

Université de Poitiers  
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2018

Thèse n°

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(Arrêté du 17 juillet 1987)

et

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES  
DE BIOLOGIE MÉDICALE  
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement  
le 8 octobre 2018 à BREST  
par Monsieur CAPALDO Clément

Titre

Apport des monomères de fibrine dans le diagnostic de la CIVD

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Lippert

Membres : Monsieur le Professeur Yves Ozier

Monsieur le Professeur François Girodon

Madame le Docteur Fanny Mingant

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Hubert Galinat



*Le Doyen,*

Année universitaire 2017 - 2018

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 12/2017)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie



**PHARMACIE**

**Professeurs**

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Gylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

**PAST - Maître de Conférences Associé**

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

**Professeur 2<sup>nd</sup> degré**

- DEBAIL Didier

**Maître de Langue - Anglais**

➤

**Poste d'ATER**

- JUIN Camille

**Poste de Doctorant**

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Éric Lippert, Professeur des Universités d'Hématologie Biologique, Praticien Hospitalier, de me faire l'honneur de présider ce jury, et de m'avoir accueilli à deux reprises au sein de votre service, veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur François Girodon, Professeur des Universités d'Hématologie Biologique, Praticien Hospitalier, d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici toute ma considération et mon respect.

A Monsieur le Professeur Yves Ozier, Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale, Médecin des Hôpitaux, de me faire l'honneur de siéger à ce jury, veuillez trouver ici toute ma considération et mon respect.

A Monsieur le Docteur Hubert Galinat, Biologistes des Hôpitaux, Praticien Hospitalier, de m'avoir encadré pour ce travail de thèse. Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, votre disponibilité et votre soutien à toute épreuve. Soyez assuré de mon immense reconnaissance.

A Madame le Docteur Fanny Mingant, Biologistes des Hôpitaux, Praticien Hospitalier, je vous remercie pour vos relectures, votre implication dans la formation des internes du service, votre bienveillance et de votre patience.

A tous les Biologistes de Brest, Morlaix et Poitiers qui ont consacré de leur temps pour me former et avec qui ce fut un plaisir de travailler : Hubert, Fanny, Caroline, Nathalie, Geneviève, Aurélie, Nadine, Éric, Léa, Adissa, Hervé, Didier, Marie-Sarah, Giny, Hélène, Ahmed, Amélie, Mehdi, Marie-Pierre, Frédéric, Patrice, Nicolas, Julie. Merci à vous tous.

A Madame Claudine Cappelmann, à la direction des affaires médicales du CHRU de Brest, pour son extrême efficacité, sa bienveillance et pour son aide au cours de mes démarches administratives.

A Fabien pour m'avoir permis d'utiliser son splendide schéma de la coagulation (Figure 1) et à Mathieu pour son aide précieuse dans l'amélioration graphique de la Figure 15.

A mes co-internes d'avoir partagé, les ~~dures~~ conditions qui étaient les nôtres : Cynthia, Sophie, Thibault, Benoit, Ysé, Guillermo, Nicolas (4 semestres à le supporter !), Fabien, Maël, Laetitia, Matthieu, Clélia, Stéphanie, Claire, Willy, Charlotte, Benjamin, Marc, Mohammed et Lora.

A toutes les personnes qui n'ont pas du tout participé à la rédaction de ce mémoire mais à qui je tiens à adresser mes remerciements.

Mes amis d'enfance ; Kaké et Colo, Benjamin et Guillaume, José-Maria et à ceux qui nous ont rejoints ; Livia, Marion, Seb, Arno, et Laurent. Mes amis de lycée ; Camille, Marion, Laura, Sarah, Eva, Baptiste, Lucas, et bien sûr à Carla. Mes compagnons d'étude ; Joris et Nicolas. Mes amis tête en l'air ; Estelle, Antoine , Pierre, Stefanie, Antoine , José, Max, Mathilde, Raph, Sandie, Clothilde, John, Céline, Felix, Hervé évidemment, Tristan, Célestin, Mélanie, Emma, Pierrot, Tif, Tof, Yann, Sarah, Etienne, Skave et Pauline. A Georges B et Georges P. Evidement à mes copain-ine-s de la famille Sisi ; Loïs, Maxime, Anaëlle, Marine, Anaïs, Mikel, Romain, Marty, Aline, Iseut, Éricka, Flo, Melig et Pouloute. Enfin et surtout à mes amis brestois ; Mathias, Tibo, Marine et Ericka.

A ma famille, d'être là tout simplement, mes parents Nadine et Michel, ma sœur Lise, à Joëlle, Monique, Olivier, Rémi, Robert et à Hélène ma grand-mère adorée.

*« Heureux qui, comme Ulysse, a fait un beau voyage »*

Joachim Du Bellay

# SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
2.1. CONTEXTE .....	11
2.2. LA CIVD .....	11
2.2.1. <i>Définition</i> .....	11
2.2.2. <i>Epidémiologie</i> .....	12
2.2.3. <i>Rappels sur la physiologie de l'hémostase</i> .....	13
2.2.4. <i>Physiopathologie de la CIVD(2,3,16,17)</i> .....	18
2.3. DIAGNOSTIC DE LA CIVD .....	21
2.3.1. <i>Remarques générales</i> .....	21
2.3.2. <i>Paramètres biologiques</i> .....	22
2.3.3. <i>Score Diagnostique</i> .....	26
2.3.4. <i>Pronostic</i> .....	27
2.4. TRAITEMENT(3,38,58) .....	28
2.5. PRESENTATION DE L'ETUDE.....	30
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>32</b>
3.1. CARACTERISATION DE L'ETUDE.....	32
3.2. RECUEIL DES DONNEES .....	32
3.3. METHODES .....	33
3.3.1. <i>Etude de la performance des DD, MF et du ratio MF/DD dans le diagnostic de la CIVD</i> .....	33
3.3.2. <i>Différence de précocité d'apparition du score ISTH-DD vs ISTH-MF</i> .....	34
3.3.3. <i>Etude de la dynamique des DD et MF dans la cinétique des CIVD</i> .....	34
3.3.4. <i>Valeur des MF, DD et du ratio MF/DD en fonction des pathologies associées aux CIVD</i> .....	34
3.3.5. <i>Impact pronostique des MF, DD et du ratio MF/DD dans les CIVD secondaires aux maladies infectieuses, hémopathies et traumatismes</i> .....	34
3.4. STATISTIQUES .....	35
<b>RESULTATS .....</b>	<b>36</b>
4.1. CARACTERISATION DE LA POPULATION .....	36
4.2. PERFORMANCE DES TESTS DD ET MF DANS LE DIAGNOSTIC DE LA CIVD .....	37
4.3. DIFFERENCE DE PRECOCITE D'APPARITION DU SCORE ISTH-DD vs ISTH-MF .....	38
4.4. DYNAMIQUE DES DD ET MF AU COURS DE LA CINETIQUE DES CIVD .....	40
4.5. VALEUR DES MF, DD ET DU RATIO MF/DD EN FONCTION DES PATHOLOGIES ASSOCIEES AUX CIVD	41
4.6. IMPACT PRONOSTIQUE DES MF, DD ET DU RATIO MF/DD DANS LES CIVD SECONDAIRES AUX MALADIES INFECTIEUSES, HEMOPATHIES ET TRAUMATISMES .....	44
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>49</b>
5.1. PERFORMANCE DES TESTS DD ET MF DANS LE DIAGNOSTIC DE LA CIVD .....	49
5.2. DIFFERENCE DE PRECOCITE D'APPARITION DU SCORE ISTH-DD vs ISTH-MF.....	50
5.3. DYNAMIQUE DES DD ET MF AU COURS DE LA CINETIQUE DES CIVD .....	52

5.4.	VALEUR DES MF, DD ET DU RATIO MF/DD EN FONCTION DES PATHOLOGIES ASSOCIEES AUX CIVD	53
5.5.	IMPACT PRONOSTIQUE DES MF, DD ET DU RATIO MF/DD DANS LES CIVD SECONDAIRES AUX MALADIES INFECTIEUSES, HEMOPATHIES ET TRAUMATISMES.....	56
	<b>PERSPECTIVE :</b> .....	<b>59</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>61</b>
	<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>69</b>
	<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>70</b>

# SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.

..... 71

## **ABREVIATIONS**

AT : Antithrombine

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CS : Complexe soluble

DD : D-Dimères

GFHT : Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

ISTH : International Society for Thrombosis and Haemostasis

MF : Monomères de fibrine

PAI: Plasminogen activator inhibitor-1

PDF : Produit de dégradation du fibrinogène et de la fibrine

PAP : Complexe plasmine- $\alpha$ 2antiplasmine

PC : Protéine C

PS : Protéine S

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TAFI : Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

TAT : Complexe thrombine antithrombine

TCA : Temps de céphaline avec activateur

TFPI : Tissue factor pathway inhibitor

tPA : Activateur tissulaire du plasminogène

TP: Temps de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

TT : Temps de thrombine

ROC : Receiver Operating Characteristic

# INTRODUCTION

## 2.1. Contexte

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une coagulopathie acquise secondaire à une pathologie sous-jacente pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Son diagnostic est complexe du fait de l'absence de marqueur biologique à la fois sensible et spécifique, nécessitant le recours à un score diagnostique. Créé en 2001, le score ISTH est un système de notation basé sur des tests d'hémostase permettant d'identifier les patients atteints de CIVD décompensée(1). Pour calculer ce score l'utilisateur doit doser un marqueur relatif à la fibrine qu'il peut choisir parmi les D-Dimères (DD), les monomères de fibrine (MF), les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF) ou les complexes solubles (CS). Jusqu'à l'introduction récente du test automatisé des MF en biologie de routine, les DD étaient le marqueur relatif à la fibrine le plus performant pour diagnostiquer la CIVD(2). Les MF possèdent des propriétés théoriques intéressantes. Cependant, ils peinent encore à trouver leur place dans le diagnostic de la CIVD. Arrivant au terme de leur inscription dans le référentiel des actes innovants hors nomenclature, les MF doivent démontrer leur intérêt pour entrer à la nomenclature des actes de biologie médicale.

Forts de notre expérience de trois ans avec les MF, nous avons mis à l'épreuve différentes hypothèses issues de notre étude bibliographique ainsi que de notre pratique quotidienne afin de tester en quoi les MF pourraient se démarquer des DD non seulement en terme diagnostique mais aussi en terme pronostique.

## 2.2. La CIVD

### 2.2.1. Définition

Depuis les premiers cas rapportés, la définition et le concept même du syndrome de CIVD n'ont cessé de susciter des débats et controverses (3,4). D'importants travaux de consensus menés au début des années 2000 ont permis de définir ce syndrome(1,2). Les connaissances sur ce sujet n'ont depuis cessé de croître et les récentes avancées sur le sujet relèvent quelques faiblesses du score ISTH (4,5). Toutefois, la définition de l'ISTH que nous utiliserons pour ce travail est toujours actuelle en 2018, mais elle est sans doute amenée à évoluer au cours des années à venir.

En 2001, la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (ISTH) a défini la CIVD comme un syndrome acquis caractérisé une activation intravasculaire de la coagulation diffuse et non contrôlée.

Les tableaux cliniques et biologiques des CIVD sont variables et peuvent évoluer dans le temps. D'un point de vue biologique, la CIVD est dite compensée lorsque les capacités de synthèse hépatique des facteurs de la coagulation ne sont pas dépassées par le processus de consommation. Cette CIVD compensée peut ou non, conduire à une CIVD décompensée, soit lorsque le processus de fibrinolyse est exacerbé ou prédominant, soit lorsque les capacités de synthèse hépatique sont débordées(1). D'un point de vue clinique sont différenciées la CIVD biologique asymptomatique et la CIVD clinique présentant quant à elle des manifestations ischémiques et/ou hémorragiques(2).

### 2.2.2. Epidémiologie

De nombreuses pathologies peuvent entraîner le développement d'une CIVD (Tableau 1)(1,6,7). L'incidence de la CIVD rapportée dans la littérature varie grandement selon les critères de diagnostic, la période, le pays, le type de service, et les pathologies sous-jacentes étudiées(3). Le sepsis et les traumatismes sont les causes les plus fréquentes de CIVD. L'incidence (7,5-45%), l'ampleur des anomalies de la coagulation, la sévérité des symptômes, la mortalité sont d'autant plus importants que l'infection s'accompagne d'un sepsis grave ou d'un choc. Classiquement, la CIVD a été associée aux sepsis causés par des bactéries à Gram négatif bien qu'elle puisse compliquer des infections bactériennes à Gram positif, parasitaires, virales ou fongiques(8,9). Les traumatismes sont aussi fortement pourvoyeurs de CIVD, entre 9 et 45% des patients traumatisés selon les études(10,11). L'incidence des CIVD associées aux autres pathologies est moins importante.

