de la CIVD : hématopoïétique, infectieuse ou de type basique (Figure 15).

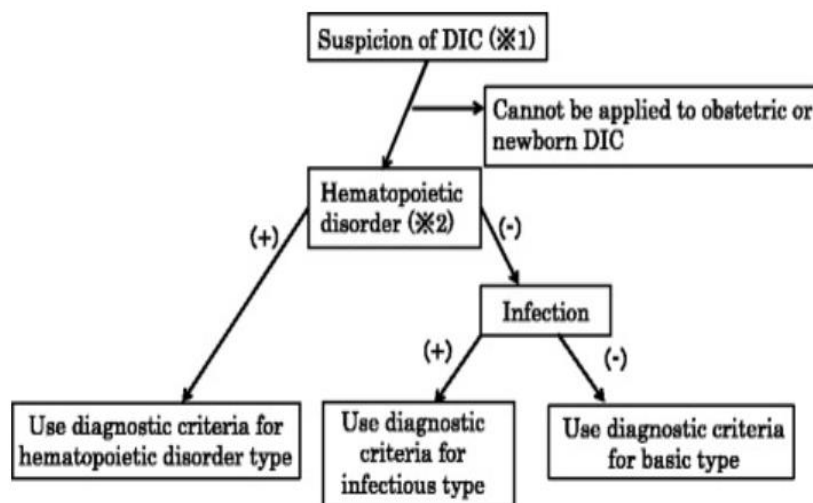


Figure 15 : Algorithme décisionnel pour les critères diagnostiques du score JSTH (143)

En cas d'étiologie hématologique, la numération plaquettaire n'est plus prise en compte dans le calcul du score. De même, le fibrinogène n'est pas utilisé dans les étiologies infectieuses. 3 points sont également retirés en cas d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique, dans le but d'éviter les erreurs diagnostiques (145).

D'autres scores ont été développés, notamment pour les CIVD obstétricales. Le score de Kobayashi *et al.* est basé sur la pathologie sous-jacente, les symptômes cliniques et de nombreux tests biologiques (146). Celui de Erez *et al.*, plus simple à utiliser, nécessite seulement 3 paramètres : TP, fibrinogène et numération plaquettaire (147).

L'utilisation des scores varie selon les pays et leur efficacité reste encore à démontrer.

Nous utilisons au CHU de Caen le score de l'ISTH. Lorsque le score est ≥ 5 , il est compatible avec une CIVD décompensée. En cas de score < 5 , une CIVD compensée peut être évoquée. Le score est alors à répéter toutes les 24-48h (Tableau 5).

Score ISTH	0 point	1 point	2 points	3 points
Plaquettes (G/L)	> 100	$50 < - \leq 100$	≤ 50	
Fibrinogène (g/L)	≥ 1	< 1		
Allongement TQ par rapport au témoin (s)	> 3	$3 \leq - < 6$	≥ 6	
FM ($\mu\text{g/ml}$)	< 10		$10 \leq - < 50$	≥ 50

Tableau 5 : Score ISTH avec les seuils utilisés au CHU de Caen

6 Prise en charge de la CIVD

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement spécifique de la CIVD, celle-ci étant un symptôme d'une autre pathologie dominante. C'est donc cette pathologie (cancer, hémopathie, infection...) qui doit être prise en charge pour contrôler et améliorer les signes de la CIVD. La prise en charge est basée sur les retentissements cliniques.

6.1 Traitements symptomatiques

Les recommandations varient beaucoup en fonction des pays et des sociétés savantes (148,149).

En cas de saignement important, un contrôle des saignements est indispensable (Figure 16) (150). Le plasma frais congelé (PFC) peut être utilisé en cas de consommation de facteurs (TP < 35-40%) associée à une hémorragie active, ou avant une chirurgie/procédure invasive (151). Le PFC permet, entre autres, d'apporter du FV, de la protéine S et du plasminogène, qui n'existent pas sous forme purifiés. Les indications du PFC incluent la CIVD obstétricale et la CIVD chez le nouveau-né et l'enfant.

Des transfusions plaquettaires sont indiquées en cas de signes hémorragiques majeurs, qui ne se corrigent pas malgré la mise en place d'un traitement étiologique, (152). Un apport de fibrinogène est nécessaire en cas de taux < 1 g/L, pour restaurer des taux suffisants pour obtenir une coagulation acceptable.

L'utilisation des anticoagulants et des anti-fibrinolytiques est une source de débat. L'utilisation d'HNF ou d'HBPM à dose préventive est possible chez les patients, en prévention du risque de thrombose.

La mise en place rapide d'une anticoagulation en cas de score ISTH ≥ 5 est une pratique courante au Japon (148). Des études soutiennent l'intérêt des anticoagulants dans la réduction de la mortalité chez les patients avec une CIVD associée à un sepsis sévère (153,154).

La protéine C activée recombinante n'est plus recommandée depuis 2016 en raison d'une augmentation du risque de saignement (155,156).

Les recommandations internationales pour la prise en charge du sepsis de 2016 déconseillent l'utilisation de l'antithrombine, à cause de son absence d'effet bénéfique sur la mortalité et du risque accru de saignement (157). Mais les données de la littérature sont contradictoires concernant ses effets sur la mortalité (158–161).

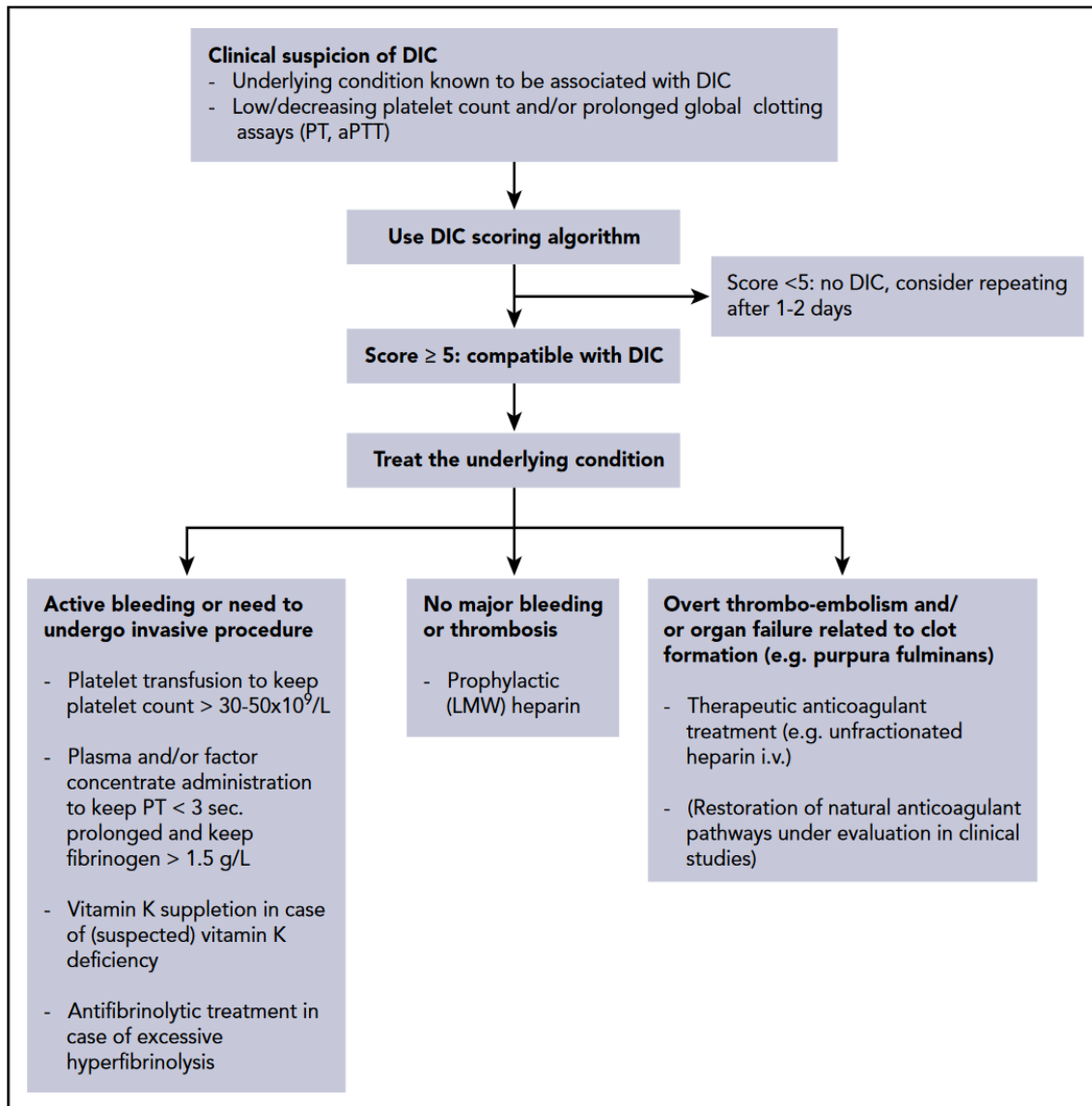


Figure 16 : Prise en charge de la CIVD selon Levi et al. (149)

LMW : héparine de bas poids moléculaire, PT : taux de prothrombine

L'acide tranexamique permet une faible réduction de la mortalité (162). Cet antifibrinolytique inhibe l'activité fibrinolytique de la plasmine, et peut donc permettre de réduire les transfusions post-chirurgie (163,164). Il pourrait être utilisé dans le cadre d'une CIVD associée à un traumatisme, pendant la fenêtre d'activation de la fibrinolyse, soit pendant les premières 48h (78). Les antifibrinolytiques peuvent néanmoins, provoquer des potentielles thromboses.

6.2 Traitements étiologiques

La prise en charge de l'étiologie responsable de la CIVD est indispensable.

En cas de sepsis, un traitement de l'infection est à mettre en place rapidement. Les CIVD obstétricales régressent, pour la plupart, spontanément avec la fin de la grossesse ainsi qu'avec l'évacuation totale du contenu utérin.

L'ATRA (acide tout trans rétinoïque) est administré en cas de suspicion de leucémie aigüe promyélocytaire. Cette leucémie était historiquement considérée, comme une des formes les plus fatales, mais l'introduction de ce traitement a permis d'améliorer son pronostic (165,166). L'ATRA permet de diminuer l'expression du FT, du CP et de l'annexine II (167). De ce fait, le risque hémorragique est considérablement diminué.

7 Objectif de l'étude

L'absence de seuil précis concernant les marqueurs relatifs à la fibrine est une des limites du score ISTH. Les recommandations ne précisent que des seuils semi-quantitatifs (non augmenté, modérément augmenté, fortement augmenté), et le dosage du marqueur relatif à la fibrine à réaliser n'est pas précisé.

Au CHU de Caen, le choix du dosage des FM a été fait, et ses seuils ont été déterminés lors d'une étude prospective réalisée en 2016 par Brionne *et al.* (168) :

- FM < 10 µg/mL : pas d'augmentation
- $10 \leq \text{FM} < 50$ µg/mL : augmentation modérée
- FM ≥ 50 µg/mL : augmentation importante

Le seuil de FM haut est fixé à 50 µg/mL au CHU de Caen. A titre d'exemple, le CHU de Lille utilise aussi le seuil de 50 µg/ml, alors que le CHU de Brest utilise le seuil de 10 µg/ml. L'hétérogénéité de ces seuils entre les centres, pose donc la question de leur pertinence.

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'analyser l'intérêt d'un changement des seuils des taux de FM dans le score de l'ISTH.

L'objectif secondaire était d'étudier l'intérêt d'adapter les seuils des FM dans le score de l'ISTH, selon les services et les étiologies des CIVD.

8 Matériels et méthodes :

8.1 Type d'étude

Cette étude rétrospective et non-interventionnelle a été réalisée au centre hospitalo-universitaire de Caen, sur des patients admis entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2022, sur un total de 506 patients.

8.2 Critères d'inclusion et exclusion

Les critères d'inclusion étaient le dosage simultané des 4 paramètres biologiques nécessaires au calcul du score ISTH (fibrinogène, FM, temps de Quick, numération plaquettaire). Les critères de non-inclusion étaient l'absence d'un paramètre biologique nécessaire au calcul du score de l'ISTH, et la présence d'un doublon avec un autre prélèvement (nom, prénom, date de naissance).

8.3 Recueil des données

Une extraction informatique a été réalisée sur notre logiciel de laboratoire (TD-NextLab, Technidata®), pour récupérer les paramètres biologiques nécessaires au calcul du score ISTH. Les données cliniques ont été collectées sur Reference du logiciel M-Crossway (*Maincare Solution, France*).

8.4 Méthode

Sur les 422 883 bilans extraits sur la période 2021-2022, nous en avons retenu 8687, qui contenaient les 4 paramètres nécessaires au calcul du score d'ISTH. Dans un premier temps, nous avons calculé le score de l'ISTH sur ces 8687 bilans, avec les seuils de FM actuellement utilisés au CHU de Caen (seuil CHU). Des patients avaient plusieurs bilans avec un score ISTH ≥ 5 au cours de la même hospitalisation. Nous n'avons pris en compte que le 1^{er} bilan avec un score ISTH ≥ 5 .

Nous avons étudié les dossiers de ces patients, pour évaluer l'impact clinique d'un score ISTH ≥ 5 , en prenant en compte plusieurs paramètres : la cause de l'hospitalisation, l'étiologie probable de la CIVD, le service d'hospitalisation, la mention d'une CIVD dans le compte rendu médical, la présence de signes cliniques habituellement liés aux CIVD (hémorragique/thrombotique), la présence d'une

insuffisance hépatique ou d'une défaillance multiviscérale et la mortalité au cours de l'hospitalisation avec un score ISTH ≥ 5 .