Tableau 1 : Pathologies pouvant être associées aux CIVD décompensées d'après Taylor *et al.*(1) et Lerolle *et al.*(5)

---

**Sepsis/Infection sévère**

**Traumatismes**

Traumatisme cérébral

Contusions tissulaires étendues dans le cadre des polytraumatismes

Embolie graisseuse

**Cancers**

Tumeurs solides métastasées

Hémopathies myéloïdes aiguës (LAM promyélocytaire)

Hémopathies lymphoprolifératives

**Complications de la grossesse**

Embolie amniotique

Hématome rétroplacentaire

Mort fœtale in utero

**Pathologies vasculaires**

Hémangiomes géants

Anévrismes aortiques

**Destruction d'organe**

---

2.2.3. Rappels sur la physiologie de l'hémostase

L'hémostase correspond à l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements. Ce processus localisé et non extensif, de par la présence de mécanismes de régulation extrêmement fins, se traduit par la formation d'un clou plaquettaire par adhésion et agrégation de plaquettes (phase d'hémostase primaire) suivi de la formation d'un caillot par l'action de la thrombine sur le fibrinogène (phase de coagulation). La résolution de ce phénomène passe par une étape de résorption du caillot de fibrine par l'action de la plasmine (phase de fibrinolyse).

Afin de comprendre la physiopathologie de la CIVD, nous avons choisi de détailler plus particulièrement les étapes de coagulation et de fibrinolyse.

2.2.3.1. La coagulation

Le déroulement de coagulation implique une série de réactions protéolytiques dans lesquelles les protéases à sérine inactives sont activées et, à leur tour, activent les protéases plus en aval dans la cascade de la coagulation. La division traditionnelle

du système de coagulation en une voie intrinsèque et extrinsèque (Figure 1) est utile pour l'interprétation des tests d'hémostase *in vitro* mais insuffisante pour décrire le déroulement *in vivo* des phénomènes de coagulation. Le modèle cellulaire de la coagulation sanguine décrit en 2003 par Hoffman *et al*, propose une version alternative de la physiologie de l'hémostase qui permet notamment de mieux appréhender la genèse de la CIVD(12). Dans ce modèle, la coagulation comporte trois étapes se déroulant à la surface de cellules différentes. L'initiation à la membrane de cellules exprimant du FT, l'amplification et la propagation à la surface des plaquettes en voie d'activation et des plaquettes activées (Figure 2).

L'initiation débute par la mise en contact de facteur tissulaire (FT) avec le sang circulant. Le FT faisant partie de la plupart des lipoprotéines membranaires, est soit libéré lors de l'endommagement d'une cellule (y compris les cellules endothéliales) soit sécrété dans le sang par les plaquettes et/ou les monocytes suite à une stimulation. La liaison du facteur VII au FT à la surface de la cellule exprimant le facteur tissulaire permet son activation. Il en découle, à travers une série de réactions enzymatiques ayant lieu sur la membrane cellulaire, l'activation de plusieurs facteurs de la coagulation (facteurs X, IX, XI et II). Il s'agit de la phase d'initiation, aboutissant à la synthèse de premières traces de thrombine. Le complexe prothrombinase ainsi formé par l'association du Xa, Va, des phospholipides anioniques (présents à la surface des cellules activées) et de  $Ca^{2+}$  est capable de convertir une petite quantité de prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

L'amplification est l'étape au cours de laquelle les premières traces de thrombine vont stimuler sa propre génération. La thrombine va activer les plaquettes aboutissant à la libération de facteur V et à l'exposition membranaire de phospholipides anioniques procoagulants. De plus la thrombine générée va activer les facteurs V, VIII, VII et XI qui vont se lier à la surface des plaquettes.

Lors de la phase de propagation, le facteur IXa généré pendant la phase d'initiation se lie, à la surface des plaquettes activées, au facteur VIIIa et à du  $Ca^{2+}$  pour former le complexe ténase. Cette enzyme va activer le facteur X en facteur Xa qui s'associe immédiatement au facteur Va pour former le complexe prothrombinase entraînant une génération explosive de thrombine. Enfin la fibrine soluble sera produite, à partir du fibrinogène, par la thrombine puis stabilisée par le facteur XIII pour former un caillot de fibrine insoluble.

Une fois le caillot constitué, afin d'éviter son extension et sa propagation, la génération de thrombine est régulée à plusieurs niveaux par les inhibiteurs physiologiques de la coagulation : au niveau de la thrombine et du Xa par l'antithrombine, au niveau du Va et du VIIIa par la Protéine C (PC) et son cofacteur la Protéine S (PS) et au niveau du complexe formé par le facteur tissulaire, le facteur VIIa et le facteur Xa par le Tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

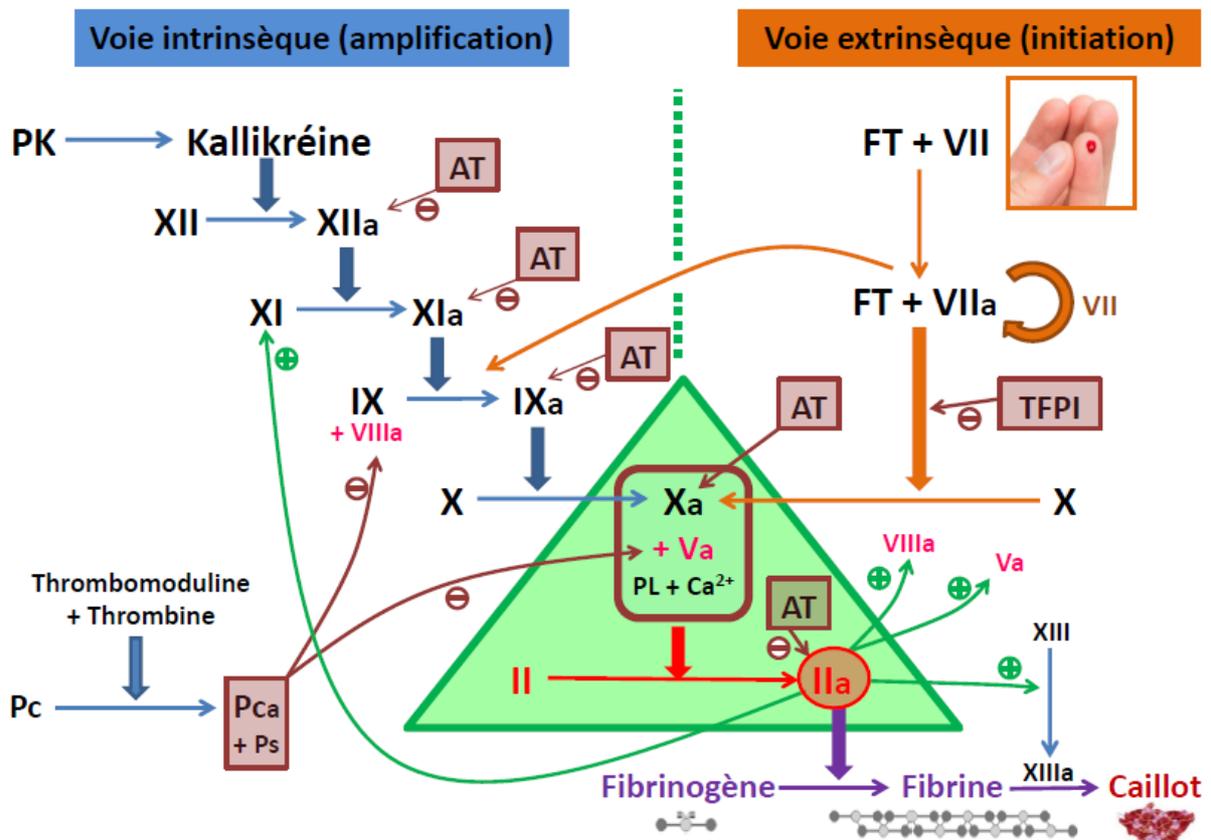


Figure 1 : Cascade de la coagulation d'après F. Le Ny *et al.*

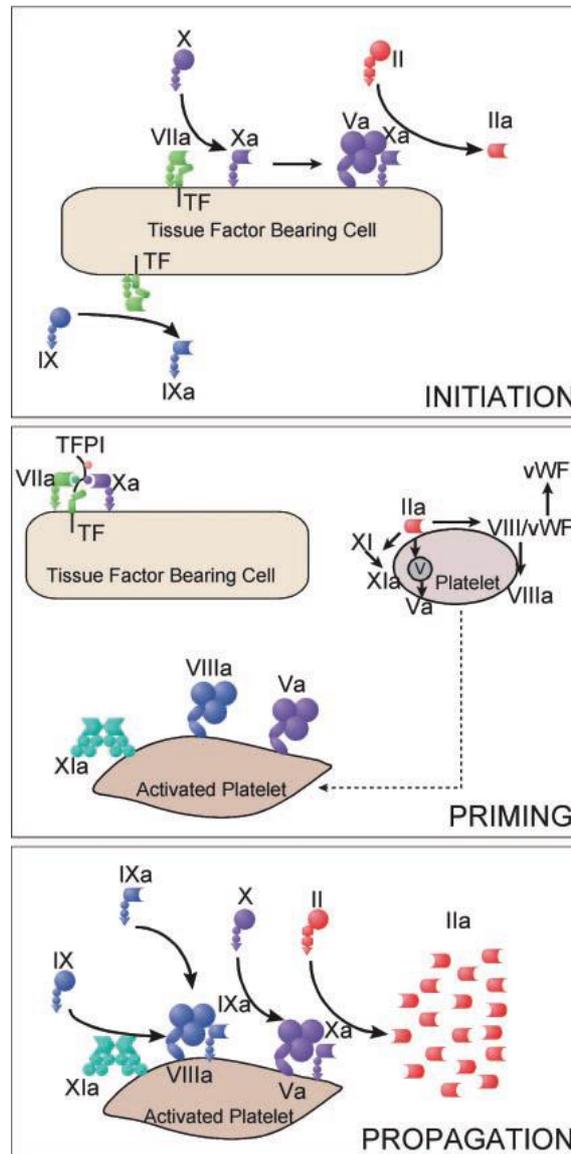


Figure 2 : Modèle cellulaire de la coagulation d'après M. Monroe *et al.*(13)

### 2.2.3.2. Détails de la fibrinoformation

La formation du caillot également appelée fibrinoformation correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

La molécule de fibrinogène se compose de deux sous-unités identiques, chacune formée de trois chaînes, notées  $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$ . Les lettres "A" et "B" présentes dans la nomenclature des chaînes ( $A\alpha$  et  $B\beta$ ) désignent respectivement le fibrinopeptide A (FpA) et le fibrinopeptide B (FpB). Ces chaînes polypeptidiques forment trois domaines : un domaine E inséré au milieu de deux domaines D (Figure 3).



### 2.2.3.3. Fibrinolyse(15)

La dernière étape du processus d'hémostase consiste à résorber les caillots sanguins afin de rétablir le flux sanguin libre dans le vaisseau initialement endommagé et d'éviter la thrombose dans les vaisseaux.

Le plasminogène plasmatique est le précurseur inactif de la plasmine, l'agent actif de la fibrinolyse. La principale fonction de la plasmine est de lyser le caillot de fibrine, à laquelle s'ajoute la fonction de protéolyse de molécules impliquées dans la coagulation : facteurs V, VIII, IX, XI, fibrinogène et la GPIB-IX. La protéolyse de la fibrine et du fibrinogène libère un ensemble hétérogène de molécules appelé les produits de la dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF). Parmi cet ensemble de molécules, les D-dimères nommés ainsi car constitués de deux fragments D issus de la liaison covalente de deux monomères de fibrine, sont spécifiques de la fibrinolyse de la fibrine car formés exclusivement par l'action de la plasmine sur les fibres de fibrine insolubles.

L'activation du plasminogène est principalement due à l'action du t-Pa (activateur tissulaire du plasminogène) synthétisé par les cellules endothéliales. Physiologiquement le t-Pa plasmatique est fortement inactivé par son inhibiteur le PAI-1, mais en présence d'un caillot de fibrine, le t-Pa s'adsorbe sur la fibrine, forme un complexe trimoléculaire plasminogène/t-Pa/fibrine qui active la plasmine ce qui focalise le processus de fibrinolyse au niveau du caillot.

Comme tous les processus de l'hémostase, la fibrinolyse est finement régulée. Les principaux inhibiteurs sont l' $\alpha$ 2antiplasmine qui inhibe rapidement la plasmine circulante par la formation d'un complexe plasmine- $\alpha$ 2antiplasmine (PAP), les inhibiteurs de l'activateur de la coagulation (PAI) et l'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI).