Dans un second temps, nous avons recalculé le score de l'ISTH pour chacun des 8687 bilans, avec différentes valeurs pour le seuil de FM haut : 40, 30, 20 et 10 $\mu\text{g/ml}$. L'utilisation de seuils de FM inférieurs au seuil du CHU, nous a permis d'obtenir des patients supplémentaires avec un score ISTH ≥ 5 , et donc de les classer dans le groupe avec une CIVD décompensée. Nous avons pu analyser les caractéristiques de ces patients supplémentaires, pour les comparer aux caractéristiques des patients qui avaient déjà une CIVD décompensée avec le seuil du CHU. Nous avons ainsi pu évaluer l'impact d'un changement de seuil de FM dans le calcul du score ISTH, sur les différents paramètres étudiés.

La répartition des CIVD avec un score ISTH ≥ 5 a été étudiée en fonction des services d'hospitalisation des patients : centre François Baclesse (centre de lutte contre le cancer), oncologie pédiatrique, pneumologie, réanimation chirurgicale, réanimation médicale, et urgences. Certains services ont été regroupés :

- « Anesthésie » regroupait les services d'anesthésie urgence, les consultations d'anesthésie et le bloc d'anesthésie.
- « Chirurgie » regroupait tous les services de chirurgie orthopédique, la neurochirurgie, la chirurgie bariatrique, le bloc des urgences...
- « Divers » regroupait les services peu représentés comme l'addictologie, la cardiologie, la gériatrie, l'urologie, la gynécologie, la médecine vasculaire, le service de maladie infectieuse et la néphrologie.
- « Hématologie » regroupait tous les services d'hématologie : consultation, hôpital de jour, cytophérèse ...
- « Hépatologie » regroupait les services d'hépto-entéro-gastrologie.
- « Médecine interne » regroupait les services de médecine interne et de médecine interne-vasculaire-diabétologie.
- « Néonatalogie » regroupait la réanimation néonatale et la néonatalogie.
- « Pédiatrie » regroupait les services de pédiatrie et de réanimation pédiatrique.

Nous avons ensuite porté notre attention sur les étiologies probables des CIVD : chirurgicale, gynécologique, hépatique, mixte hématologique-sepsis, mixte néoplasique-sepsis, néonatalogie, sepsis. Certaines étiologies ont été rassemblées :

- « Cardiovasculaire » regroupait les hospitalisations liées aux infarctus de myocarde (IDM), aux accidents vasculaires cérébraux (AVC), aux arrêts cardiorespiratoires (ACR), aux embolies pulmonaires (EP), aux ruptures d'anévrismes, ainsi qu'aux étiologies cardiaques et vasculaires.
- « Divers » regroupait les étiologies peu représentées : chocs anaphylactiques liés à des piqûres de frelon ou à des morsures de serpent, épilepsie ou pancréatite.
- « Hématologique » regroupait les hospitalisations liées aux découvertes d'hémopathies et leurs prises en charge.
- « Hépatique » regroupait les hospitalisations dont l'élément déclencheur est une fonction hépatique défaillante. Les patients qui souffraient d'une défaillance hépatique, mais dont l'hospitalisation n'était pas directement liée à cette défaillance hépatique n'ont pas été inclus dans cette étiologie.
- « Iatrogène » regroupait les surdosages médicamenteux, les saignements causés par un médicament, ou la prise d'amphétamine.
- « Néoplasique » regroupait les découvertes et prises en charge de cancer au CHU et au centre anticancer François Baclesse (Baclesse).
- « Traumatologique » regroupait les hospitalisations liées aux accidents de la voie publique et les suicides.

La CIVD étant une pathologie complexe et multifactorielle, il était parfois difficile de définir une étiologie précise. Nous avons donc pris en compte l'étiologie la plus probable, celle qui était déterminante dans l'hospitalisation du patient. Nous avons fait le choix de ne pas tenir compte des multiples étiologies secondaires parfois associées. Néanmoins, il était parfois impossible de ne retenir qu'une seule étiologie, dans le cas, par exemple d'un patient souffrant d'une hémopathie maligne et d'un sepsis au cours de la même hospitalisation. Nous avons donc décidé de classer ces patients en étiologie mixte.

La répartition des taux de FM a été étudié au sein de plusieurs intervalles de FM : 10 à 50 µg/ml, 50 à 100 µg/ml, 100 à 150 µg/ml, et >150 µg/ml.

Pour finir, nous avons étudié la mortalité des patients avec un score ISTH ≥ 5 . Le décès du patient a été pris en compte s'il intervenait au cours de l'hospitalisation avec le score ISTH ≥ 5 .

8.5 Analyses statistiques

Les données anonymisées ont été collectées sur des tableurs Excel (Microsoft®) et présentées sous forme de graphique. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de XL Stat® (version 2023 1.6). Les variables catégorielles ont été analysées à l'aide du test du chi-carré et du test exact de Fisher, le cas échéant. Les variables continues ont été analysées à l'aide du test t de Student.

Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs lorsque p était inférieur à 0,05. Le recueil des données s'est fait conformément à la législation française concernant les études non-interventionnelles rétrospectives destinées à évaluer les soins courants (article Art. L1121-1-2 du Code de santé publique français).

9 Résultats

9.1 Caractéristiques des patients en fonction des seuils de FM

Avec le seuil du CHU, 420 patients avaient un score ISTH ≥ 5 .

En modifiant le seuil de FM haut à $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ (seuil à $10 \mu\text{g/ml}$), nous avons observé 1217 bilans avec un score ISTH ≥ 5 , soit 264 bilans supplémentaires, ce qui équivalait à 86 patients supplémentaires (Tableau 6).

Seuil de FM haut ($\mu\text{g/ml}$)	Seuil CHU	40 $\mu\text{g/ml}$	30 $\mu\text{g/ml}$	20 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$
Dossiers	953	970	1008	1066	1217
Dossiers supplémentaires (%)	-	17 (1.75%)	55 (5.5%)	113 (10.6%)	264 (21.7%)
Patients	420	426	438	457	506
Patients supplémentaires (%)	-	6 (1,4%)	18 (4,1%)	37 (8,1%)	86 (17%)

Tableau 6 : Dossiers et patients avec un score ISTH ≥ 5 en fonction des seuils de FM

Nous avons examiné les dossiers de ces 506 patients, avec le seuil $\geq 10 \mu\text{g/ml}$. Parmi les 420 patients avec un score ISTH ≥ 5 avec les seuils du CHU, la CIVD était mentionnée dans 27.9% des comptes rendus des patients, 51% des patients avaient une CIVD clinique, 14.5% avaient une défaillance multiviscérale, et 40.2% des patients étaient décédés au cours de l'hospitalisation.

Parmi les 86 patients supplémentaires avec le seuil $\geq 10 \mu\text{g/ml}$, 33.7% de CIVD cliniques, 11.6% de défaillances multiviscérales et 36% de mortalité ont été rapportées.

Le Tableau 7 présente les caractéristiques des patients en fonction des seuils de FM utilisés.

Seuil de FM	Seuil CHU	40 µg/ml	30 µg/ml	20 µg/ml	10 µg/ml
Patients (Patients supplémentaires)	420	6 (+6)	18 (+12)	37 (+19)	86 (+49)
Âge médian [Min-Max]	61 [0-103]	68 [33-82]	67,5 [31-86]	62 [0-86]	61,5 [0-90]
Sexe ratio H/F	1.9	1	1,25	1,18	1,35
CIVD mentionnées dans le CR (%)	117 (27.9%)	0 (0%)	1 (5,5%)	1 (2,7%)	5 (6%)
CIVD cliniques (Hémorragiques et/ou thrombotiques) (%)	214 (51%)	3 (50%)	4 (16,6%)	14 (37,8%)	29 (33,7%)
Signes hémorragiques (%)	171 (40.7%)	2 (33,3%)	3 (16,6%)	8 (21,6%)	22 (23,3%)
Signes thrombotiques (%)	84 (20%)	1 (16,6%)	1 (5,5%)	6 (16,2%)	10 (11,6%)
Signes hémorragiques + signes thrombotiques (%)	41 (9.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,5%)
Morts (%)	169 (40.2%)	4 (66,6%)	9 (50%)	18 (48,6%)	31 (36%)
Insuffisants hépatiques (%)	85 (20.2%)	2 (33,3%)	4 (22,2%)	8 (21,6%)	14 (16,3%)
Défaillances multiviscérales (%)	61 (14.5%)	2 (33,3%)	5 (27,8%)	6 (16,2%)	10 (11,6%)

Tableau 7 : Caractéristiques des patients en fonction des seuils de FM

Il n'y avait aucune différence entre les seuils du CHU, et le seuil de FM à 40 µg/ml. En revanche, nous avons retrouvé plusieurs différences entre le seuil du CHU et les autres seuils de FM.

Le nombre de CIVD mentionnées était plus bas avec les seuils à 20 µg/ml et 10 µg/ml. Le nombre de CIVD cliniques et de signes hémorragiques étaient plus bas avec les seuils à 30 µg/ml et à 10 µg/ml.

En revanche, le nombre de signe thrombotique, la présence simultanée de signes hémorragiques et thrombotiques, le nombre de défaillances d'organes (hépatiques et multiviscérales), et la mortalité ne variaient pas significativement entre le seuil du CHU et tous les seuils de FM modifiés.

Les différences entre le seuil du CHU et les seuils modifiés sont détaillés dans le Tableau 8.

Comparaison des seuils	Seuil CHU	Seuil CHU	Seuil CHU	Seuil CHU
	<u>versus seuil à</u> 40 µg/ml	<u>versus seuil à</u> 30 µg/ml	<u>versus seuil à</u> 20 µg/ml	<u>versus seuil à</u> 10 µg/ml
CIVD mentionnées dans le CR	0.2	0.05	<0.01*	<0.01*
CIVD cliniques (signes hémorragiques et/ou signes thrombotiques)	1	0.03*	0.12	<0.01*
Signes hémorragiques	1	0.048*	0.02*	0.01*
Signes thrombotiques	1	0.22	0.58	0.07
Signes hémorragiques + signes thrombotiques	1	0.4	0.06	0.06
Morts	0.23	0.41	0.32	0.47
Insuffisants hépatiques	0.61	0.77	0.84	0.4
Défaillances multiviscérales	0.22	0.17	0.78	0.48

Tableau 8 : Comparaison des seuils de FM (* : p value < 0.05)

9.2 Caractéristiques des patients supplémentaires

Nous avons porté notre attention sur les patients supplémentaires qui avaient un score ISTH ≥ 5 , avec les seuils de FM modifiés. Nous avons décidé de nous focaliser sur le seuil à 10 $\mu\text{g/ml}$, afin d'inclure un maximum de patient (86 patients).

Les Figure 17 et Figure 18 présentent la répartition des patients supplémentaires en fonction de leurs services d'hospitalisation et des étiologies probables de la CIVD.

La plupart des patients supplémentaires avaient des CIVD en lien avec des étiologies hématologiques (25.6%), chirurgicales (17.4%) et septiques (15.1%). Peu d'étiologies traumatologiques (2.3%) et cardiovasculaires (2.3%) ont été retrouvées.

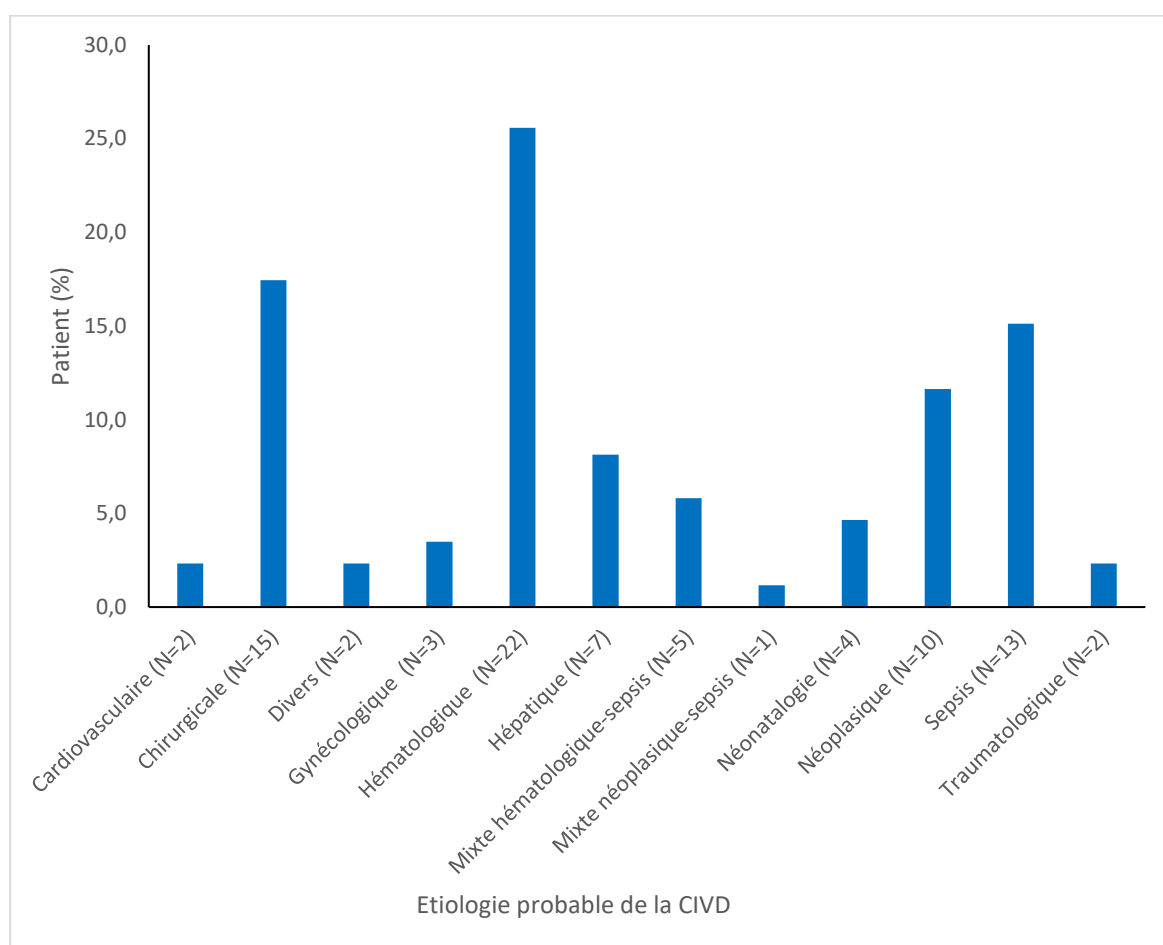


Figure 17 : Patients supplémentaires en fonction de l'étiologie probable de la CIVD

Ces patients ont été pris en charge dans les services d'hématologie (23.3%), de réanimation médicale (11.6%), d'anesthésie (10.5%), et des urgences (8.1%).