### 2.2.4. Physiopathologie de la CIVD(2,3,16,17)

La physiopathologie des CIVD est un processus caractérisée par une génération excessive de thrombine qui résulte de la combinaison complexe de différents mécanismes de dérégulation agissant à plusieurs niveaux de l'hémostase et pouvant aboutir soit à un état procoagulant, soit un état anticoagulant. L'hypothèse majoritairement retenue est que l'initiation de la coagulation par diverses origines aboutit à une coagulopathie obéissant à un mécanisme unique et commun à toutes les situations cliniques(3,18). Face à cette conception, une vision alternative défend l'idée qu'il existerait non pas une CIVD, mais des CIVD associant les caractéristiques propres de chaque pathologie initiatrice à une coagulopathie(4).

Le processus initiateur de la CIVD est l'exposition excessive et non contrôlée de facteur tissulaire, responsable d'une génération excessive de thrombine(16). De nombreux mécanismes d'exposition du FT existent et diffèrent selon les étiologies. Par exemple le FT peut provenir de lésions tissulaires(19) (traumatisme), du passage de liquide amniotique et de débris placentaires dans le sang maternel(20) (complications obstétricales), être exprimé à la surface des monocytes circulants ou des cellules endothéliales stimulées par une réponse inflammatoire systémique(19,21) (sepsis, traumatisme) ou encore provenir de cellules cancéreuses ou de blastes circulants (tumeurs solides, hémopathies) (22).

Cette initiation de la coagulation excessive fait place à un processus d'amplification qui échappe à la régulation physiologique. La thrombine générée va amplifier sa propre génération déjà excessive. Ce processus est majoré d'un côté par des phénomènes d'apoptose (monocytes, cellules endothéliales) qui apportent des membranes phospholipidiques chargées négativement indispensables à la formation du complexe prothrombinase (23) et d'un autre côté par l'apparition d'un déficit en inhibiteurs naturels de la coagulation (AT, PC, PS, TFPI)(24,25) : déficit lié à la consommation des inhibiteurs due à l'interaction avec les facteurs de la coagulation, à leur dégradation (PAI, élastase des polynucléaires neutrophiles,  $\alpha$  1-antitrypsine,  $\alpha$ 2-antiplasmine,  $\alpha$ 2-macroglobuline) mais aussi par une diminution de leur synthèse. L'interaction entre coagulation et inflammation semble être au centre des mécanismes de la CIVD. La sécrétion de cytokines (TNF  $\alpha$ ) et d'autres médiateurs de l'inflammation a pour conséquence d'induire la production de facteurs procoagulants et antifibrinolytiques tout en inhibant la synthèse des inhibiteurs de la coagulation(26).

De façon paradoxale, ces dérégulations de l'hémostase peuvent aboutir à deux manifestations cliniques opposées. D'une part à des défaillances multiviscérales, entre autres expliquées par la formation de dépôts de fibrine dans les vaisseaux et micro-vaisseaux et d'autre part à des hémorragies responsables d'exsanguination provoquées par un déficit en plaquettes et en facteurs de la coagulation, conséquence de leur consommation excessive. Le mode d'expression clinique dépend principalement du contexte à l'origine de la CIVD(16). Ainsi, Les manifestations hémorragiques sont associées aux complications obstétricales, chocs hémorragiques, aux hémopathies mais rarement aux sepsis. Les manifestations thrombotiques sont fortement associées aux sepsis. La manifestations cliniques

des CIVD liées aux traumatismes évoluent avec le temps : hémorragique dans les premières 48 heures (dilution, hypothermie et acidose) puis thrombotique dans les jours suivants (syndrome de réponse inflammatoire systémique soutenu)(17,27,28). Cependant, l'association entre l'étiologie et les manifestations cliniques n'est pas parfaite, car, par exemple, les symptômes de la CIVD liée au sepsis sont majoritairement thrombotiques (84,7%) mais peuvent être aussi hémorragiques (15,3%)(29).

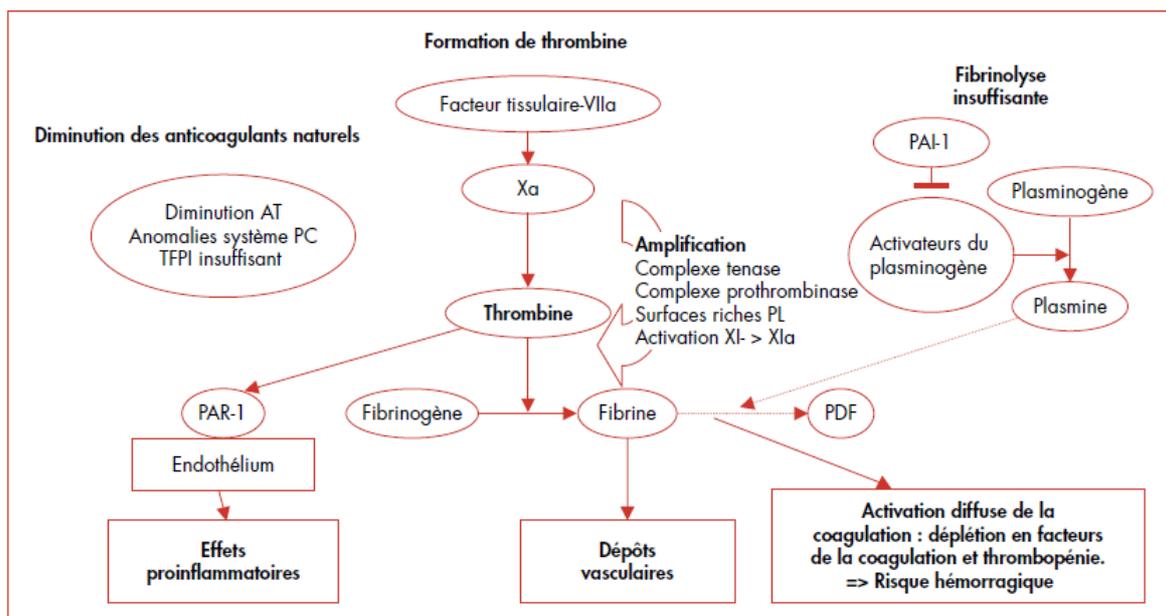


Figure 5 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD selon Lerolle N *et al.* (16)

Des mécanismes physiopathologiques ayant trait à la fibrinolyse pourraient expliquer ces différences de manifestation clinique. Comme le résume Asukua *et al.* dans une revue de la littérature récente (30) (Figure 6), trois types de CIVD peuvent être décrits ; les CIVD avec fibrinolyse atténuée, les CIVD avec excès de fibrinolyse et les CIVD avec fibrinolyse équilibrée. Chacune de ces entités est associée à un type de pathologies pourvoyeuses de CIVD et à un niveau d'expression de TAT, PAP, DD, PAI.

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

Figure 6 : Schéma simplifié de l'activation de la fibrinolyse dans les CIVD selon Asukua *et al.*(30)

L'activation de la coagulation (reflétée par le TAT) est une caractéristique commune dans toutes les CIVD, mais les degrés d'activation fibrinolytique (PAP, DD) diffèrent selon la pathologie sous-jacente. Les CIVD avec fibrinolyse atténuée, classiquement décrites dans les maladies infectieuses, sont caractérisées par une activation de la coagulation plus importante que la fibrinolyse (ratio TAT/PAP élevé, DD modérément augmentés). Parce que le PAI, un inhibiteur de la fibrinolyse est fortement augmenté, la fibrinolyse serait atténuée, la dissolution des multiples microthrombi serait moins efficace, il en résulterait une déficience de la microcirculation par ischémie responsable de défaillances d'organes. La CIVD avec fibrinolyse excessive classiquement décrite dans les leucémies aiguës promyélocyaires et les traumatismes en phase initiale sont caractérisées par un important phénomène de fibrinolyse sans élévation du PAI (ratio TAT/PAP bas, DD fortement augmentés).

### 2.3. Diagnostic de la CIVD

#### 2.3.1. Remarques générales

Il n'existe pas de test d'hémostase suffisamment sensible et spécifique pour être capable de mettre en évidence ce syndrome de façon certaine. Son diagnostic se base sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, combinés sous forme de score. De nombreux scores ont été proposés dans la littérature parmi lesquelles : le score ISTH établi en 2001 permet de diagnostiquer les CIVD décompensées et le score JAAM permettant de diagnostiquer les CIVD compensées et décompensées(1,31).

## 2.3.2. Paramètres biologiques

### 2.3.2.1. Paramètres de l'hémogramme

Une thrombopénie est très fréquemment observée au cours des CIVD et correspond à une consommation excessive des plaquettes. Son intensité est variable et dépend à la fois de l'ampleur du phénomène de consommation autant que du niveau de plaquettes avant l'initiation de la CIVD. Il est aussi possible d'observer l'apparition d'une anémie en cas d'hémorragie ainsi que d'une façon plus rare la présence de schizocytes, reflet de la fragmentation des globules rouges sur les dépôts de fibrine.

### 2.3.2.2. Exploration de l'hémostase

Lorsque la CIVD est décompensée il est observé un allongement des tests globaux de la coagulation ; temps de quick (TQ), temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de thrombine (TT). Cela témoigne de la consommation excessive des facteurs de la coagulation. De façon analogue, le fibrinogène peut être abaissé. Toutefois, dans la majorité des cas, l'hypofibrinogénémie n'est pas observée car le fibrinogène est augmenté en cas de syndrome inflammatoire, une situation qui accompagne la plupart des pathologies pourvoyeuses de CIVD(5). Les inhibiteurs de la coagulation (AT, PC et PS) sont également victimes d'une consommation excessive.

### 2.3.2.3. Exploration de la fibrinof formation et de la fibrinolyse

De nombreux marqueurs permettent d'évaluer la fibrinof formation et la fibrinolyse (Figure 7). Les marqueurs accessibles en routine (MF, CS, DD, PDF) peuvent être utilisés pour calculer le score ISTH, les autres marqueurs (FpA, TAT, PAP, PAI) sont principalement utilisés en recherche. La thrombine est très rapidement inhibée par l'antithrombine, de ce fait elle ne peut être mesurée qu'indirectement en dosant le complexe formé avec l'AT (TAT)(32). Le test de lyse des euglobulines (non représenté sur la figure ci-dessous) est un test global de la fibrinolyse qui consiste à mesurer le temps de lyse d'un caillot formé à partir de plasma préalablement déplété en inhibiteurs de la fibrinolyse. Ce test, assez subjectif et peu répétable, n'est aujourd'hui plus réalisé au CHRU de Brest et il est remplacé une technique de thromboélastométrie rotative (ROTEM®).

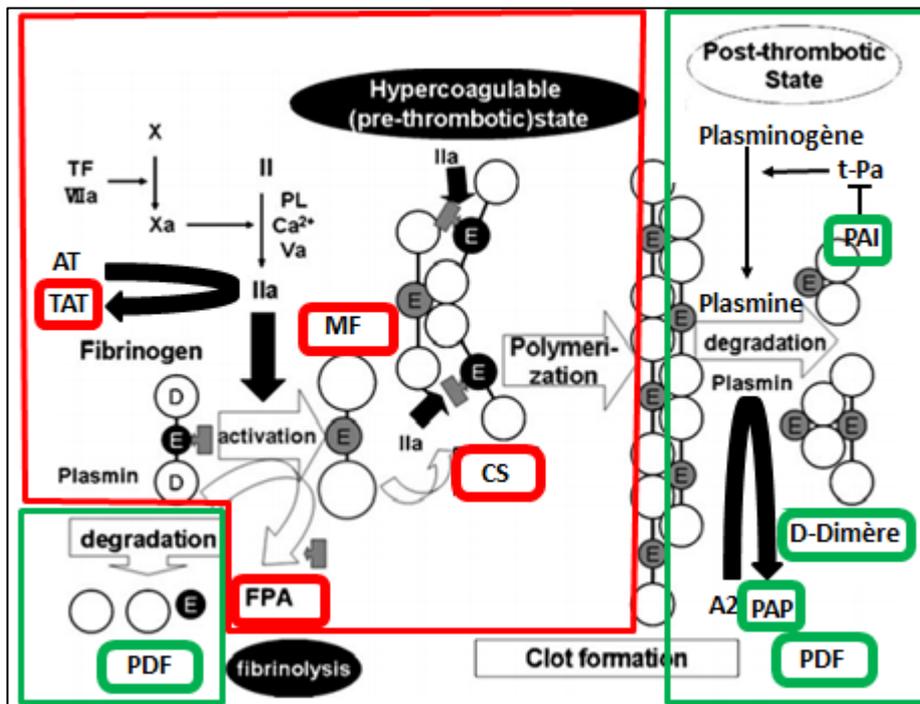


Figure 7 : fibrinoformation (rouge) et fibrinolyse (vert) adapté de Wada H *et al.*(33).  
 En rouge, les marqueurs de la fibrinoformation : complexes thrombine-antithrombine (TAT), monomères de fibrine (MF), fibrinopeptides A (FpA), complexes solubles (CS). En vert, les marqueurs de la fibrinolyse : D-dimères (DD), produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF), complexes plasmine- $\alpha$ 2antiplasmine (PAP), inhibiteur du plasminogène (PAI).