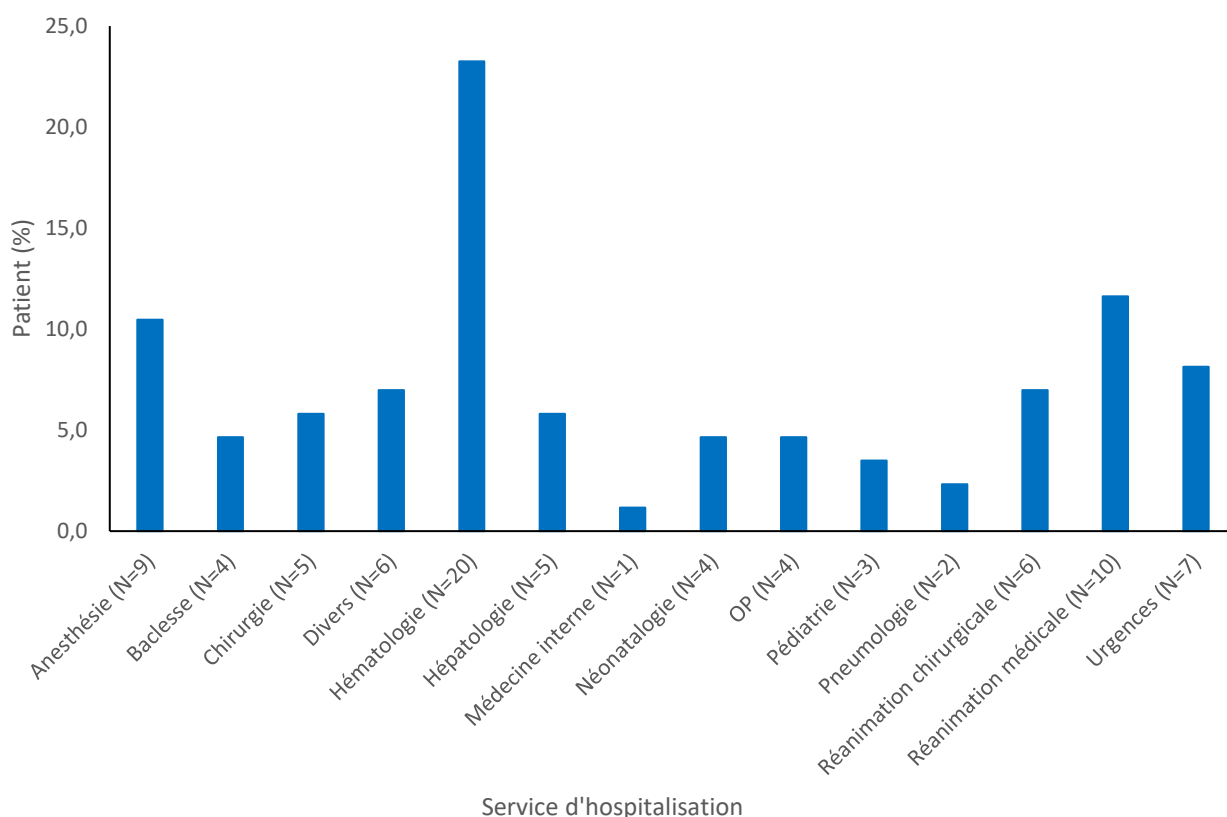


Figure 18 : Patients supplémentaires en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD

Nous avons relevé 22 signes hémorragiques dans les comptes rendus des patients : bulle hémorragique, choc hémorragique, épistaxis, hématomèse, méléna, hématurie, saignements post opératoire, saignements aux points d'injection...

10 signes thrombotiques ont été rapportés : purpura, thromboses veineuses, infarctus du myocarde, embolies pulmonaires, thrombophlébites.

Les signes hémorragiques étaient nombreux dans les étiologies hématologiques (22.7%), chirurgicale (40%), hépatique (42.9%) et mixte hématologique-sepsis (60%). Les signes thrombotiques étaient décrits dans des contextes néoplasiques (30%), et dans d'autres étiologies en proportion moindre (sepsis, cardiovasculaire, gynécologique, ACR, mixte hématologique-sepsis).

Les défaillances hépatiques étaient majoritaires dans les CIVD d'étiologie hépatique (85.7%) et chirurgicale (33.3%).

Des défaillances multiviscérales ont été rapportées dans plusieurs étiologies : hématologique (9%), chirurgicale (13.3%), sepsis (23%), néonatalogie (25%), mixte hématologique-sepsis (40%)

La Figure 19 détaille l'ensemble des signes cliniques et des défaillances d'organe relevés chez les patients supplémentaires, en fonction de l'étiologie de la CIVD.

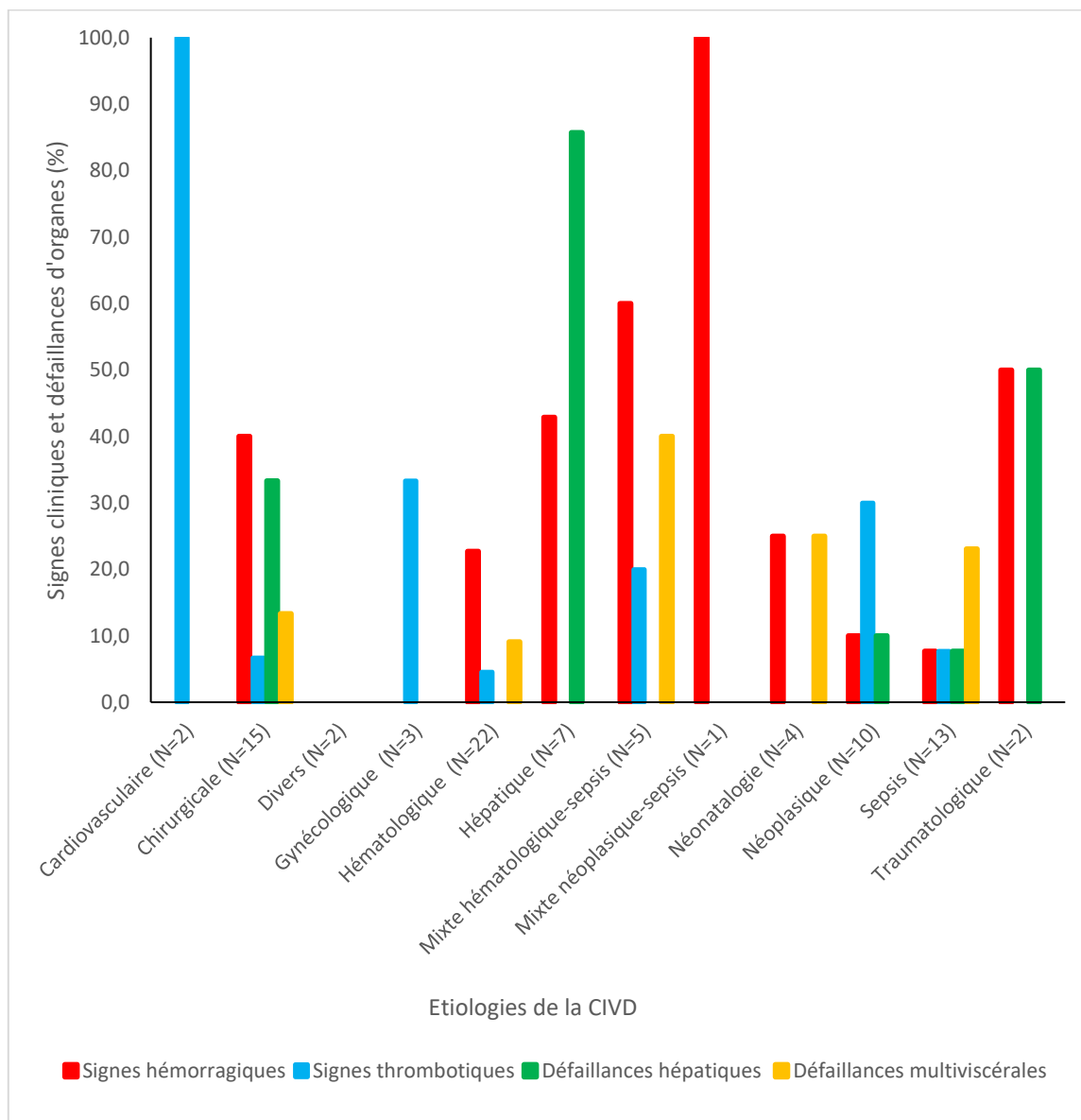


Figure 19 : Signes cliniques et défaillances d'organes chez les patients supplémentaires en fonction de l'étiologie de la CIVD

De la même manière, nous avons étudié les signes cliniques et les défaillances d'organe en fonction des services d'hospitalisation des patients (Figure 20).

Les signes hémorragiques étaient majoritairement présents dans les services d'anesthésie (44%), d'hématologie (35%), et de chirurgie (40%). Les signes

thrombotiques étaient retrouvés en anesthésie (22.2%), dans les services divers (33.3%) et dans de nombreux autres services (Baclesse, hématologie, médecine interne, OP, pneumologie).

Un nombre important de défaillances hépatiques a été relevé aux urgences (57.1%) et en hépatologie (60%). Les défaillances multiviscérales étaient prises en charge en réanimation médicale (30%), en anesthésie (22.2%), en réanimation chirurgicale (16.7%) et en hématologie (15%).

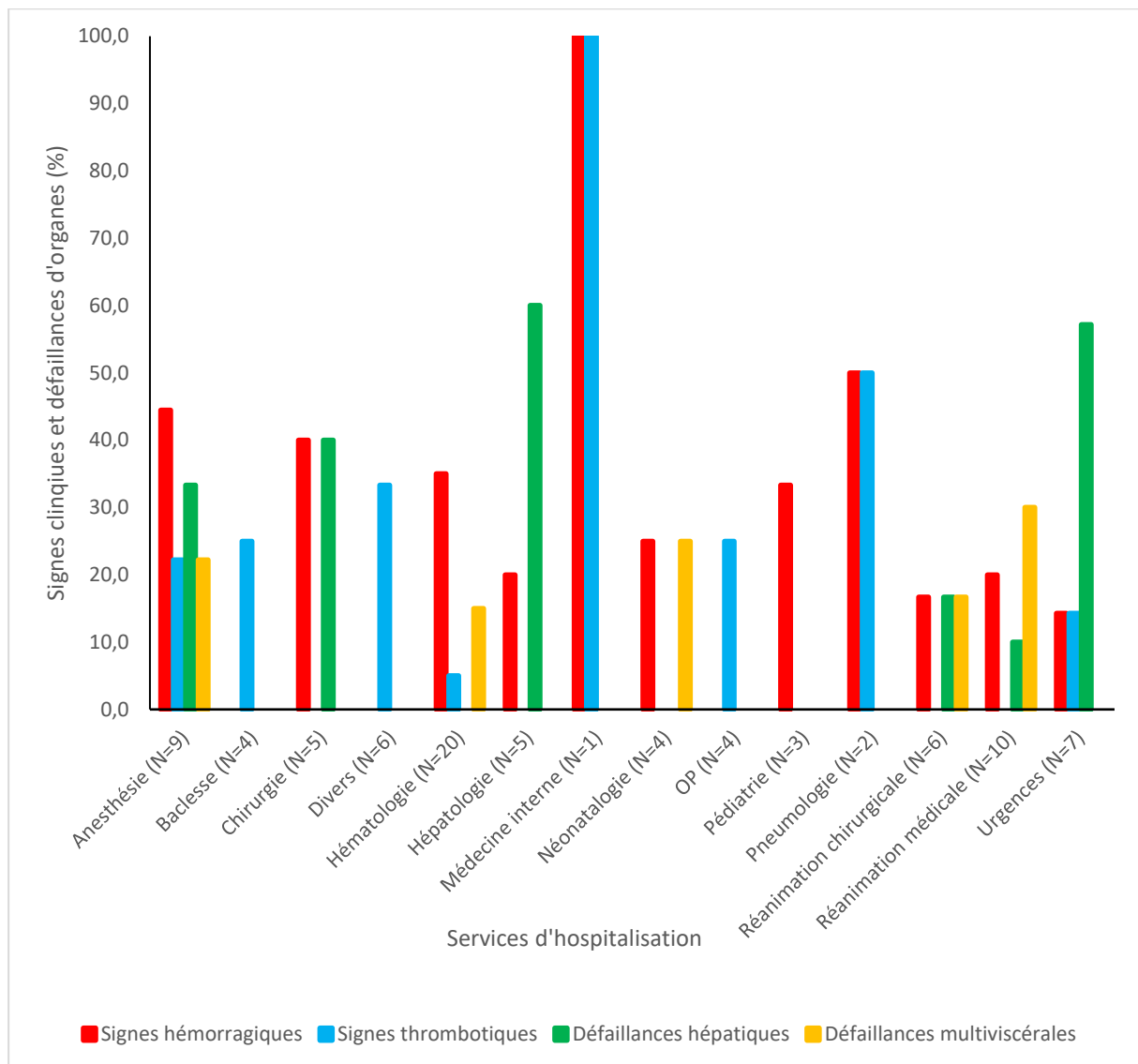


Figure 20 : Signes cliniques et défaillances d'organes chez les patients supplémentaires en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD

9.3 Mortalité

Nous avons comparé la mortalité des patients avec un score ISTH < 5 et avec un score ISTH ≥ 5 (Tableau 9).

10% des patients avec un score ISTH < 5 sont décédés, alors que 40% des patients avec un score ISTH ≥ 5 sont décédés. Un score ISTH ≥ 5 était donc associé à une mortalité plus importante.

Score ISTH	<5	≥ 5	P-value
Patients vivants (%)	3005 (90.1%)	251 (59.8%)	<0.01*
Patients décédés (%)	330 (9.9%)	169 (40.2%)	
Total	3335	420	

Tableau 9 : Mortalité en fonction du score ISTH avec le seuil du CHU (* : p < 0.05)

Puis, nous avons comparé les mortalités des patients avec un score ISTH < et ≥ 5, avec le seuil de FM à 10 µg/ml. La mortalité était toujours plus importante lorsque le score ISTH ≥ 5, avec le taux à 10 µg/ml (Tableau 10).

Score ISTH	<5	≥ 5	P-value
Patients vivants (%)	3005 (90.1%)	306 (60.5%)	<0.01*
Patients décédés (%)	330 (9.9%)	200 (39.5%)	
Total	3335	506	

Tableau 10 : Mortalité en fonction du score ISTH avec le seuil à 10µg/ml (* : p < 0.05)

Les Figure 21 et Figure 22 détaillent le pourcentage de patients décédés au sein de chaque étiologie de la CIVD et service d'hospitalisation, avec les seuils du CHU et à 10 µg/ml.

La mortalité était importante dans de nombreux services : anesthésie (50.8%), chirurgie (36%), divers (50%), hépatologie (41.9%), médecine interne (52.9%), réanimation chirurgicale (46.7%) et médicale (51.5%). Elle était élevée dans les mêmes services avec le seuil à 10 µg/ml.

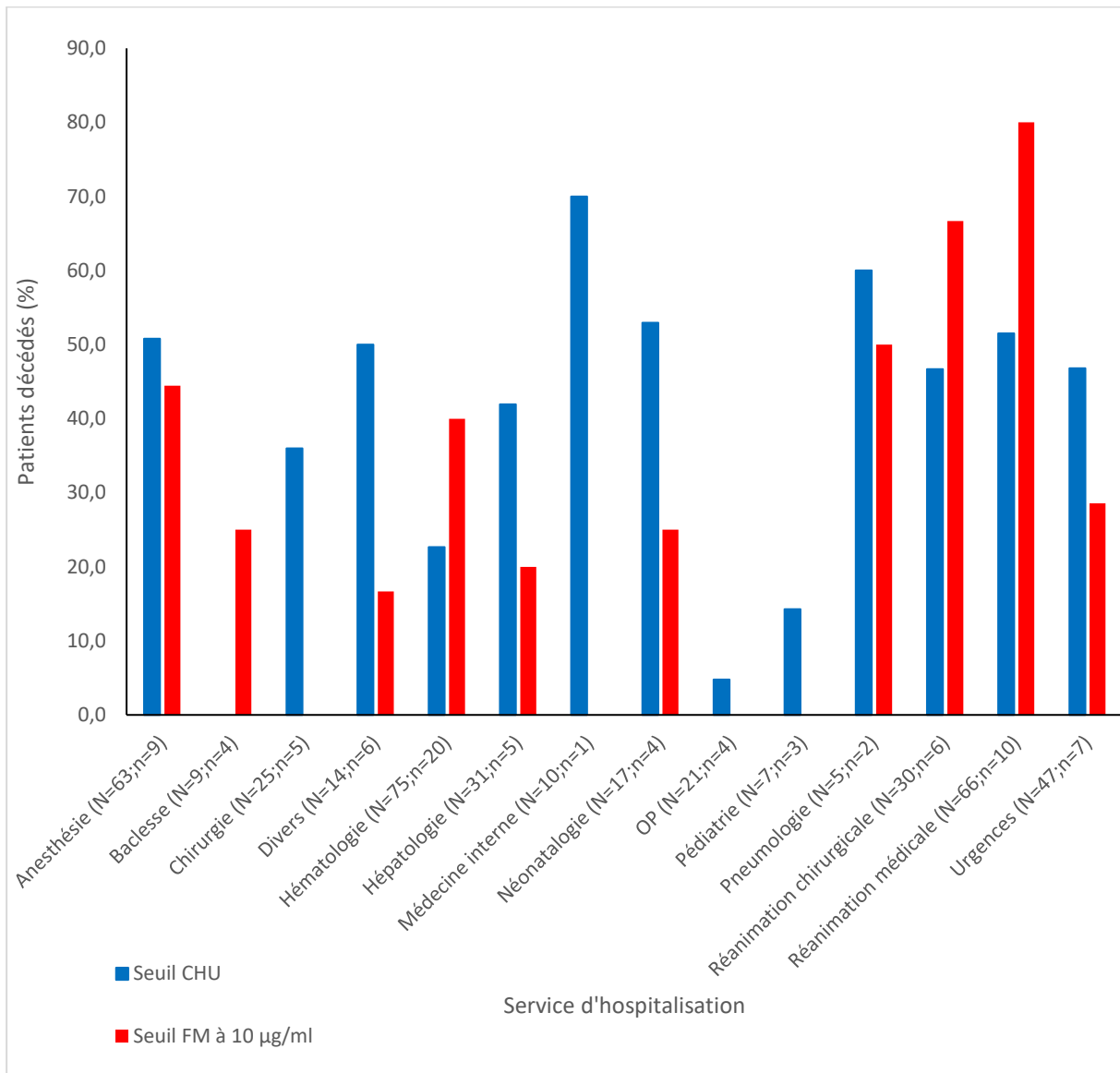


Figure 21 : Mortalité en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD (N : effectif du seuil du CHU, n : effectif du seuil à 10 µg/ml)

Avec les seuils du CHU, la mortalité était très importante dans certaines étiologies : ACR (93.8%), mixte hématologique-sepsis (65%), mixte néoplasique-sepsis (66.7%), néonatalogie (50%) et hépatique (37%). Les mêmes étiologies ont été retrouvés avec le seuil à 10 µg/ml.

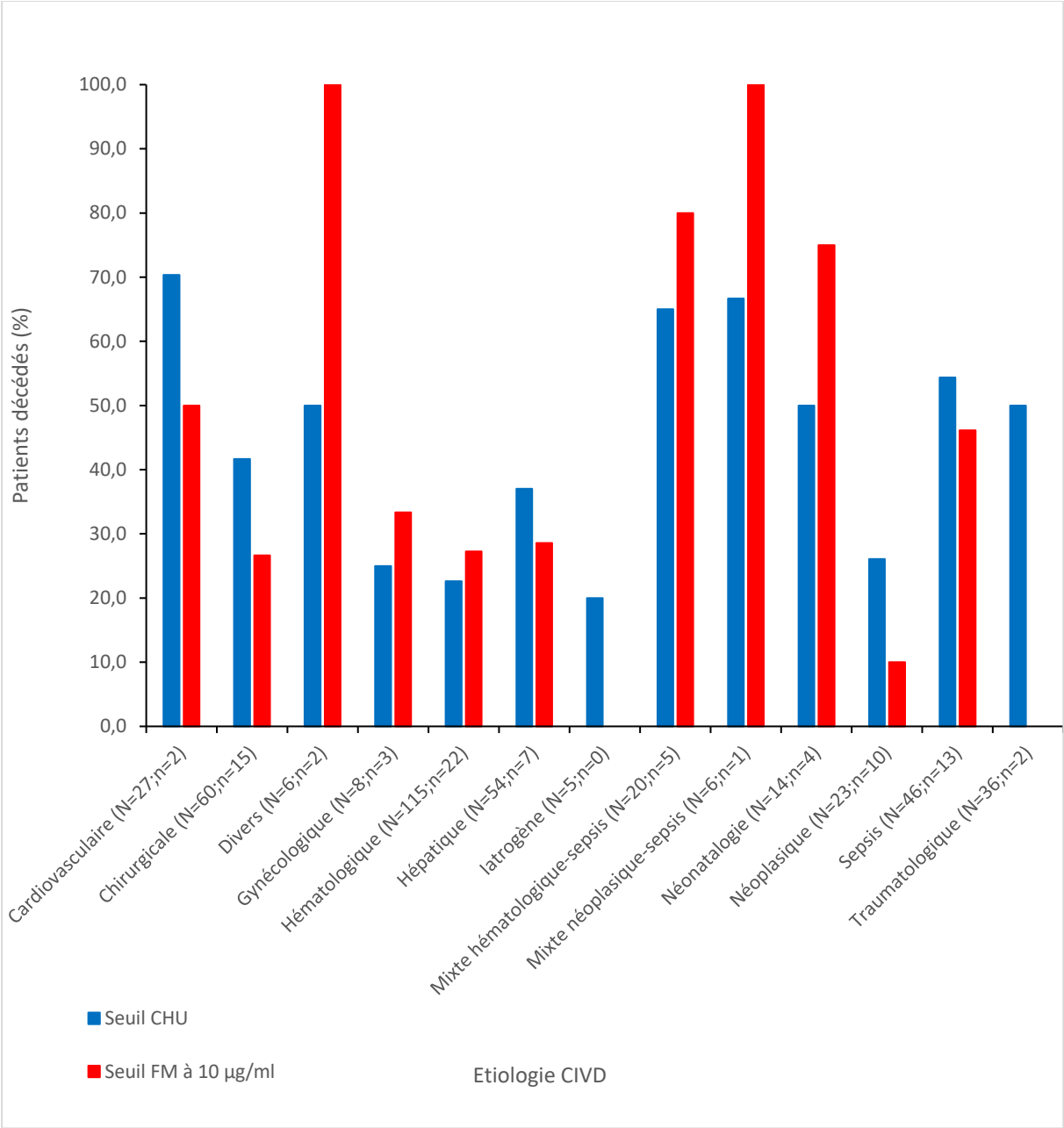


Figure 22 : Mortalité en fonction de l'étiologie des CVD (N : effectif seuil du CH, n: effectif du seuil à 10 µg/ml)

Le Tableau 11 nous a permis d'étudier la mortalité des patients, au sein de plusieurs intervalles de FM : 10 à 50 µg/ml, 50 à 100 µg/ml, 100 à 150 µg/ml, et ≥ 150 µg/ml. La mortalité ne variait pas en fonction du taux de FM ($p = 0.102$).

FM (µg/ml)	10 ≤ - <50	50 ≤ - <100	100 ≤ - <150	≥150	P-value
Patients vivants (%)	64 (61%)	47 (70%)	26 (67%)	114(55%)	0.102
Patients décédés (%)	41 (39%)	20 (30%)	13 (33%)	95 (45%)	
Total	105	67	39	209	

Tableau 11 : Mortalité en fonction des taux de FM avec le seuil du CHU

Il n'y avait pas de différence de mortalité ($p=0.77$) entre les patients avec des taux de FM ≥ 50 µg/ml et les patients avec des taux de FM compris entre 10 et 50 µg/ml (Tableau 12).

FM (µg/ml)	10 ≤ - < 50	≥ 50	P-value
Patients vivants (%)	64 (61%)	187 (%)	0.77
Patients décédés (%)	41 (39%)	128 (%)	
Total	105	315	

Tableau 12 : Mortalité en fonction de taux de FM < ou ≥ 50 µg/ml

En revanche, la mortalité était plus importante ($p=0.03$) chez les patients avec des taux de FM ≥ 150 µg/ml, que chez les patients avec des taux de FM compris entre 10 et 150 µg/ml (Tableau 13).

FM (µg/ml)	10 ≤ - < 150	≥ 150	P-value
Patients vivants (%)	137 (65%)	114 (55%)	0.03*
Patients décédés (%)	74 (35%)	95 (45%)	
Total	211	209	

Tableau 13 : Mortalité en fonction de taux de FM < ou ≥ 150 µg/ml (: $p < 0.05$)*

Puis, nous avons analysé les décès des patients en fonction de la présence de signes cliniques (hémorragiques et/ou thrombotiques) ou d'une défaillance multiviscérale.

67% des patients décédés au terme de leur hospitalisation avaient des signes cliniques, alors que 33% des patients décédés n'avaient aucun signe clinique. (Tableau 14).