Les marqueurs d'activation de la coagulation (MF, CS, TAT et FpA) sont caractéristiques de l'état pré-thrombotique car ils précèdent la formation du caillot à l'inverse des marqueurs de la fibrinolyse (DD, PDF, PAI, PAP) qui reflètent l'état post-thrombotique. Théoriquement lors de la formation d'une thrombose, les marqueurs de l'activation de la coagulation s'élèvent avant les marqueurs de la fibrinolyse. Pendant une certaine période, les deux types de marqueurs sont présents, la disparition des marqueurs de la fibrinoformation précède celle des marqueurs de la fibrinolyse (Figure 8)(33).

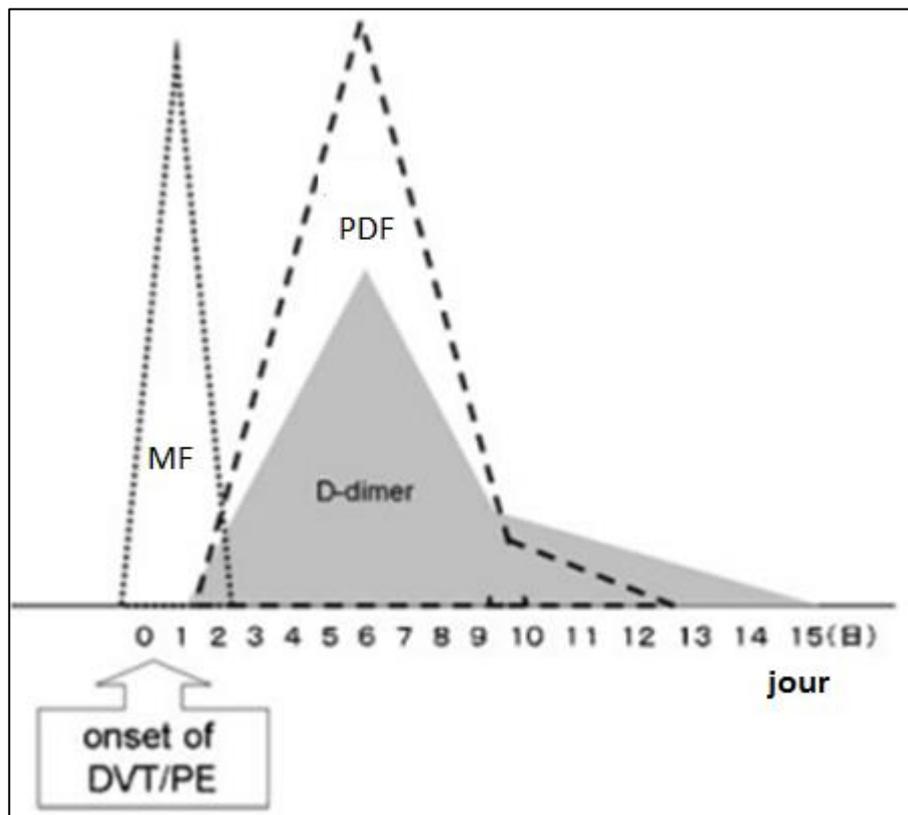


Figure 8 : Cinétique des marqueurs liés à la fibrine après apparition d'un évènement thrombotique d'après Wada *et al.*(33)

❖ Les produits de la dégradation de la fibrine et du fibrinogène

Le terme PDF regroupe un ensemble hétérogène de molécules issues de la dégradation par la plasmine du fibrinogène et de la fibrine. Leur augmentation témoigne d'une activation de la fibrinolyse (produits de dégradation de la fibrine) et/ou de la fibrinogénolyse (produits de dégradation du fibrinogène). Le dosage quantitatif des PDF fait appel à l'agglutination de billes de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal anti-PDF. Il s'agit d'un test manuel de lecture subjective, nécessitant la réalisation de plusieurs dilutions de plasma et ne fournissant que des ordres de grandeur. Pour le diagnostic de la CIVD, les PDF ont été délaissés au profit des DD plus spécifiques de la fibrinolyse, plus précis et facilement automatisables en biologie de routine.

❖ Les D-dimères

Les DD sont des produits de la dégradation de la fibrine stabilisée. Leur nom provient du motif protéique D-D issu de la liaison covalente de deux monomères de fibrine. L'augmentation des DD témoigne spécifiquement de la dégradation de la fibrine stabilisée par le facteur XIII. Les DD possèdent une très bonne sensibilité pour le diagnostic de la CIVD. Toutefois ils manquent de spécificité. En effet, il existe de

nombreux états physiologiques ou pathologiques au cours desquelles les DD peuvent être augmentés sans relever d'une CIVD : maladies thromboemboliques veineuses, grossesses, âge, syndromes inflammatoires, infections, cancers, traumatisme, insuffisance rénale ou hépatique(34). Ces augmentations peuvent être la conséquence d'une fibrinolyse intravasculaire (maladies thromboemboliques veineuses) mais aussi de la fibrinolyse extravasculaire (traumatismes, âge avancé). Avant l'apparition récente d'un test automatisé de dosage des MF, les dosages des DD étaient habituellement préférés pour le diagnostic de la CIVD car relativement plus spécifique que les CS et les PDF (2).

#### ❖ Les complexes solubles

Sous le terme de complexes solubles est rassemblé une variété de complexes associant des monomères de fibrine et du fibrinogène ou divers dérivés protéolytiques du fibrinogène et de la fibrine. Ce marqueur peut être recherché par des tests qualitatifs (test à l'éthanol ou au sulfate de protamine), par des tests quantitatifs, ou par des tests semi-quantitatifs(35). Les CS ont petit à petit été abandonnés dans le diagnostic de la CIVD, car d'une part les résultats des dosages sont peu comparables entre les différents tests et d'autre part ne permettent pas de distinguer clairement la fibrinof formation de la fibrinolyse(36).

#### ❖ Les monomères de fibrines

Le terme « monomère fibrine » regroupe à la fois les MF circulant seuls ou associés au fibrinogène et PDF sous forme de complexes solubles. Le test STA-Liatest FM de STAGO, utilisé dans cette étude, est un dosage quantitatif des MF par une méthode immuno-turbidimétrique automatisée (domaine de mesure compris entre 5 et 200 µg/mL). Le plasma testé est mis en présence de microparticules de latex couplées à des anticorps monoclonaux spécifiques des MF par leur affinité pour un épitope exposé sur le domaine E après l'action de la thrombine sur le fibrinogène(37). Il n'existe pas de réactions croisées avec le fibrinogène et les PDF. Ainsi en présence de MF, une réaction anticorps-antigène entraîne une agglutination des microparticules de latex, ce qui provoque un effet de trouble dans le milieu réactionnel. La quantité de MF est proportionnelle à l'augmentation de turbidimétrie du milieu mesuré par spectrophotométrie.

**Théoriquement**, les MF par rapport aux DD possèdent de nombreux avantages, qui pourraient être intéressants pour le diagnostic de la CIVD :

- Précoces, les MF sont un marqueur de l'activation de la coagulation(33).
- Spécifiques, les MF sanguins ne peuvent résulter que de la formation de fibrine intravasculaire et ne seraient pas affectés par la synthèse de fibrine extravasculaire (à la différence des DD pouvant résulter d'une fibrinolyse extravasculaire)(38). Il en résulte que les MF sont compris dans les valeurs normales au cours des situations physiologiques et pathologiques suivantes : grossesse(39), âge et syndromes inflammatoires.
- Disparition rapide et concomitante à l'arrêt de l'activation de la coagulation contrairement aux DD et PDF qui se négativent après la résorption complète du caillot et leur clairance plasmatique(33).

### 2.3.3. Score Diagnostique

Le score ISTH établi en 2001 permet de diagnostiquer les CIVD décompensées, il repose sur des critères cliniques et biologiques(1). La présence d'une pathologie associée aux CIVD est une condition nécessaire pour calculer le score ISTH (Tableau 1). Lorsque cette condition est satisfaite, le score de l'ISTH peut être calculé grâce à la détermination de quatre paramètres biologiques (Tableau 2) : Temps de Quick (TQ), numération plaquettaire, fibrinogène et un marqueur relatif à la fibrine (CS, MF, DD, PDF). Concernant les marqueurs de la fibrine, l'attribution des points se fait en fonction de leurs niveaux d'expression. Deux points sont attribués en cas de faible augmentation et trois points en cas de forte augmentation. La détermination des seuils quantitatifs est laissée au soin de l'utilisateur par L'ISTH : le seuil « bas » (augmentation modérée) est déterminé pour être sensible, le seuil « haut » (forte augmentation) doit être spécifique. Les seuils « hauts » de monomères de fibrine et des D-dimères indiqués dans la notice du fournisseur STAGO et couramment utilisé dans la littérature sont : MF>10 µg/mL, DD>4 µg/mL, et les seuils « bas » sont pour les MF à 5 µg/mL et pour les DD à 0,5µg/mL(10,40–43). L'ISTH recommande de répéter quotidiennement l'ensemble des tests nécessaires à l'établissement du score dans les CIVD décompensées, afin d'en apprécier l'évolution, y compris pour les patients avec un score < 5 (détection d'un éventuel basculement vers une CIVD décompensée).

D'autres scores ont été proposés, parmi lesquelles, le score JAAM qui se base sur la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), la numération

plaquettaire, le temps de Quick et le dosage des PDF(44). Ce score se distingue du score ISTH par une meilleure sensibilité mais une spécificité inférieure pour le diagnostic de CIVD décompensée(5).

Tableau 2 : Score ISTH avec les seuils communément utilisés dans la littérature(1,10,40–43)

|                                 | 0 point | 1 point    | 2 points     | 3 points |
|---------------------------------|---------|------------|--------------|----------|
| <b>Plaquettes (G/L)</b>         | > 100   | < 100      | <50          |          |
| <b>Élévation du TQ (Sec)</b>    | < 3     | ≥ 3 et < 6 | ≥ 6          |          |
| <b>Fibrinogène (g/L)</b>        | > 1     | ≤1         |              |          |
| <b>Marqueur de la Fibrine :</b> |         |            |              |          |
| MF (µg/mL)                      | < 5     |            | ≥ 5 et < 10  | ≥ 10     |
| ou                              |         |            |              |          |
| DD (µg/mL)                      | < 0,5   |            | ≥ 0,5 et < 4 | ≥ 4      |

Si score ≥5 : compatible avec une CIVD décompensée ; répéter quotidiennement le score  
 Si score <5 : évoque sans affirmer une CIVD « compensée » ; répéter à 24 ou 48 heures.

#### 2.3.4. Pronostic

La CIVD décompensée (ISTH≥5) est fortement corrélée à la mortalité à 28 jours, sa capacité de prédire la mortalité est équivalente au score APACHE II, un score pronostique utilisés en réanimation(45). De plus, il a été observé que le taux de décès augmente avec l'ampleur des troubles de la coagulation et qu'à partir d'un score ISTH≥5 la mortalité s'élève en parallèle du score : La mortalité des CIVD avec un score ISTH à 8 est supérieure à la mortalité des CIVD avec un score ISTH à 5(10). Comme tous les marqueurs épidémiologiques dans la CIVD, la mortalité est difficile à comparer d'une étude à l'autre car elle varie grandement selon la période, le pays, le type d'unité médicale, les critères de diagnostic et les troubles sous-jacents étudiés. Par exemple, la mortalité liée à la CIVD d'une même cohorte peut être de 22% ou 46% lorsque l'on utilise respectivement le score JAAM ou celui de l'ISTH, car un score JAAM inclut les patients avec une CIVD compensée ou décompensée alors que le score ISTH ne diagnostique que les patients atteints de CIVD décompensées(46). Cependant, plusieurs enquêtes épidémiologiques de grande envergure ont observé une amélioration de la mortalité due aux CIVD au cours des deux dernières décennies(47–49) mais il n'est pas clairement défini si ces meilleurs résultats sont dus à une meilleure compréhension de la pathologie ou à une amélioration de la prise en charge générale des patients gravement malades.