Signes cliniques (hémorragiques et/ou thrombotiques)	Patients vivants	Patients décédés	P-value
Présence (%)	100 (40%)	114 (67%)	<0.01*
Absence (%)	151 (60%)	55 (33%)	
Total	251	169	

Tableau 14 : Mortalité en fonction des signes cliniques avec le seuil du CHU (* : $p < 0.05$)

De la même manière, 31% des patients décédés avaient eu une défaillance multiviscérale au cours de leur hospitalisation. Alors que seul 4% des patients vivants avaient eu une défaillance multiviscérale (Tableau 15).

Défaillances multiviscérales	Patients vivants	Patients décédés	P-value
Présence (%)	9 (4%)	52 (31%)	<0.01*
Absence (%)	242 (96%)	117 (69%)	
Total	251	169	

Tableau 15 : Mortalité en fonction des défaillances multiviscérales avec le seuil du CHU (* : $p < 0.05$)

9.4 CIVD en fonction de l'étiologie

La Figure 23 détaille les étiologies des CIVD des 420 patients avec un score ISTH>5.

27,4% des patients avaient une CIVD dont l'étiologie probable était hématologique. Les autres étiologies les plus représentées étaient les étiologies chirurgicales (14.3%), hépatiques (12.9%), septiques (11%) et traumatologiques (8.6%).

Les étiologies iatrogènes (1.2%), divers (1.4%), mixtes néoplasique-sepsis (1.4%), gynécologiques (1.9%) étaient les moins représentées.

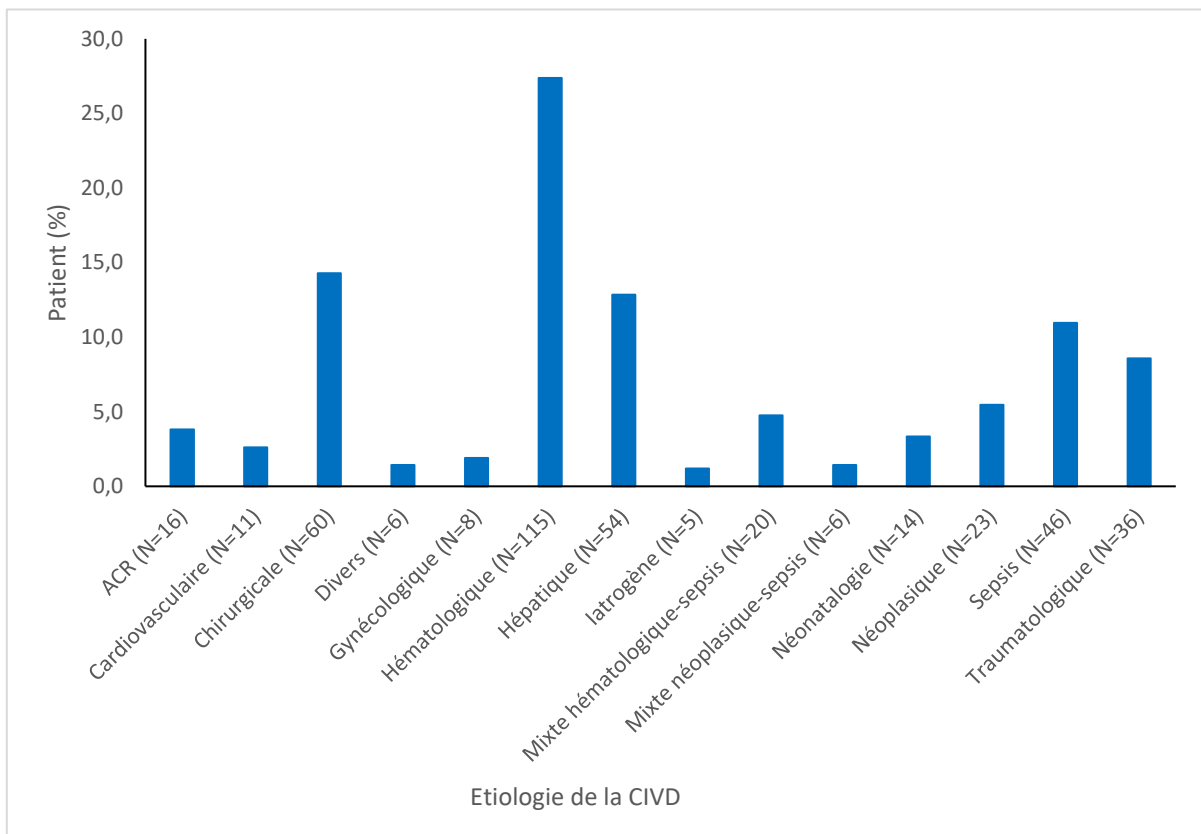


Figure 23 : Etiologies des patients avec un score ISTH ≥ 5

Nous avons analysé la répartition des taux de FM, en fonction de l'étiologie probable de la CIVD, au sein de 4 intervalles de FM : 10 à 50 µg/ml, 50 à 100 µg/ml, 100 à 150 µg/ml, et >150 µg/ml (Figure 24).

Dans les CIVD associés aux étiologies traumatologiques, une majorité de patients (69.4%) avaient des taux de FM ≥ 150 µg/ml. Alors que seulement 11.1% des patients avaient des taux compris entre 100 ≤ FM < 150 µg/ml et 16.7% de taux compris entre 50 ≤ FM < 100 µg/ml.

La répartition des taux de FM était donc significativement différente au sein de l'étiologie traumatologique.

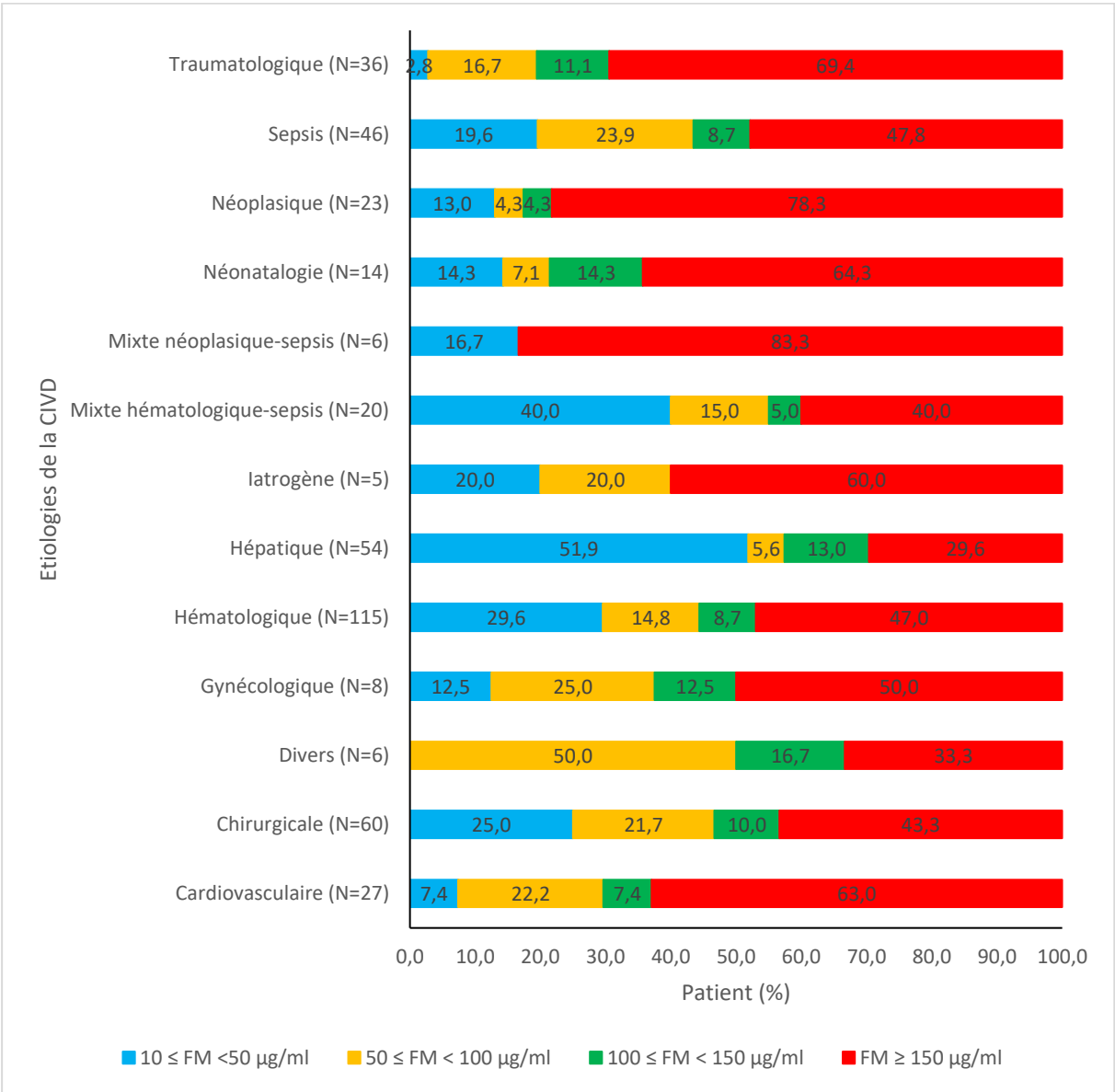


Figure 24 : Répartition des taux de FM en fonction de l'étiologie de la CIVD

La répartition des FM variait au sein de nombreuses étiologies : cardiovasculaires ($p < 0.01$), chirurgicales ($p < 0.01$), hématologiques ($p < 0.01$), hépatique ($p < 0.01$), mixtes hématologique-sepsis ($p = 0.016$), néonatalogique ($p < 0.01$), sepsis ($p < 0.01$) et traumatologiques ($p < 0.01$).

Cette hétérogénéité était due à la grande proportion de taux de FM compris entre 10-50 $\mu\text{g/ml}$ et de taux de FM $\geq 150 \mu\text{g/ml}$. Peu de taux étaient compris entre 50-150 $\mu\text{g/ml}$.

Le Tableau 16 détaille l'ensemble des répartitions des taux de FM au sein des 4 intervalles de FM, en fonction des étiologies probables de la CIVD.

Taux de FM (µg/ml)	10≤FM<50	50≤FM<100	100≤FM<150	FM≥150	Total	P- value
Cardiovasculaire	2 (7%)	6 (22%)	2 (7%)	17 (63%)	27	<0.01*
Chirurgicale	15 (25%)	13 (22%)	6 (10%)	26 (43%)	60	<0.01*
Divers	0 (0%)	3 (50%)	1 (17%)	2 (33%)	6	0.41
Gynécologique	1 (13%)	2 (25%)	1 (12%)	4 (50%)	8	0.43
Hématologique	34 (30%)	17 (15%)	10 (9%)	54 (47%)	115	<0.01*
Hépatique	28 (52%)	3 (5%)	7 (13%)	16 (30%)	54	<0.01*
Iatrogène	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	3 (60%)	5	0.29
Mixte hématologique- sepsis	8 (40%)	3 (15%)	1 (5%)	8 (40%)	20	0.02*
Mixte néoplasique-sepsis	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83%)	6	0.69
Néonatalogie	2 (14%)	1 (8%)	2 (14%)	9 (64%)	14	<0.01*
Néoplasique	3 (14%)	1 (4%)	1 (4%)	18 (78%)	23	0.06
Sepsis	9 (20%)	11 (24%)	4 (9%)	22 (48%)	46	<0.01*
Traumatologique	1 (3%)	6 (25%)	4 (11%)	25 (70%)	36	<0.01*
Total	105	67	39	209	420	

Tableau 16 : Répartition des taux FM en fonction de l'étiologie de la CIVD (* : p<0.05)

9.5 CIVD en fonction du service

De la même façon, nous avons étudié les services d'hospitalisation des patients avec un score ISTH ≥ 5 . Les services les plus représentés étaient l'hématologie (17.9%), la réanimation médicale (15.7%), l'anesthésie (15%) et les urgences (11.2%) (Figure 25).

A l'inverse, les services de pneumologie (1.2%), pédiatrie (1.7%) et Baclesse (2.1%) accueillait peu de patients avec un score ISTH ≥ 5 .