L'impact pronostique des marqueurs biologiques a principalement été étudié dans les CIVD associées aux maladies infectieuses. Il est clairement prouvé que la progression du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) vers le sepsis, le sepsis grave jusqu'au choc septique est associée à une augmentation de l'incidence des CIVD, une augmentation des dysfonctionnements d'organes et une augmentation de la mortalité(50). Chez les patients atteints de sepsis sévère, une progression au cours de l'hospitalisation des anomalies de la coagulation est associée à un dysfonctionnement progressif d'organe et à une survie réduite(51). Un score ISTH>5 chez un patient septique est un facteur prédictif indépendant de morbidité et de mortalité à 28 jours(52). Indépendamment du score ISTH, plusieurs marqueurs de la coagulation (AT, PC et les MF) ont été décrits comme pronostiques dans les CIVD liées au sepsis(9,43,53–56). La CIVD induite par les hémopathies peut être responsable de saignements importants, particulièrement lors des leucémies aiguës promyélocytaires où l'on observe une mortalité précoce (avant induction) de l'ordre de 5% à 30% des patients(57). Le traitement en urgence par de l'acide tout trans-rétinoïque permet de diminuer fortement la mortalité précoce liée aux CIVD.

#### **2.4. Traitement(3,38,58)**

La pierre angulaire du traitement des CIVD repose sur la gestion de la pathologie ayant provoqué la coagulopathie. Dans les cas des CIVD décompensées il est essentiel d'instaurer un traitement de support en plus de la prise en charge des troubles sous-jacents. Le moment du début du traitement a son importance, un traitement trop précoce (avant le diagnostic de la CIVD), pouvant déréguler l'hémostase physiologique sans apporter de bénéfice. En effet, il a été observé, par exemple, que les concentrés de facteurs anticoagulants améliorent l'issue des sepsis sévères seulement chez les patients atteints de CIVD décompensées(59–61)

##### ❖ Thérapies transfusionnelles

Une thrombopénie et/ou un déficit en facteur de la coagulation peut prédisposer à des complications hémorragiques majeures. Bien que le bénéfice supposé de la transfusion de plasma frais congelé (PFC), de plaquettes, de facteurs de coagulation (PPSB), de concentrés de fibrinogène ou des cryoprécipités n'ait pas encore été établis dans des essais contrôlés randomisés, ces traitements sont considérés comme une option judicieuse chez les patients présentant une hémorragie active ou

avec un risque élevé d'hémorragie(3,58). L'effet du facteur VII activé humain recombinant dans la CIVD avec saignement grave est inconnu.

#### ❖ Traitements anticoagulants

Le traitement anticoagulant pour lutter contre l'état d'hypercoagulabilité chez les patients atteints de CIVD reste un sujet de débat. Toutefois, l'ISTH recommande l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou d'héparine non fractionnée (HNF) dans les CIVD de phénotype thrombotique malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé ayant démontré un intérêt de l'héparine dans cette indication. La prophylaxie par faible dose d'HBPM pour prévenir la survenue de thromboembolie veineuse reste préconisée chez les patients hospitalisés atteints d'une CIVD sans saignement actif. L'administration d'antithrombine, de thrombomoduline recombinante humaine ou de protéine C activée peut être envisagée car ces molécules ont permis d'améliorer la survie chez les patients atteints de CIVD liées au sepsis dans plusieurs études(3). Néanmoins, de nouveaux essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de ces thérapeutiques.

#### ❖ Traitements antifibrinolytiques

L'acide tranexamique est une molécule de synthèse dérivée des analogues de la lysine qui est capable de se lier de façon réversible au plasminogène inhibant son activation en plasmine. Seuls les patients présentant une hémorragie sévère secondaire à une CIVD avec fibrinolyse excessive (leucémie aiguë ou traumatisme en phase initiale) peuvent être traités par l'acide tranexamique.

Dans le cas des traumatismes, ce médicament doit être administré le plus tôt possible, car tout retard réduit son efficacité et pourrait être nocif(62). L'utilisation d'agent antifibrinolytiques dans les leucémies aiguës promyélocytaire doit être réalisée avec précaution car des cas de complications thrombotiques fatales ont été rapportés lors d'utilisation conjointe d'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) et d'acide tranexamique(63), ainsi les agents antifibrinolytiques dans le cadre des hémopathies ne doivent, en principe, être envisagés qu'en cas d'hémorragie grave menaçant le pronostic vital(64).

## 2.5. Présentation de l'étude

Les MF possèdent des propriétés théoriques intéressantes. Cependant, les études ayant démontrées leur intérêt dans le diagnostic de la CIVD sont peu nombreuses. L'objectif de ce travail est de préciser la place du paramètre MF dans l'étude des CIVD. Par une étude rétrospective des pratiques de routine, nous souhaitons soulever des pistes de recherche en vue d'études ultérieures. Le but de cette analyse globale est donc de dégager des questions qui pourraient faire ultérieurement l'objet de travaux prospectifs plus ciblés. Pour cela, nous avons mis à l'épreuve différentes hypothèses issues de notre étude bibliographique ainsi que de notre pratique quotidienne. Dans le cas où l'une de ces hypothèses serait vérifiée, une étude prospective pourrait être menée pour confirmer nos résultats préliminaires.

Cinq hypothèses ont ainsi été formulées puis testées sur notre échantillon de patients.

1. La première hypothèse part du postulat que les MF seraient moins souvent faussement augmentés en dehors des situations cliniques de CIVD et de thromboses, et ainsi plus spécifiques ; les MF ainsi que le ratio MF/DD pourraient être, en condition réelle, plus performants que les DD pour le diagnostic de la CIVD.
2. La deuxième hypothèse se base sur le fait que l'activation de la coagulation (se traduisant par l'apparition de MF) est antérieure à la fibrinolyse (conduisant à l'augmentation des DD), et que, par conséquent, le score ISTH-MF pourrait se positiver de façon plus précoce que le score ISTH-DD lors du développement d'une CIVD. Cette deuxième hypothèse pourrait donc se formuler de la manière suivante : les MF sont un marqueur plus précoce de CIVD que les DD.
3. L'observation, dans notre pratique quotidienne, d'une dynamique plus importante des MF par rapport aux DD au cours des cinétiques observées chez les patients atteints de CIVD, nous fait penser que les MF pourraient avoir un intérêt supérieur aux DD pour suivre l'évolution de la CIVD.
4. De nombreuses publications montrent que la CIVD est un syndrome hétérogène puisqu'il rassemble plusieurs entités physiopathologiques

dépendant de la pathologie sous-jacente, avec un continuum dans l'expression de la fibrinolyse (depuis la fibrinolyse atténuée à la fibrinolyse excessive), défini par le niveau d'expression des marqueurs d'activation de la coagulation (TAT) et de la fibrinolyse (PAI, PAP, PDF, DD). L'emploi des MF présentant l'avantage d'être accessible en routine et la comparaison des MF (marqueurs de l'activation de la coagulation), avec les DD (marqueurs de fibrinolyse) pourrait donc facilement permettre d'observer, selon les pathologies concernées, les profils de « CIVD avec fibrinolyse excessive » et de « CIVD avec fibrinolyse atténuée » décrits dans la littérature.

5. Deux études récentes ont mis en évidence le caractère pronostique des MF dans les CIVD liées aux maladies infectieuses (43,53).

D'une part, nous vérifierons que ce résultat est reproductible dans la cohorte de cette étude aussi bien dans le cadre des CIVD liées aux maladies infectieuses que des CIVD liées aux hémopathies et aux traumatismes.

D'autre part, nous testerons la capacité du ratio MF/DD à être pronostique, car ce paramètre composite nous semble être un bon candidat de par sa capacité à prendre en compte non seulement la constitution d'un thrombus (MF) mais aussi la résolution de la thrombose avec la fibrinolyse secondaire(DD).

# MATERIELS ET METHODES

## 3.1. Caractérisation de l'étude

Notre étude est une analyse rétrospective monocentrique portant sur les analyses réalisées au laboratoire d'hématologie du CHRU de Brest entre le 1<sup>er</sup> décembre 2014 et le 31 janvier 2018.

Les critères d'inclusions des patients retenus pour cette étude étaient l'existence d'au moins deux examens biologiques visant à explorer une CIVD, espacés de moins de 48 heures et comprenant tous les paramètres biologiques nécessaires au calcul du score ISTH (numération plaquettaire, Taux de Quick, fibrinogène, monomères de fibrine et D-dimères). Ont été exclus, les patients ne correspondant pas aux critères d'inclusions cités ci-dessus ainsi que les patientes enceintes incluses dans une étude prospective actuellement en cours au CHRU de Brest.

## 3.2. Recueil des données

### 3.2.1.1. Paramètres biologiques

Les dosages des paramètres d'hémostase ainsi que la numération plaquettaire ont été réalisés au laboratoire d'hématologie du CHRU de Brest selon les recommandations du groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT)(65). Les plaquettes ont été dénombrées par la mesure de l'impédance ou par fluorescence optique sur l'automate XE- 5000 (Sysmex Kobe, Japan) à partir de prélèvements sanguins réalisés sur tube EDTA (BD Vacutainer EDTA K2®).

Les dosages des paramètres d'hémostase ont été réalisés, à partir de prélèvements de sang réalisés sur tube citraté (BD Vacutainer citrate de sodium 0,109M®) avec l'automate de coagulation STA-R® (Stago Asnières, France). Les monomères de fibrine ont été mesurés par une méthode immuno-turbidimétrique avec le réactif STA-Liatest FM® (Stago Asnières®, France), les D-dimères par une méthode immuno-turbidimétrique avec le réactif STA-Liatest D-Di Plus® (Stago Asnières-, France), le TP par une méthode chromométrique avec le réactif STA-Neoplastine Cl Plus 10® (Stago Asnières, France), le fibrinogène par une méthode chromométrique avec le réactif STA®-Liquid Fib (Stago Asnières, France).

### 3.2.1.2. Caractérisation de la population

Le diagnostic de la CIVD a été réalisé en accord avec les recommandations de l'ISTH(10,42). Deux scores étaient calculés systématiquement : les scores ISTH-DD et ISTH-MF utilisant respectivement comme marqueur lié à la fibrine, les DD et MF.

Conformément à la définition, les patients présentant une CIVD associent une pathologie pourvoyeuse de CIVD (Tableau 1) **et** un score ISTH  $\geq 5$  (ISTH DD et/ou ISTH-MF) (Tableau 2) au moins une fois au cours de la cinétique.

Les patients non atteints de CIVD sont définis par l'absence de pathologie pourvoyeuse de CIVD et/ou d'un score ISTH-DD et ISTH-MF  $< 5$ .

### 3.2.1.3. Paramètres cliniques

Les données cliniques ont été recueillies dans le dossier informatisé du patient. Au minimum, les informations suivantes ont été colligées :

- l'âge, le sexe
- la présence documentée ou l'absence de pathologie pourvoyeuse de CIVD
- la survie hospitalière à J28 à partir de chaque dosage de MF ou DD.

## 3.3. Méthodes

Afin de répondre aux différentes hypothèses émises, plusieurs méthodes ont été employées. En voici la description :

### 3.3.1. Etude de la performance des DD, MF et du ratio MF/DD dans le diagnostic de la CIVD

A partir de la cohorte de patients, nous avons tracé les courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) pour les DD, MF et le ratio MF/DD afin d'évaluer la performance diagnostique de chacun de ces tests pour la CIVD. Le diagnostic de CIVD pour un patient donné a été réalisé conformément aux recommandations de l'ISTH, c'est-à-dire présenter une pathologie pourvoyeuse de CIVD et présenter l'un des deux scores ISTH-MF ou ISTH-DD au moins égal à 5 à l'un des temps de la cinétique.

Ont été exclus de cette analyse, les dosages de MF et DD précoces ou tardifs des cinétiques (de patients atteints de CIVD) pour lesquelles les scores l'ISTH-DD et ISTH-MF étaient  $< 5$  (points exclus  $n= 61/402$ ). Cette exclusion avait pour but d'éviter de biaiser les performances de ces tests par des données antérieures ou postérieures à un épisode de CIVD. Par exemple, pour un patient atteint d'une pathologie associée aux CIVD pour lequel nous avons pu calculer le score ISTH à

quatre temps différents (ISTH à T1 =4, ISTH à T2=5, ISTH à T3=5, ISTH à T4=3), seules les valeurs des DD et MF des temps T2 et T3 ont été employées pour réaliser les courbes ROC.

### 3.3.2. Différence de précocité d'apparition du score ISTH-DD vs ISTH-MF

Au sein de la cohorte de patients présentant une CIVD, nous avons relevé les cas où la positivité du score ISTH-DD et ISTH-MF était dissociée dans le temps. Il était considéré que les MF étaient un marqueur plus précoce que les DD lorsque le score ISTH-MF était le premier à se positiver dans la cinétique.