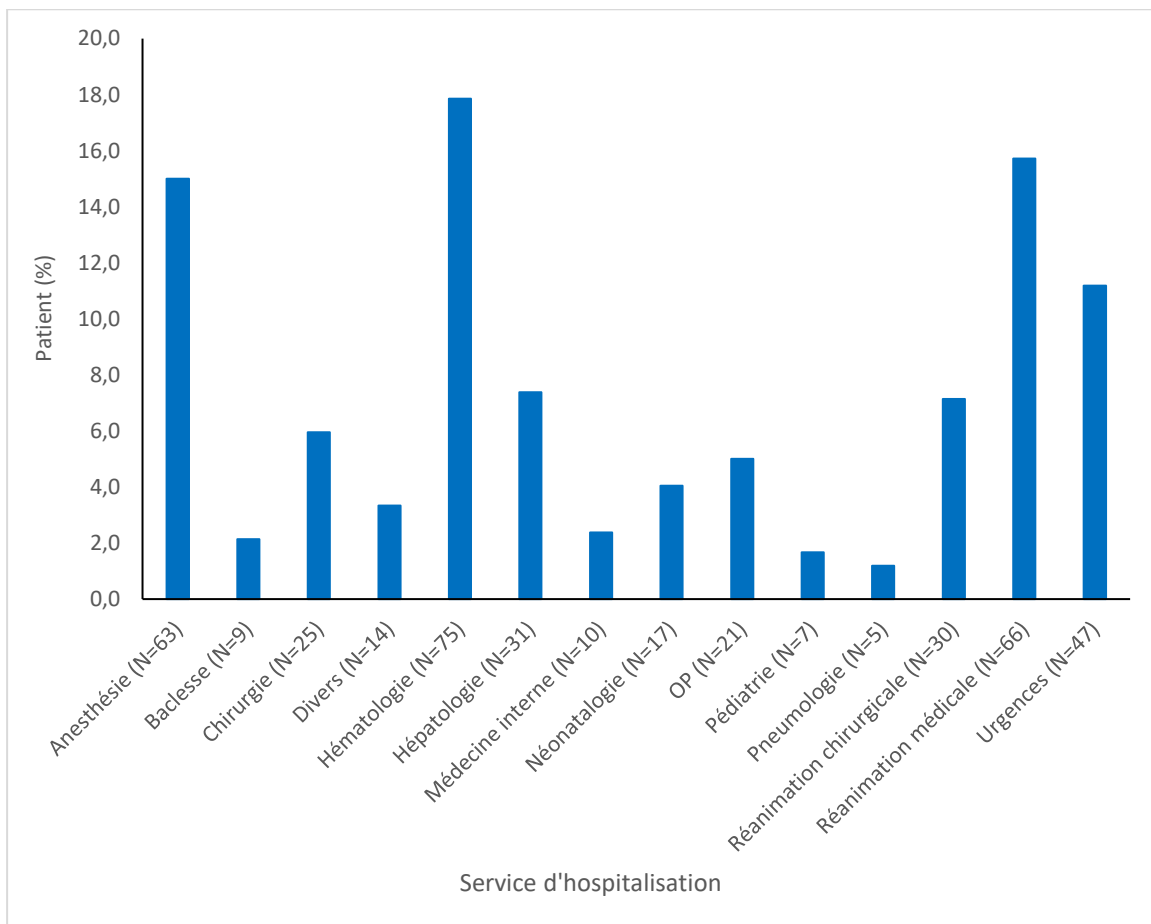


Figure 25 : Services d'hospitalisations des patients avec un score ISTH ≥ 5

Nous avons étudié, là aussi, la répartition des taux de FM dans plusieurs intervalles de FM, au sein des services d'hospitalisation (Figure 26).

La répartition des FM était hétérogène dans la majorité des services : anesthésie ($p<0.01$), Baclesse ($p<0.01$), chirurgie ($p<0.01$), hématologie ($p<0.01$), médecine interne ($p<0.01$), néonatalogie ($p<0.01$), oncologie pédiatrique ($p<0.01$), réanimation médicale ($p<0.01$), réanimation chirurgicale ($p<0.01$) et aux urgences ($p<0.01$).

Cette répartition différente au sein des intervalles de FM s'expliquait par la prédominance de taux $\geq 150 \mu\text{g/ml}$ (Tableau 17).

La répartition était homogène dans les services divers ($p=0.73$), en hépatologie ($p=0.1$), en pédiatrie ($p=0.78$) et en pneumologie ($p=0.1$).

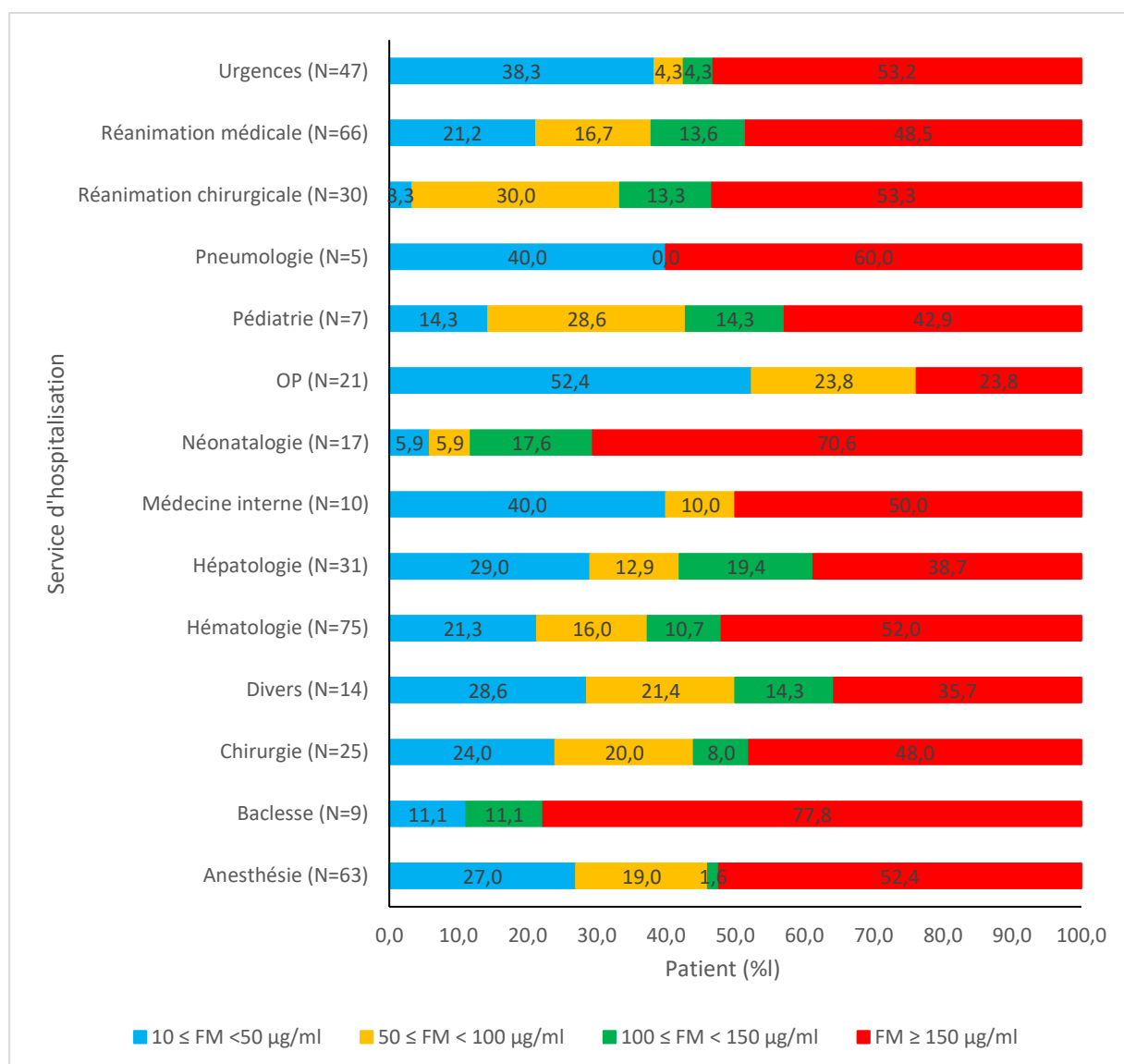


Figure 26 : Répartition des taux de FM en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD

Taux de FM (µg/ml)	10≤FM<50	50≤FM<100	100≤FM<150	FM≥150	Total	P- value
Anesthésie (%)	17 (27%)	12 (19%)	1 (2%)	33 (52%)	63	<0.01*
Baclesse (%)	1 (11%)	0 (0%)	1 (11%)	7 (78%)	9	<0.01*
Chirurgie (%)	6 (24%)	5 (20%)	2 (8%)	12 (48%)	25	<0.01*
Divers (%)	4 (29%)	3 (21%)	2 (14%)	5 (36%)	14	0.73
Hématologie (%)	16 (21%)	12 (16%)	8 (11%)	39 (52%)	75	<0.01*
Hépatologie (%)	9 (29%)	4 (13%)	6 (19%)	12 (39%)	31	0.1
Médecine interne (%)	4 (40%)	1 (10%)	0 (0%)	5 (50%)	10	<0.05*
Néonatalogie (%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (18%)	12 (70%)	17	<0.01*
Oncologie pédiatrique (%)	11 (52%)	5 (24%)	0 (0%)	5 (24%)	21	<0.01*
Pédiatrie (%)	1 (14%)	2 (29%)	1 (14%)	3 (43%)	7	0.78
Pneumologie (%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	5	0.1
Réanimation chirurgicale (%)	1 (3%)	9 (30%)	4 (13%)	16 (53%)	30	<0.01*
Réanimation médicale (%)	14 (21%)	11 (17%)	9 (14%)	32 (48%)	66	<0.01*
Urgences (%)	18 (39%)	2 (4%)	2 (4%)	25 (53%)	47	<0.01*
Total	105 (25%)	67 (16%)	39 (9%)	209 (50%)	420	

Tableau 17 : Répartition des taux FM en fonction du service d'hospitalisation de la CIVD (* : $p < 0.05$)

10 Discussion

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier les FM dans le diagnostic de la CIVD, et de déterminer s'il était nécessaire de modifier les seuils de FM actuellement utilisés au CHU de Caen dans le calcul du score ISTH.

Le passage du seuil de FM à 10 µg/ml était le plus impactant et provoquait le plus grand nombre de changements de score ISTH.

Les caractéristiques des 420 patients, qui avaient un score ISTH ≥ 5 avec les seuils du CHU, différaient des caractéristiques des 86 patients supplémentaires obtenus avec le seuil à 10 µg/ml, pour plusieurs paramètres :

- Le nombre de CIVD cliniques (hémorragiques et/ou thrombotiques) et de signes hémorragiques étaient plus bas avec les seuils de 30 µg/ml et 10 µg/ml.
- Les CIVD étaient déjà peu mentionnées dans les comptes rendus des patients (27.9%) avec les seuils du CHU, elles l'étaient encore moins dans les dossiers des 86 patients supplémentaires (6%), car ils avaient un score ISTH = 4 au moment de leur calcul. Parmi ces 86 patients, il a été possible de recalculer le score ISTH ultérieurement à ce bilan, pour seulement 26 d'entre eux. Le score ISTH était donc peu utilisé par les services et les recommandations de répéter le score toutes les 24 à 48h étaient peu prises en compte.

En revanche, il n'a pas été retrouvée de différence significative entre les seuils du CHU et les seuils de FM modifiés dans les autres paramètres étudiés : signes thrombotiques, présence simultanée d'une hémorragie et d'une thrombose, mortalité, défaillances hépatiques et multiviscérales.

Les signes cliniques rapportés, les services d'hospitalisation et les étiologies des CIVD étaient comparables chez les 420 patients et les 86 patients supplémentaires. Les patients supplémentaires présentaient donc des caractéristiques proches des 420 patients, quel que soit le seuil utilisé (40, 30, 20, et 10 µg/ml).

La mortalité des patients avec un score ISTH ≥ 5 était élevée : 40.2% (avec le seuil du CHU). Ces résultats étaient en accord avec la littérature (1–3). Un lien significatif a été retrouvé entre la mortalité des patients et la présence de signes cliniques

(hémorragique et/ou thrombotique) ou d'une défaillance multiviscérale. Le score ISTH ≥ 5 avait un intérêt pronostic important.

La répartition des taux de FM était hétérogène au sein de nombreuses étiologies et services, avec des taux de FM majoritairement ≥ 150 $\mu\text{g/ml}$, ce qui correspond à la limite supérieure de linéarité rendu par l'ATELLICA® Coag 360. La mortalité était plus importante chez ces patients avec des taux de FM ≥ 150 $\mu\text{g/ml}$.

Nous ne jugeons pas nécessaire d'adapter les seuils de FM dans le score ISTH avec des taux de FM élevés, car le score ISTH perdrait en sensibilité. En raison de la variabilité des taux de FM et de la complexité d'identifier l'étiologie sous-jacente de la CIVD, il ne nous semble pas non plus nécessaire d'adapter les seuils de FM en fonction de chaque service et de chaque étiologie de la CIVD.

Une part importante des taux de FM est comprise entre 10 et 50 $\mu\text{g/ml}$. La sensibilité du score ISTH augmente lorsque le seuil de FM est abaissé à 10 $\mu\text{g/ml}$. Cette modification de seuil permet un diagnostic biologique plus précoce et l'identification d'un plus grand nombre de patients présentant un pronostic défavorable : une mortalité élevée associée au risque important de présenter des signes thrombotiques ou des défaillances d'organes (hépatiques/multiviscérales).

Cependant, la prise en charge de la CIVD ne repose pas sur la seule présence d'anomalies biologiques. Les patients présentant un score ISTH ≥ 5 sans symptôme clinique ne sont pas pris en charge différemment dans les services. Ils ne font l'objet que d'une surveillance clinique accrue, afin de détecter tout éventuel signe de saignement ou de thrombose.

Nous n'avons pas relevé les traitements administrés au patient. Cet élément aurait pu permettre d'analyser l'impact d'un score ISTH ≥ 5 sur la prise en charge des patients. Cependant, notre cohorte étant principalement composée de patients polyopathologiques et polymédiqués, il aurait été compliqué de discriminer les traitements mis en place spécifiquement pour la CIVD.

Or, avec le seuil de FM à 10 $\mu\text{g/ml}$, il a été retrouvé moins de CIVD cliniques (33.7%) et de signes hémorragiques (23.3%) qu'avec le seuil du CHU, et les signes thrombotiques rapportés étaient peu nombreux (11.6%). De plus, la mortalité des patients avec des taux de FM compris entre 10 et 50 $\mu\text{g/ml}$ ne différait pas de celle observée chez les patients avec des taux ≥ 50 $\mu\text{g/ml}$.

Par conséquent, la diminution des seuils de FM dans le score ISTH augmenterait sa sensibilité et son intérêt pronostic, mais limiterait son impact sur l'identification de patients présentant un risque de développer une CIVD clinique.