### 3.3.3. Etude de la dynamique des DD et MF dans la cinétique des CIVD

Au sein de la cohorte de patients présentant une CIVD, les variations (>10%) de la valeur des DD et MF par rapport à la valeur antérieure ainsi que le sens des variations ont été colligés. Cette analyse nécessitant une antériorité n'a pu être conduite qu'à partir du deuxième prélèvement de chaque cinétique, soit sur 261 prélèvements parmi les 402 prélèvements des patients avec CIVD.

### 3.3.4. Valeur des MF, DD et du ratio MF/DD en fonction des pathologies associées aux CIVD

Toujours au sein de cette même cohorte, nous avons étudié le niveau d'expression des MF, des DD et du ratio MF/DD en fonction de la pathologie associée à la CIVD et nous l'avons comparé aux niveaux atteints en l'absence de CIVD.

### 3.3.5. Impact pronostique des MF, DD et du ratio MF/DD dans les CIVD secondaires aux maladies infectieuses, hémopathies et traumatismes

Au sein de cette même cohorte de patients avec CIVD mais restreinte aux maladies infectieuses, hémopathies ou traumatismes nous avons souhaité savoir pour chacun des paramètres DD, MF et ratio MF/DD, s'il existait des valeurs seuils pour ces paramètres, liées à la survie à 28 jours à compter du diagnostic, en se basant sur les bilans réalisés au diagnostic et au cours du suivi (valeurs des MF, DD et du ratio MF/DD).

Nous avons alors calculé pour un paramètre donné et une pathologie donnée, par une méthode ROC, le seuil optimal permettant de séparer les groupes de patients décédant ou ne décédant pas 28 jours à compter du diagnostic.

Une fois ce seuil obtenu, nous avons réparti nos patients en deux catégories. La première catégorie comprend les patients dont la valeur maximale du paramètre au cours de la cinétique reste toujours en dessous du seuil déterminé par la courbe

ROC. La deuxième catégorie comprend les patients pour lesquels la valeur maximale du paramètre au cours de la cinétique dépasse au moins une fois le seuil déterminé par la courbe ROC. Nous avons ensuite tracé les courbes de survie par une analyse de Kaplan-Meier permettant de comparer les survies entre les deux groupes.

### **3.4. Statistiques**

La comparaison des performances diagnostiques ainsi que la détermination des seuils optimaux de chaque couple paramètre/étiologie étudié ont été réalisées par l'analyse de courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Selon les seuils déterminés, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative ont été calculées.

Les médianes ont été comparées grâce au test de Wilcoxon-Mann et Whitney.

Pour la comparaison de pourcentages nous avons utilisé le test du Khi2.

Les survies hospitalières ont été représentées grâce à la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Log-rank. Le rapport de risque (HR) et l'intervalle de confiance bilatéral à 95% ont été calculés.

Une p-value inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Les courbes ROC ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT® (Addinsoft, Paris).

Les autres analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism ® Version 6.0.

# RESULTATS

## 4.1. Caractérisation de la population

Entre le 1<sup>er</sup> décembre 2014 et le 31 janvier 2018, 4762 patients ont bénéficié d'un dosage conjoint de MF et de DD au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest.

Parmi eux, 395 patients ont été inclus dans cette étude (Cf 3.1) : 181 femmes et 214 hommes avec pour médiane d'âge 46 ans (min=2 jours, max=94 ans). Parmi ces patients, 141 ont développé une CIVD et 256 n'ont pas développé de CIVD. Le nombre de prélèvements s'élève à 402 pour les patients avec CIVD et à 561 pour les patients sans CIVD. La médiane (min/max) du nombre de prélèvements par patient est de 2 (min=2, max=10) prélèvements pour les patients avec CIVD et de 2 (min=2, max=7) prélèvements pour les patients sans CIVD.

Les pathologies pourvoyeuses de CIVD étaient dans l'ordre décroissant : la maladie infectieuse (n=38), l'hémopathie (n=34), le traumatisme (n=29), le choc hémorragique (n=12), le cancer métastatique (n=10), une complication obstétricale (n=7), l'anévrisme aortique (n=6) et la destruction d'organe (pancréatique n=3, hépatique n=2) (Figure 9).

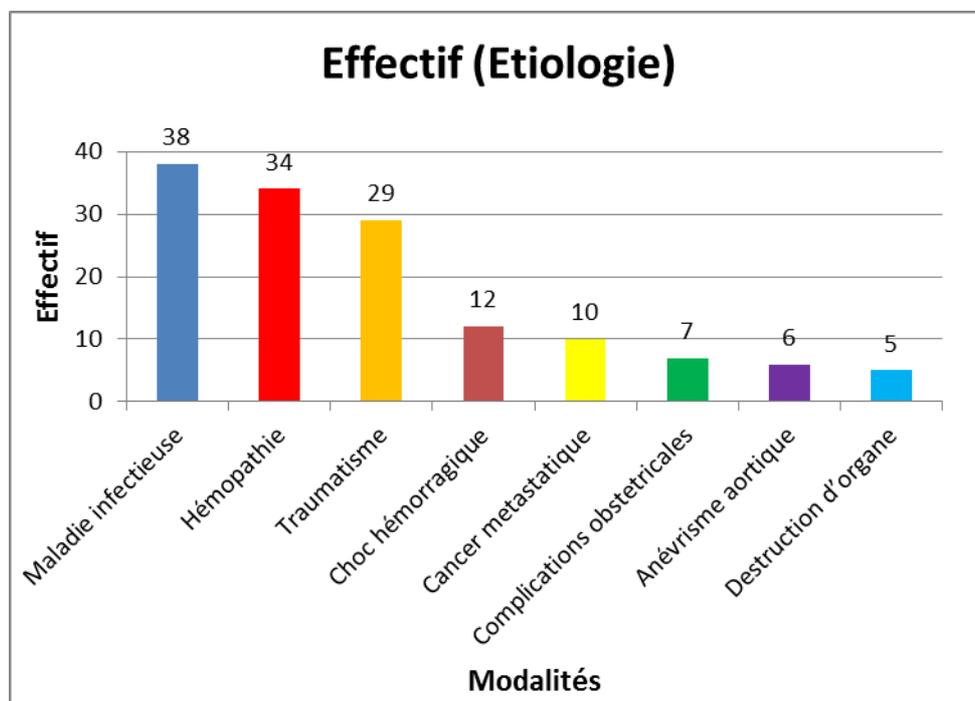


Figure 9 : Effectifs de patients atteints de CIVD en fonction de la pathologie pourvoyeuse

## 4.2. Performance des tests DD et MF dans le diagnostic de la CIVD

La sensibilité (Se), spécificité (Spé), valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) et les seuils obtenus par l'analyse des courbes ROC (Figure 10) des MF, DD et du ratio MF/DD sont rapportés dans le Tableau 3.

L'aire sous la courbe (AUC) ROC relative au paramètre DD (0.78) est significativement plus grande ( $p < 0,05$ ) que l'AUC des courbes ROC relatives au paramètre MF (0.73) et du ratio MF/DD (0.5). Les DD seraient le paramètre le plus sensible : Se=82.7% pour un seuil à 3.7  $\mu\text{g/mL}$  (contre Se = 69.6% pour un seuil de MF à 50.2  $\mu\text{g/mL}$ ) alors que les MF seraient le paramètre le plus spécifique : Spé=70.7% pour un seuil à 50.2  $\mu\text{g/mL}$ . (contre Spé = 60.4% pour un seuil de DD à 3.7  $\mu\text{g/mL}$ ). Au seuil de 10  $\mu\text{g/mL}$  utilisé dans la littérature les performances des MF sont les suivantes : Se=89,3%, Spé=42,9%, VPP=47,7% et VPN=87,7%.

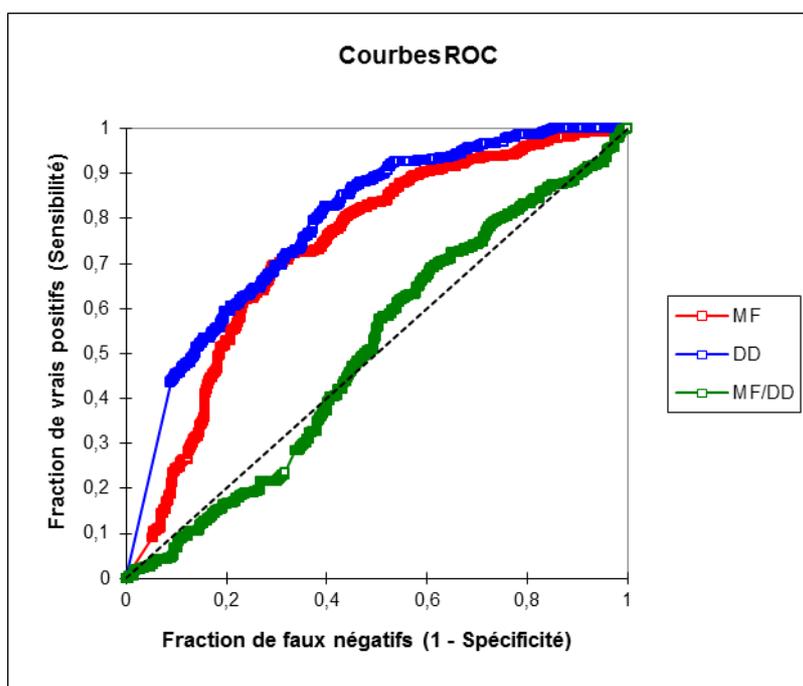


Figure 10 : Courbes ROC des MF (rouge), DD (bleu) et du ratio MF/DD (vert) pour le diagnostic de la CIVD. L'aire sous la courbe des DD et des MF était respectivement de 0,78 et 0,73 ( $p < 0,05$ )

Tableau 3 : Sensibilité (Se), Spécificité (Spé), Valeur prédictive positive (VPP), Valeur prédictive négative (VPN) et seuils obtenus par l'analyse des courbes ROC des MF, DD et du ratio MF/DD

| Paramètres | Seuils     | AUC         | Se (%)      | Spé (%)     | VPP (%)     | VPN (%)     | Comparaison à l'AUC des DD |
|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|
| DD         | 3.7 µg/mL  | <b>0,78</b> | <b>82.7</b> | 60.4        | 54.9        | <b>85.7</b> | -                          |
| MF         | 50.2 µg/mL | 0,73        | 69.6        | <b>70.7</b> | <b>58.1</b> | 80          | <i>p</i> <0,05             |
| MF/DD      | 5.54       | 0,50        | 69          | 39.2        | 39.9        | 68.5        | <i>p</i> <0,05             |

#### 4.3. Différence de précocité d'apparition du score ISTH-DD vs ISTH-MF

Pour la majorité des patients les scores ISTH-DD et ISTH-MF se positivent de manière conjointe (n=116/141, 82%) ([Figure 11](#)). Dans le reste des cas le diagnostic de CIVD pouvait être fait de manière plus précoce :

- avec le score ISTH-DD (n=6/141, 4%)
- avec le score ISTH-MF (n=9/141, 6%)

Ou bien avec une positivité isolée :

- du score ISTH-DD (n=5/141, 4%)
- du score ISTH-MF (n=5/141, 4%)

Pour chacune de ces situations, la pathologie associée aux CIVD ainsi que la survenue d'un décès dans les 28 jours suivant le début de la CIVD sont reportés dans la [Figure 12](#) et la [Figure 13](#).

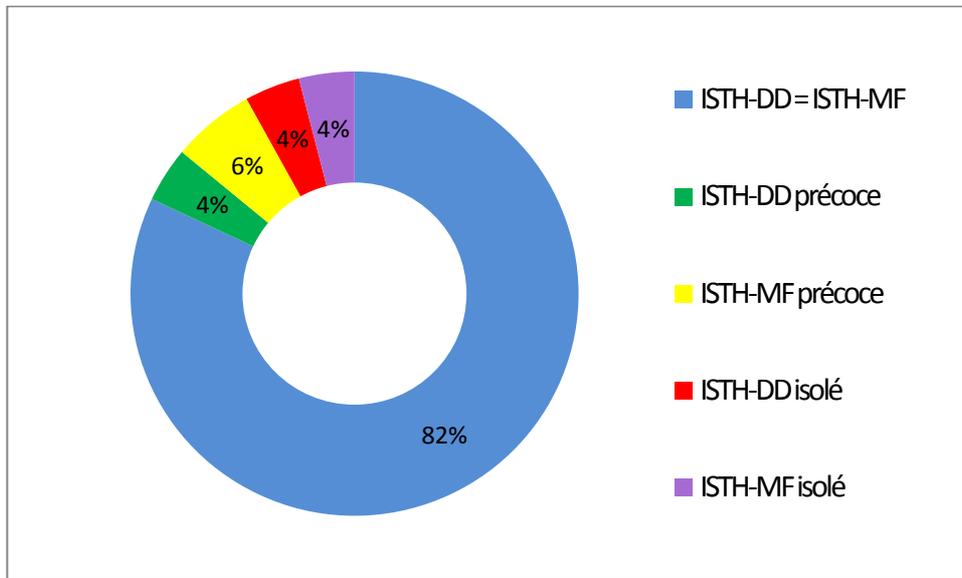


Figure 11 : Répartition des différentes séquences de positivité des scores ISTH-DD et ISTH-MF au sein des patients atteints de CIVD

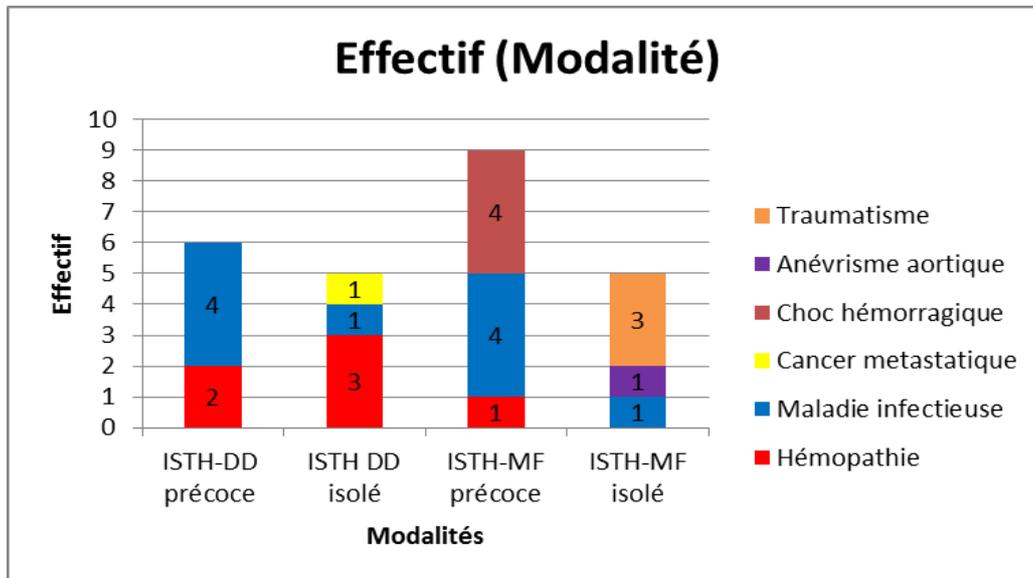


Figure 12 : Pathologies associées aux CIVD dans les cas où les scores ISTH-DD et ISTH-MF ne sont pas conjointement positifs

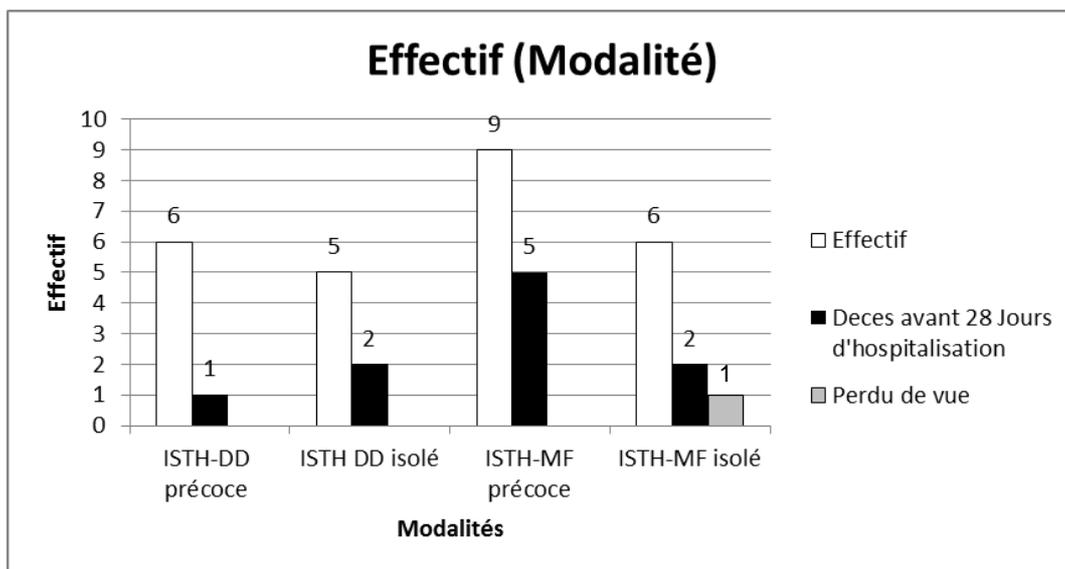


Figure 13 : Décès dans les 28 jours d’hospitalisation à partir du diagnostic de la CIVD dans les cas où les scores ISTH-DD et ISTH-MF ne sont pas conjointement positifs

#### 4.4. Dynamique des DD et MF au cours de la cinétique des CIVD

Les variations des DD et MF supérieures à 10% au cours de l’évolution de la CIVD (Tableau 4) étaient observées de manière conjointe dans 39% des cas, de manière isolée pour les MF dans 31% des cas, de manière isolée pour les DD dans 7% des cas. La distribution de ces variations entre les MF et DD est significativement différente ( $p < 0,0001$ ) comme le prouve le test de Khi2 réalisé sur le tableau de contingence (Tableau 4). Les MF connaissent donc au cours de la cinétique d’évolution de la CIVD une dynamique plus importante que les DD.

Tableau 4 : Variations du taux de MF et de DD entre deux points d’une cinétique

|                              | Variation des MF $\geq 10\%$ | Variation des MF $< 10\%$ | Total                                       |
|------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|
| Variation des DD $\geq 10\%$ | 102 (39%)                    | 18 (7%)                   | 120 (46%)                                   |
| Variation des DD $< 10\%$    | 82 (31%)                     | 59 (23%)                  | 141 (54%)                                   |
| <b>Total</b>                 | 184 (70%)                    | 77 (30%)                  | n= 261<br><b><math>p &lt; 0,0001</math></b> |

Lorsque les MF connaissent une variation, les DD peuvent évoluer dans le même sens, être stables ou de façon moins fréquente varier dans le sens contraire (Figure 14). La stabilité des DD (malgré une variation des MF) est expliquée dans 62 % des cas par un dépassement de la limite haute de quantification des DD (écrêté à  $\geq 20\mu\text{g/mL}$ ), dans les 38% de cas restant les DD restaient stables dans des valeurs comprises entre 0,8 et 19  $\mu\text{g/mL}$ .

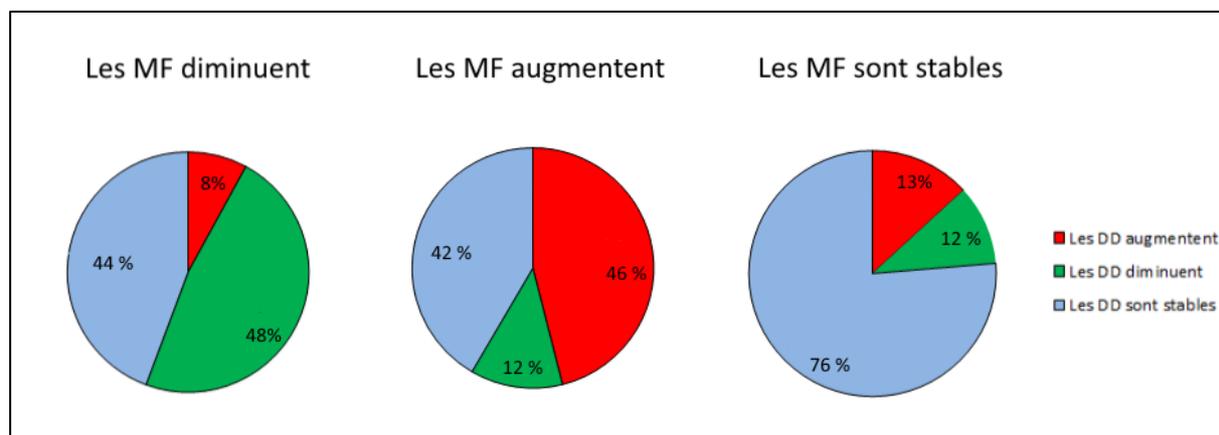


Figure 14 : Dynamique des DD en fonction des MF au cours de l'évolution de la CIVD

#### 4.5. Valeur des MF, DD et du ratio MF/DD en fonction des pathologies associées aux CIVD

Le taux des DD et MF (Figure 15) est significativement plus élevé (Tableau 5) pour les patients atteints de CIVD que pour les patients sans CIVD, à l'exception des DD dans les CIVD associées aux anévrismes aortiques qui sont semblables à la population sans CIVD (alors que les MF sont plus élevés).

Au sein de chaque groupe les valeurs des DD et des MF sont très hétérogènes. Parmi toutes les pathologies pourvoyeuses de CIVD, trois groupes de pathologies (maladie infectieuse, choc hémorragique, anévrisme aortique) correspondent à des valeurs de DD significativement plus faibles que les autres groupes de CIVD. Aucun groupe ne se distingue clairement par sa distribution des MF. Toutefois des différences significatives existent entre des pathologies avec une médiane haute de MF (traumatisme, complication obstétricale et hémopathie), et la maladie infectieuse qui présente une médiane plus faible de MF.

Le ratio MF/DD est significativement plus élevé dans les CIVD liées aux anévrismes aortiques (médiane MF/DD=21) et chocs hémorragiques (médiane MF/DD=10) par rapport à tous les autres groupes testés à l'exception des CIVD liées au traumatisme (médiane MF/DD comprise entre 6 et 8)

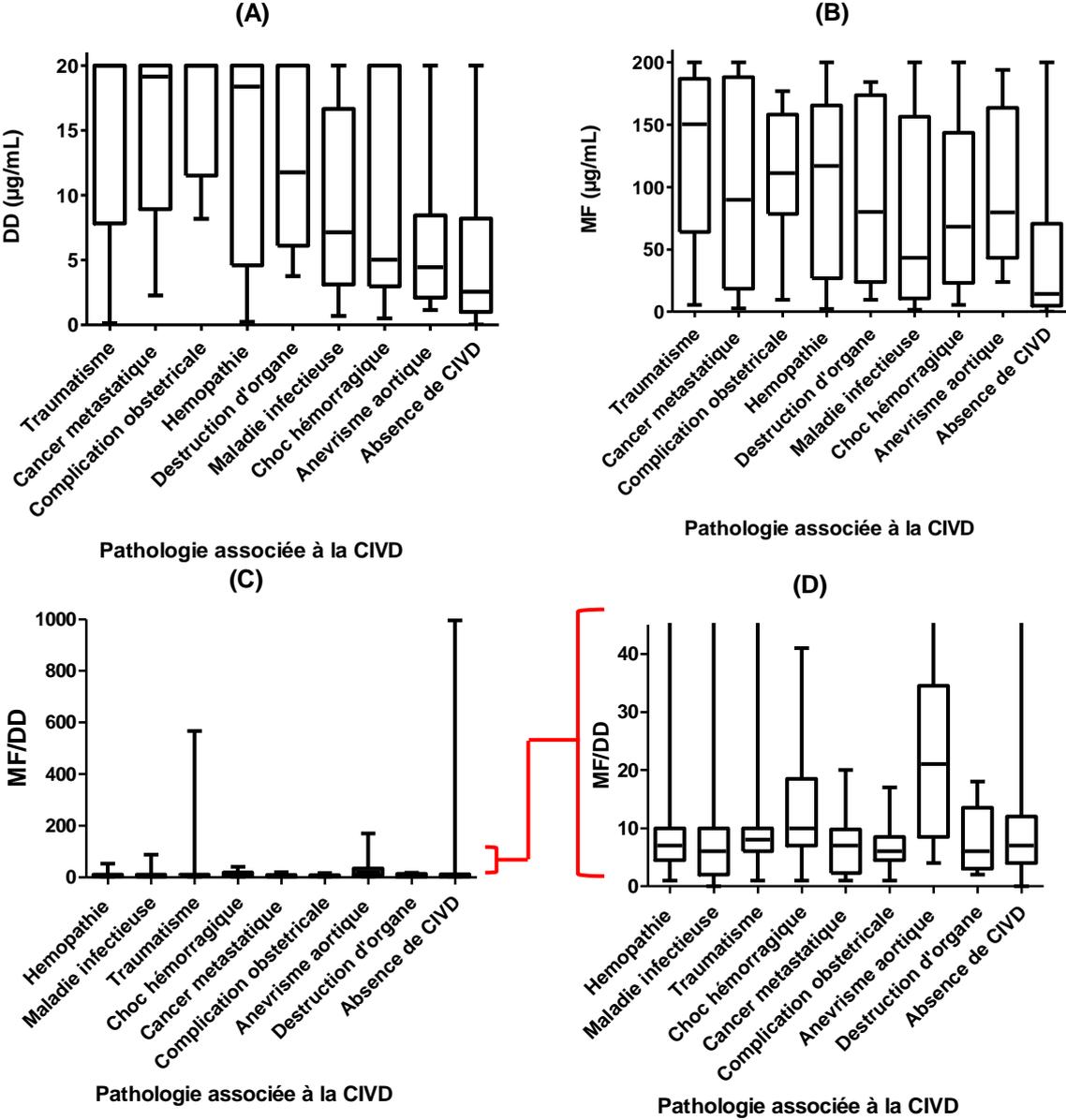


Figure 15 : Distribution des valeurs de DD (A), MF (B) et MF/DD (C et D) en fonction de la pathologie associée à la CIVD