L'absence de Gold standard « CIVD+ » a rendu difficile la détermination de seuils pour les taux de FM. La courbe ROC réalisée en considérant les patients avec un score ISTH ≥ 5 présentant des signes cliniques comme « CIVD+ » n'a pas donné de résultats satisfaisants. Pour le seuil de FM à 10 $\mu\text{g/ml}$, la sensibilité était élevée (proche de 90%), mais la spécificité était trop faible (proche de 10%). La même approche en considérant les patients décédés au cours de leur hospitalisation avec un score ISTH ≥ 5 comme « CIVD+ », n'a pas non plus été concluante.

A notre connaissance, il existe peu d'étude dans la littérature portant sur l'évaluation des seuils de FM utilisés dans le calcul du score de l'ISTH (169). Notre travail, fort de l'étude du contexte clinico-biologique de 506 patients sur la période 2021-2022, nous permet de confirmer l'intérêt du score ISTH dans le diagnostic de la CIVD et la pertinence des seuils de FM utilisés au laboratoire du CHU de Caen.

Notre étude comportait des biais, principalement liés à sa nature rétrospective. Nous n'avons pas pu évaluer correctement la chronologie des événements, entre l'apparition d'un score ISTH ≥ 5 et de signes cliniques ou de défaillances d'organes. Il serait donc intéressant de réaliser une étude prospective sur ce sujet.

Les signes cliniques relevés, ainsi que leurs liens supposés avec la CIVD peuvent prêter à débat. C'est pourquoi nous avons donc préféré parler de signes cliniques classiquement retrouvés dans la CIVD, plutôt que de signes cliniques de la CIVD. Le recueil des données cliniques a été complexe, les comptes rendus des patients étant souvent peu contributifs, les signes cliniques ont pu être sous-estimés.

Certains effectifs étudiés étaient faibles, notamment dans certaines étiologies et services. L'analyse statistique manquait donc parfois de puissance.

11 Conclusion

La CIVD est un syndrome clinico-biologique complexe, pour lequel de nombreuses interrogations subsistent concernant son diagnostic.

Le score ISTH, simple à utiliser, permet d'orienter rapidement le diagnostic de la CIVD. Son intérêt pronostic est important, mais l'établissement de seuils pour les marqueurs relatifs à la fibrine est difficile, en raison de l'absence de Gold Standard diagnostic.

Nos résultats mettent en évidence la pertinence des seuils de FM actuellement utilisés au CHU de Caen. De plus, ils suggèrent que la réduction du seuil de FM pourrait permettre la détection d'un nombre accru de patients avec un score ISTH ≥ 5 , sans modifier l'intérêt pronostic du score concernant la mortalité.

Une étude prospective, impliquant une cohorte plus large, permettrait d'apporter des arguments supplémentaires en faveur de nouveaux seuils dans le score de l'ISTH. La mise en place de bilans systématiques avec recherche de CIVD à l'entrée de certains services, comme l'hématologie, les urgences ou les services d'anesthésie-réanimation, pourrait également être intéressante.

Le ratio DD/FM, des marqueurs moléculaires (TAT, PAP, DD) ou des dosages plus spécifiques (e-XDP, HMGB1) pourraient avoir leur place dans de nouveaux scores diagnostiques pour une approche plus fine de la pathologie.

L'analyse de la courbe optique lors de la mesure du TCA chez les patients atteints de sepsis, ou encore l'identification des NET par une méthode de détection de la fluorescence neutrophilique via la cytométrie en flux, semblent être également des approches prometteuses (136,170,171).

Bibliographie

1. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost.* 1980 Feb 29;43(1):28–33.
2. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost.* 1978 Feb 28;39(1):122–34.
3. Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura M, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. Mie DIC Study Group. *Thromb Haemost.* 1995 Sep;74(3):848–52.
4. Taylor F, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation: On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost.* 2001;86(11):1327–30.
5. Johari V, Loke C. Brief Overview of the Coagulation Cascade. *Disease-a-Month.* 2012 Aug 1;58(8):421–3.
6. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003 Sep;17 Suppl 1:S1-5.
7. Wei AH, Schoenwaelder SM, Andrews RK, Jackson SP. New insights into the haemostatic function of platelets. *British Journal of Haematology.* 2009;147(4):415–30.
8. Berndt MC, Metharom P, Andrews RK. Primary haemostasis: newer insights. *Haemophilia.* 2014 May;20 Suppl 4:15–22.
9. Watson S, Berlanga O, Best D, Frampton J. Update on collagen receptor interactions in platelets: is the two-state model still valid? *Platelets.* 2000 Aug;11(5):252–8.
10. Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Apr;42(3):191–204.
11. Wolberg AS. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007 May;21(3):131–42.
12. Human factor VII activation Mechanisms and perspectives.pdf.
13. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Sep 1;22(9):1381–9.
14. Berry LR, Chan AKC. Thrombin Generation. In: Monagle P, editor. *Haemostasis* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cited 2023 Oct 1]. p. 139–54. (Methods in Molecular Biology; vol. 992). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-339-8_11

15. MEDVED L, WEISEL JW. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. *J Thromb Haemost.* 2009 Feb;7(2):355–9.
16. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem.* 2005;70:247–99.
17. Weisel JW, Veklich Y, Gorkun O. The Sequence of Cleavage of Fibrinopeptides from Fibrinogen is Important for Protofibril Formation and Enhancement of Lateral Aggregation in Fibrin Clots. *Journal of Molecular Biology.* 1993 Jul 5;232(1):285–97.
18. Medved L, Weisel JW, Fibrinogen and Factor XIII Subcommittee of Scientific Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. *J Thromb Haemost.* 2009 Feb;7(2):355–9.
19. Bagoly Z, Koncz Z, Hársfalvi J, Muszbek L. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res.* 2012 Mar;129(3):382–7.
20. Dobrovolsky AB, Titaeva EV. The Fibrinolysis System: Regulation of Activity and Physiologic Functions of Its Main Components. 2002;67(1).
21. Weitz JI, Leslie B, Ginsberg J. Soluble fibrin degradation products potentiate tissue plasminogen activator-induced fibrinogen proteolysis. *J Clin Invest.* 1991 Mar;87(3):1082–90.
22. Apport du dosage des monomères de fibrine en situations obstétricales aiguës: *Annales de Biologie Clinique.* 2022 Mar 1;80(2):183–9.
23. Roychoudhury PK, Khaparde SS, Mattiasson B, Kumar A. Synthesis, regulation and production of urokinase using mammalian cell culture: A comprehensive review. *Biotechnology Advances.* 2006 Sep;24(5):514–28.
24. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020 Dec 1;18(12):3142–53.
25. Oto J, Fernández-Pardo Á, Miralles M, Plana E, España F, Navarro S, et al. Activated protein C assays: A review. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar;502:227–32.
26. Rezaie AR. Regulation of the Protein C Anticoagulant and Antiinflammatory Pathways. *Curr Med Chem.* 2010;17(19):2059–69.
27. Sandset PM. Tissue Factor Pathway Inhibitor (Tfpi) – An Update. *Pathophysiol Haemos Thromb.* 1996;26(Suppl. 4):154–65.
28. Binder BR, Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, et al. Plasminogen Activator Inhibitor 1: Physiological and Pathophysiological Roles. *Physiology.* 2002 Apr;17(2):56–61.
29. Kruihof EKO. Plasminogen Activator Inhibitors - A Review. *Enzyme.* 1988;40(2–3):113–21.
30. Aoki N. The past, present and future of plasmin inhibitor. *Thrombosis Research.* 2005 Jan 1;116(6):455–64.

31. Lagrange J, Lecompte T, Knopp T, Lacolley P, Regnault V. Alpha-2-macroglobulin in hemostasis and thrombosis: An underestimated old double-edged sword. *J Thromb Haemost*. 2022 Apr;20(4):806–15.
32. Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, Iba T. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Critical Care*. 2019 Aug 15;23(1):280.
33. Foley JH, Kim PY, Mutch NJ, Gils A. Insights into thrombin activatable fibrinolysis inhibitor function and regulation. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11 Suppl 1:306–15.
34. Bollaert J, Annane D, Aube H, Bedos J, Cariou A, Ducheyron D, et al. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation*. 2002 Dec;11(8):567–74.
35. Lerolle N, Borgel D, Diehl J. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation*. 2008 Jun;17(4):348–54.
36. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost*. 2001 Dec;27(6):585–92.
37. Yaffe H, Eldor A, Hornshtein E, Sadovsky E. Thromboplastic activity in amniotic fluid during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1977 Oct;50(4):454–6.
38. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002 Dec 19;420(6917):885–91.
39. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004 Jun;50(3):187–96.
40. Delabranche X, Boisramé-Helms J, Asfar P, Berger A, Mootien Y, Lavigne T, et al. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. *Intensive Care Med*. 2013 Oct;39(10):1695–703.
41. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A, Nieuwland R. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *European Journal of Clinical Investigation*. 2004;34(6):392–401.
42. Lacroix R, Sabatier F, Mialhe A, Basire A, Pannell R, Borghi H, et al. Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles: a mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells in vitro. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2432–9.
43. Shimura M, Wada H, Wakita Y, Nakase T, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. 1997 Aug;55(4):169–74.
44. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Ishitani T, Kemmotsu O. Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients: *Critical Care Medicine*. 2001 Feb;29(2):262–6.

45. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *Journal of Intensive Care*. 2014 Mar 6;2(1):20.
46. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2 Suppl):S35-42.
47. Mesters RM, Flörke N, Ostermann H, Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb Haemost*. 1996 Jun;75(6):902–7.
48. Hartemink KJ, Hack CE, Groeneveld ABJ. Relation between coagulation/fibrinolysis and lactate in the course of human septic shock. *J Clin Pathol*. 2010 Nov;63(11):1021–6.
49. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Kumabashiri I, et al. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med*. 2001 Jun;29(6):1164–8.
50. Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I, Morishita E, et al. Study of the balance between coagulation and fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation using molecular markers: *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 1994 Oct;5(5):829–32.
51. Iba T, Levi M, Thachil J, Levy JH. Disseminated Intravascular Coagulation: The Past, Present, and Future Considerations. *Semin Thromb Hemost*. 2022 Nov;48(08):978–87.
52. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation¹. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(11):1924–33.
53. Marcel L. Disseminated Intravascular Coagulation. *The New England Journal of Medicine*. 1999;
54. Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Okabe H, Takatsuki K. Plasma levels of soluble E-selectin in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. 1997 Mar;54(3):219–24.
55. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie*. 2010;30(01):10–6.
56. Chen Z, Zhang H, Qu M, Nan K, Cao H, Cata JP, et al. Review: The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Sepsis and Sepsis-Associated Thrombosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Mar 17;11:653228.
57. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34–45.
58. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*. 2005 Feb;33(2):341–8.

59. Godinjak AG. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in medical intensive care unit. *AMA*. 2016 Dec 6;45(2):89–95.
60. Singh B, Hanson AC, Alhurani R, Wang S, Herasevich V, Cartin-Ceba R, et al. Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004-2010): a population-based study. *Chest*. 2013 May;143(5):1235–42.
61. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2015 Nov;126(5):999–1011.
62. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 Apr;34(4):341–7.
63. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol*. 2000 Jan;95(1):29–33.
64. Pishko AM, Marshall AL. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):303–11.
65. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 1984 Oct 31;52(2):176–82.
66. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 1998 Jun;79(6):1166–70.
67. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem*. 2005 May;51(5):825–9.
68. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003 Jun;16(2):153–68.
69. Kristoffersen AH, Petersen PH, Bjørge L, Røraas T, Sandberg S. Concentration of fibrin monomer in pregnancy and during the postpartum period. *Ann Clin Biochem*. 2019 Nov 1;56(6):692–700.
70. Onishi H, Kaniyu K, Iwashita M, Tanaka A, Watanabe T. Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy. *Ann Clin Biochem*. 2007 Sep;44(Pt 5):449–54.
71. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *JBM*. 2022 Jan;Volume 13:21–44.
72. Lockwood CJ, Krikun G, Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor maintains hemostasis in human endometrium. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Sep;943:77–88.
73. López-Llera M, De La Luz Espinosa M, Manuel Diaz De LP, Linares GR. Abnormal coagulation and fibrinolysis in eclampsia: A clinical and laboratory

- correlation study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1976 Apr 1;124(7):681–7.
74. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):449.e1-7.
 75. de Boer K, Büller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 Jan;98(1):42–7.
 76. Morikawa M, Matsunaga S, Makino S, Takeda Y, Hyoudo H, Nii M, et al. Effect of hypofibrinogenemia on obstetrical disseminated intravascular coagulation in Japan in 2018: a multicenter retrospective cohort study. *Int J Hematol*. 2021 Jul;114(1):18–34.
 77. Moore HB, Gando S, Iba T, Kim PY, Yeh CH, Brohi K, et al. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Mar 1;18(3):740–7.
 78. Gando S, Sawamura A, Hayakawa M. Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Ann Surg*. 2011 Jul;254(1):10–9.
 79. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Hayakawa T, Nakanishi Y. Participation of tissue factor and thrombin in posttraumatic systemic inflammatory syndrome. *Crit Care Med*. 1997 Nov;25(11):1820–6.
 80. Gando S, Nakanishi Y, Tede I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 1995 Nov;23(11):1835–42.
 81. Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: application of clinical decision analysis. *Ann Surg*. 1999 Jan;229(1):121–7.
 82. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: A five-year statewide cohort study. *Injury*. 2017 May;48(5):1074–81.
 83. Uchiumi H, Matsushima T, Yamane A, Doki N, Irisawa H, Saitoh T, et al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2007 Aug;86(2):137–42.
 84. Goldberg MA, Ginsburg D, Mayer RJ, Stone RM, Maguire M, Rosenthal DS, et al. Is Heparin Administration Necessary During Induction Chemotherapy for Patients With Acute Promyelocytic Leukemia? *Blood*. 1987 Jan 1;69(1):187–91.
 85. Kongstad C, Mikkelsen TS, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation in children with cancer: A systematic review. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2020 Jul 3;37(5):390–411.

86. Higuchi T, Toyama D, Hirota Y, Isoyama K, Mori H, Niikura H, et al. Disseminated intravascular coagulation complicating acute lymphoblastic leukemia: A study of childhood and adult cases. *Leukemia & Lymphoma*. 2005 Aug;46(8):1169–76.
87. Ribeiro RC, Pui CH. The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *JCO*. 1986 Aug;4(8):1212–8.
88. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia?: *Current Opinion in Hematology*. 2016 Mar;23(2):121–6.
89. Chang H, Kuo MC, Shih LY, Dunn P, Wang PN, Wu JH, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia: Coagulation profile and bleeding in APL. *European Journal of Haematology*. 2012 Apr;88(4):321–8.
90. Libourel EJ, Klerk CPW, van Norden Y, de Maat MPM, Kruip MJ, Sonneveld P, et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016 Oct 6;128(14):1854–61.
91. Falanga A, Marchetti M. Venous Thromboembolism in the Hematologic Malignancies. *JCO*. 2009 Oct 10;27(29):4848–57.
92. Doeuvre L, Angles-Cano E. Des microparticules cellulaires dévoilent leur fonction fibrinolytique et protéolytique. *Med Sci (Paris)*. 2009 Jan 1;25(1):37–44.
93. Straub P. Diffuse Intravascular Coagulation in Liver Disease? *Semin Thromb Hemost*. 2008 Oct 15;4(01):29–39.
94. Kruskal JB, Robson SC, Franks JJ, Kirsch RE. Elevated fibrin-related and fibrinogen-related antigens in patients with liver disease. *Hepatology*. 1992 Oct;16(4):920–3.
95. Coccheri S, Palareti G, Dalmonte PR, Poggi M, Boggian O. Investigations on intravascular coagulation in liver disease: soluble fibrin monomer complexes in liver cirrhosis. *Haemostasis*. 1979;8(1):8–18.
96. Tournoys DA. DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH.
97. Shimazaki J, Hifumi T, Shimizu K, Oda Y, Kanda J, Kondo Y, et al. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of heat-related illness (Heatstroke Study 2017–2018). *Acute Med Surg*. 2020 Jun 16;7(1):e516.
98. Lonc D, Heidekrueger PI, Bosselmann T, Niclas Broer P, Gertler R, Wolfgang Martin K, et al. Is major burn injury associated with coagulopathy? The value of thrombelastometry in the detection of coagulopathy in major burn injury: A prospective observational study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;76(2):299–308.
99. Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, et al. Presence of Neutrophil Extracellular Traps and Citrullinated Histone H3 in the Bloodstream of Critically Ill Patients. *PLOS ONE*. 2014 Nov 13;9(11):e111755.

100. Drouet - 2010 - Il existe non pas une, mais plusieurs CIVD.pdf [Internet]. [cited 2023 Sep 8]. Available from: https://www.jle.com/download/stv-284209-13256-il_existe_non_pas_une_mais_plusieurs_civd-229265-u.pdf
101. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *J Clin Med*. 2021 Jan 7;10(2):191.
102. Hasiba U, Rosenbach LM, Rockwell D, Lewis JH. DIC-Like Syndrome after Envenomation by the Snake, *Crotalus horridus horridus*. *New England Journal of Medicine*. 1975 Mar 6;292(10):505–7.
103. Heckmann X, Lambert V, Mion G, Ehrhardt A, Marty C, Perotti F, et al. Failure of a Mexican antivenom on recovery from snakebite-related coagulopathy in French Guiana. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 Mar;59(3):193–9.
104. Jung JW, Jeon EJ, Kim JW, Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al. A Fatal Case of Intravascular Coagulation After Bee Sting Acupuncture. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2012 Mar 1;4(2):107–9.
105. Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: Dead end or one way? *Critical Care Medicine*. 2012 Sep;40(9):2704–8.
106. Damus PS, Salzman EW. Disseminated Intravascular Coagulation. *Archives of Surgery*. 1972 Mar 1;104(3):262–5.
107. Colman RW, Robboy SJ, Minna JD. Disseminated intravascular coagulation (DIC): An approach. *The American Journal of Medicine*. 1972 May 1;52(5):679–89.
108. Takada S, Fujiwara S, Inoue T, Kataoka Y, Hadano Y, Matsumoto K, et al. Meningococemia in Adults: A Review of the Literature. *Intern Med*. 2016;55(6):567–72.
109. Lautrette A, Souweine B. LES COAGULATIONS INTRAVASCULAIRES DISSÉMINÉES (CIVD).
110. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol*. 2003 Sep;74(1):17–22.
111. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1871–6.
112. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, Stross P, Garrard C, Littlewood TJ. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *British Journal of Haematology*. 1996;93(2):460–3.
113. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome*. *Critical Care Medicine*. 2002 Aug;30(8):1765.

114. Iba T, Arakawa M, Ohchi Y, Arai T, Sato K, Wada H, et al. Prediction of Early Death in Patients With Sepsis-Associated Coagulation Disorder Treated With Antithrombin Supplementation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Dec 1;24(9_suppl):145S-149S.
115. Kalafatis M, Mann KG. The role of the membrane in the inactivation of factor va by plasmin. Amino acid region 307-348 of factor V plays a critical role in factor Va cofactor function. *J Biol Chem*. 2001 May 25;276(21):18614–23.
116. Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev*. 2011 Jan;25(1):33–7.
117. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):625–31.
118. Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, Takagi M, Nakasaki T, Shimura M, et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. 1999 Apr;60(4):273–8.
119. Wada H, Sakuragawa N. Are Fibrin-Related Markers Useful for the Diagnosis of Thrombosis? *Semin Thromb Hemost*. 2008 Feb;34(1):033–8.
120. Dardik BN, Shainoff JR. Kinetic characterization of a saturable pathway for rapid clearance of circulating fibrin monomer. *Blood*. 1985 Mar;65(3):680–8.
121. Nilsen DW, Brosstad F, Holm B, Kierulf P, Godal HC. Clearance characteristics of des-AA fibrin and des-AABB fibrin, and thrombus-related uptake of des-AABB fibrin as compared to fibrinogen. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1985;178:115–9.
122. Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Jul 1;23(5):460–5.
123. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematology*. 2014 Jun;36(3):228–36.
124. Dempfle CE, Wurst M, Smolinski M, Lorenz S, Osika A, Olenik D, et al. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. *Thromb Haemost*. 2004 Apr;91(4):812–8.
125. Karkouti K, McCluskey SA, Syed S, Pazaratz C, Poonawala H, Crowther MA. The influence of perioperative coagulation status on postoperative blood loss in complex cardiac surgery: a prospective observational study. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1;110(6):1533–40.
126. catalogue_suisse.pdf [Internet]. [cited 2023 Sep 29]. Available from: https://flipbook.3c-e.com/PDF/stago/catalogue_suisse

127. Hamano A, Tanaka S, Takeda Y, Umeda M, Sakata Y. A novel monoclonal antibody to fibrin monomer and soluble fibrin for the detection of soluble fibrin in plasma. *Clin Chim Acta*. 2002 Apr;318(1–2):25–32.
128. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 17;135(2):98–107.
129. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. d-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Jan 1;39(1):55–9.
130. Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. *Adv Clin Chem*. 2015;69:1–46.
131. Gerrits WBJ, Prakke EM, Meer J van der, Vreeken J. Causes of a Negative Ethanol Gelation Test in Diffuse Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost*. 1974;31(2):299–308.
132. Wang M, Kou H, Deng J, Wang H, Guo T, Mei H, et al. Retrospective Evaluation of New Chinese Diagnostic Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129170.
133. Lee JH, Song JW, Song KS. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation: a comparative study using criteria from the International Society versus the Korean Society on Thrombosis and Hemostasis. *Yonsei Med J*. 2007 Aug 31;48(4):595–600.
134. Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol*. 1983;(49):265–75.
135. Groupe Transversal Sepsis Fn (1).doc.
136. Bakhtiari K, Meijers JCM, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2416–21.
137. Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, et al. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2011 Jan;105(1):40–4.
138. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
139. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, et al. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care*. 2016 Sep 14;20:287.

140. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*. 1992 Mar;101(3):816–23.
141. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, Thachil J, Warkentin TE, Levi M. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019 Aug;17(8):1265–8.
142. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019 Nov 27;23(1):374.
143. Wada H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, et al. The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2017 Jul 3;15:17.
144. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016;14:42.
145. Aldo Spadaro VT, Maria Antonietta Freni. High circulating D-dimers are associated with ascites and hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2008 Mar 14;14(10):1549–52.
146. Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(6):1500–6.
147. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, et al. DIC Score in Pregnant Women – A Population Based Modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis Score. *PLoS One*. 2014 Apr 11;9(4):e93240.
148. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013 Apr 1;11(4):761–7.
149. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018 Feb 22;131(8):845–54.
150. Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Seifalian AM. Topical haemostatic agents. *Br J Surg*. 2008 Oct;95(10):1197–225.
151. 12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf
152. recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf

153. Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, Kudo D, Sanui M, Takahashi H, et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit Care*. 2016 Jul 29;20(1):229.
154. Liu Z, Zhu H, Ma X. [Heparin for treatment of sepsis: a systemic review]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014 Mar;26(3):135–41.
155. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine*. 2013 Feb;41(2):580.
156. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 31;366(22):2055–64.
157. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 1;43(3):304–77.
158. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Oct 17;286(15):1869–78.
159. Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, Uchino S, Kudo D, Iizuka Y, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. A multicentre retrospective study. *Thromb Haemost*. 2016 Jun 2;115(6):1157–66.
160. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost*. 2014 Sep;12(9):1470–9.
161. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2016 Apr;42(4):505–20.
162. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):23–32.
163. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012 May 17;344:e3054.
164. Sitbon P. Acide tranexamique en pratique.
165. Barbui T, Falanga A. Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Leukemia. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(06):593–604.
166. Thomas X. Acute Promyelocytic Leukemia: A History over 60 Years—From the Most Malignant to the most Curable Form of Acute Leukemia. *Oncol Ther*. 2019 Jun 1;7(1):33–65.

167. Falanga A, Consonni R, Marchetti M, Locatelli G, Garattini E, Passerini CG, et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*. 1998 Jul 1;92(1):143–51.
168. Brionne-François M, Geara C, Riviere M, Gautier P, Davy J, Querrec AL, et al. Etude prospective de l'utilisation des monomères de fibrine dans le calcul du score diagnostique de CIVD de l'ISTH.
169. Dosage des monomères de fibrine : analyse d'une année d'activité au CHU de Lille [Internet]. *Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose*. [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www.rfht.fr/publication/dosage-des-monomeres-de-fibrine-analyse-dune-annee-dactivite-au-chu-de-lille/>
170. Dempfle CEH, Lorenz S, Smolinski M, Wurst M, West S, Houdijk WPM, et al. Utility of activated partial thromboplastin time waveform analysis for identification of sepsis and overt disseminated intravascular coagulation in patients admitted to a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2004 Feb;32(2):520–4.
171. Toh CH, Samis J, Downey C, Walker J, Becker L, Brufatto N, et al. Biphasic transmittance waveform in the APTT coagulation assay is due to the formation of a Ca(++)-dependent complex of C-reactive protein with very-low-density lipoprotein and is a novel marker of impending disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2002 Oct 1;100(7):2522–9.



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

INTERET DE LA MODIFICATION DES SEUILS DES MONOMERES DE FIBRINE DANS LE SCORE ISTH POUR LE DIAGNOSTIC DE LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

Résumé

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome clinico-biologique complexe, lié à une activation excessive et anormale de la coagulation, associé à une mortalité élevée. Un score ISTH ≥ 5 permet d'orienter le diagnostic, mais les recommandations ne précisent pas les seuils du marqueur relatif à la fibrine à utiliser. Notre travail est une étude rétrospective portant sur une cohorte de 506 patients pendant la période de 2021 à 2022. L'objectif de cette thèse a été d'évaluer l'intérêt d'une modification des seuils des monomères de fibrine au CHU de Caen. L'abaissement du seuil des monomère de fibrine augmente la sensibilité du score ISTH, en permettant un diagnostic biologique plus précoce et l'identification d'un plus grand nombre de patient avec un pronostic défavorable. En revanche, le nombre de CIVD clinique et de signes hémorragiques est moins élevé chez les patients avec un score ISTH ≥ 5 avec les seuils modifiés. Des études prospectives sont nécessaires pour apporter des arguments supplémentaires en faveur de nouveaux seuils.

TITLE

FIBRIN MONOMER ASSAY INTEREST IN DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION DIAGNOSTIC SCORING SYSTEM

Summary

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a complex syndrome associated with excessive coagulation and a high mortality. Diagnosis is based on the ISTH scoring system, but recommendations do not specify elevated fibrin-related marker's thresholds. Our work is a retrospective study on a cohort of 506 patients between 2021 and 2022. The aim was to evaluate the value of modifying the fibrin related marker threshold at Caen University Hospital. Lower threshold increases score sensitivity with early diagnosis and unfavourable prognosis patient identification. Nevertheless, clinical DIC and bleeding signs are lower in patients with ISTH score ≥ 5 with modified threshold. Prospective studies are needed to provide further arguments for this threshold.

Mots-clés

Coagulation intravasculaire disséminée, monomère de fibrine, score ISTH, seuils