Tableau 5 : Différences significatives des valeurs des DD et MF parmi les différentes pathologies associées aux CIVD par le test de Wilcoxon-Mann Whitney. p(MF) (rouge), p(DD) (bleu), p(MF/DD) (vert) \*p<0,05. \*\*p<0,01. \*\*\*p<0,001 #p>0,05.

|                           | Traumatisme                           | Cancer                    | Complication obstétricale | Hémopathie              | Destruction d'organe   | Maladie infectieuse    | Choc hémorragique                     | Anévrisme aortique      |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Cancer                    | #                                     |                           |                           |                         |                        |                        |                                       |                         |
| Complication obstétricale | #                                     | #                         |                           |                         |                        |                        |                                       |                         |
| Hémopathie                | #                                     | #                         | #                         |                         |                        |                        |                                       |                         |
| Destruction d'organe      | #                                     | #                         | #                         | #                       |                        |                        |                                       |                         |
| Maladie infectieuse       | p(DD) ***<br>p(MF) ***<br>p(MF/DD) ** | p(DD) ***                 | p(DD) ***<br>p(MF) *      | p(DD) ***<br>p(MF) *    | #                      |                        |                                       |                         |
| Choc hémorragique         | p(DD) ***<br>p(MF) **                 | p(DD) **<br>p(MF/DD) **   | p(DD) **<br>p(MF/DD) *    | p(DD) **<br>p(MF/DD) ** | p(DD) *<br>p(MF/DD) *  | p(MF/DD) ***           |                                       |                         |
| Anévrisme aortique        | p(DD) ***                             | p(DD) ***<br>p(MF/DD) *** | p(DD) ***<br>p(MF/DD) *   | p(DD) **<br>p(MF/DD) ** | p(DD) *<br>p(MF/DD) *  | p(MF/DD) ***           | #                                     |                         |
| Absence de CIVD           | p(DD) ***<br>p(MF) ***                | p(DD) ***<br>p(MF) ***    | p(DD) ***<br>p(MF) ***    | p(DD) ***<br>p(MF) ***  | p(DD) ***<br>p(MF) *** | p(DD) ***<br>p(MF) *** | p(DD) ***<br>p(MF) ***<br>p(MF/DD) ** | p(MF) ***<br>p(MF/DD) * |

#### 4.6. Impact pronostique des MF, DD et du ratio MF/DD dans les CIVD secondaires aux maladies infectieuses, hémopathies et traumatismes

Les seuils optimaux de chacun des trois paramètres DD, MF et ratio MF/DD pour chacune des trois pathologies (maladie infectieuse, hémopathie et traumatisme) figurent dans le tableau 6 : à chaque valeur de seuil optimal est associée une valeur d'AUC de la courbe ROC permettant d'estimer le pouvoir discriminant de ce seuil entre les populations à risque de décès dans les 28 jours et celles sans risque de décès dans les 28 jours.

Tableau 6 : Seuils optimaux entre survie et décès à 28 jours à partir du diagnostic de CIVD obtenus par l'analyse des courbes ROC des MF, DD et du ratio MF/DD pour les CIVD associés aux maladies infectieuses, hémopathies et traumatismes

| Pathologies liées à la CIVD | Paramètres | Seuil optimal courbe ROC | AUC ROC |
|-----------------------------|------------|--------------------------|---------|
| <b>Traumatisme</b>          | DD         | 20 µg/mL                 | 0,67    |
|                             | MF         | 95 µg/mL                 | 0,45    |
|                             | MF/DD      | 9,1                      | 0,69    |
| <b>Maladie infectieuse</b>  | DD         | 3,5 µg/mL                | 0,56    |
|                             | MF         | 15 µg/mL                 | 0,69    |
|                             | MF/DD      | 8,5                      | 0,67    |
| <b>Hémopathie</b>           | DD         | 4,2 µg/mL                | 0,59    |
|                             | MF         | 26,7 µg/mL               | 0,57    |
|                             | MF/DD      | 8,5                      | 0,55    |

Les courbes de survie en fonction des groupes de DD, MF et ratio MF/DD pour chacune des trois pathologies (maladies infectieuses, hémopathies et traumatismes) sont représentées dans la figure 16, figure 17 et figure 18.

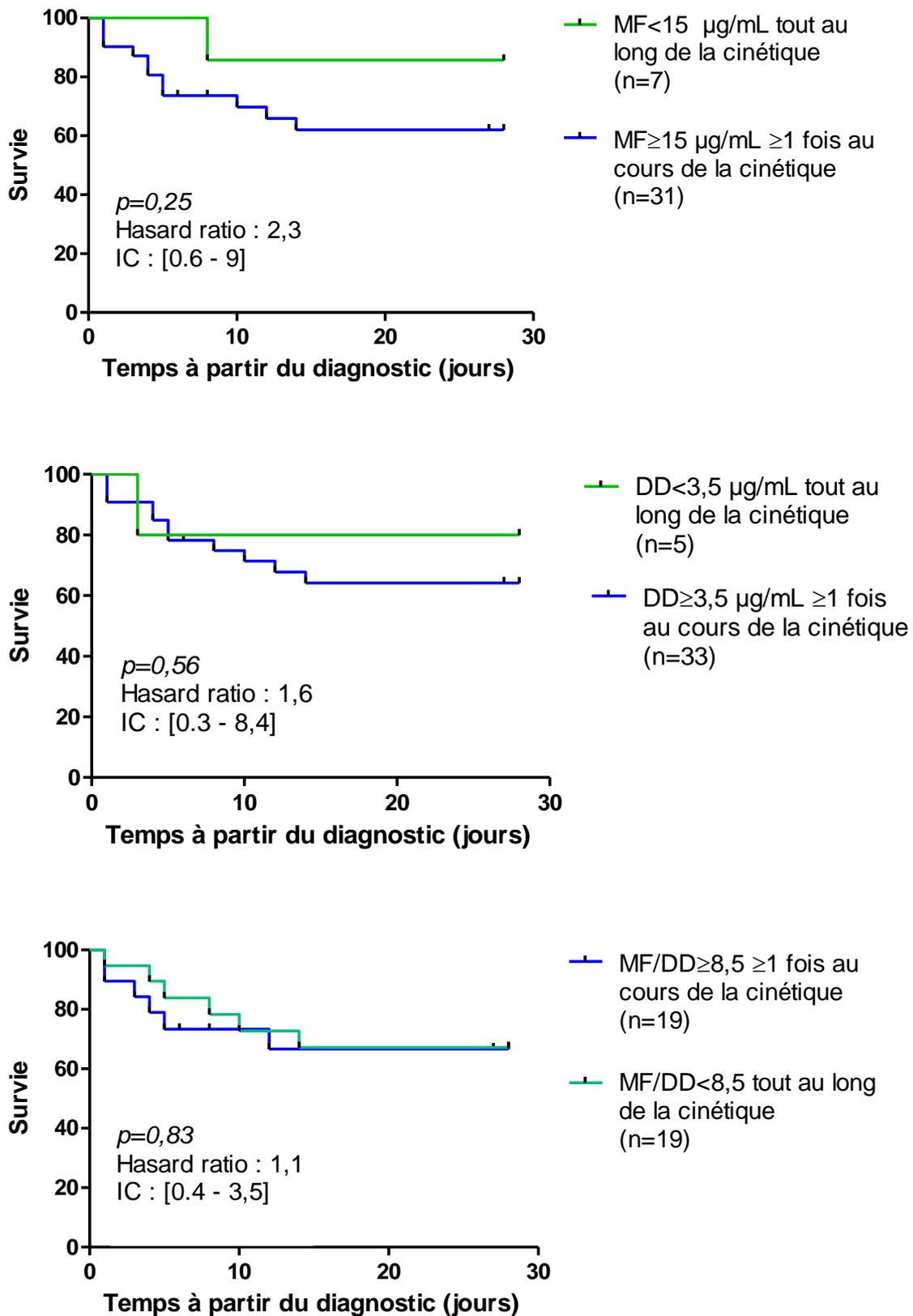


Figure 16 : Courbe de survie des CIVD liées aux **maladies infectieuses** en fonction des DD, MF, MF/DD

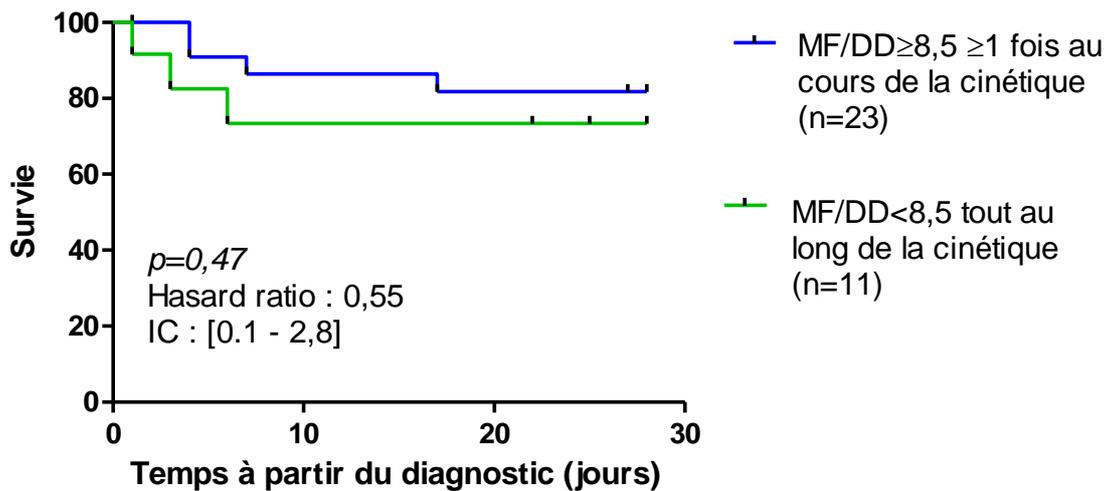
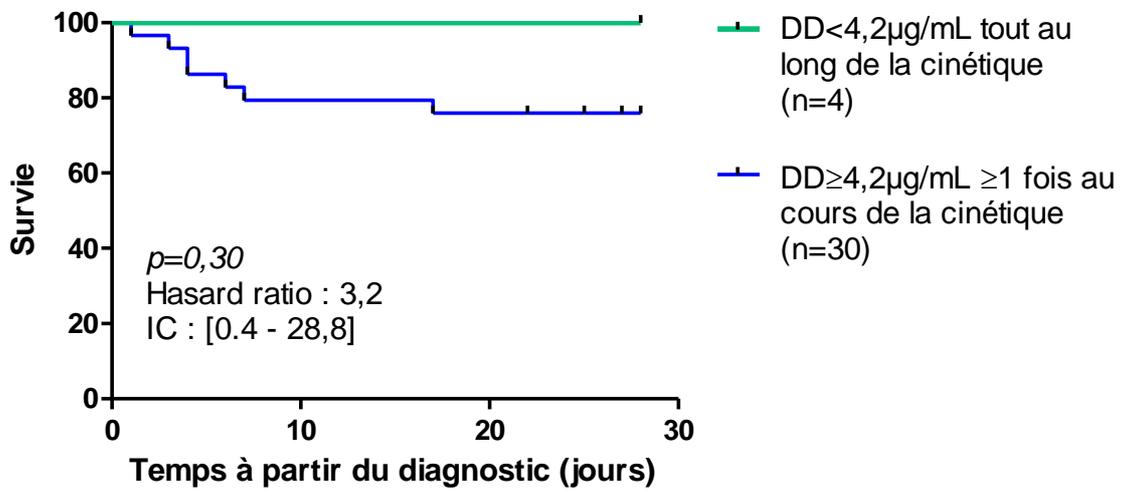
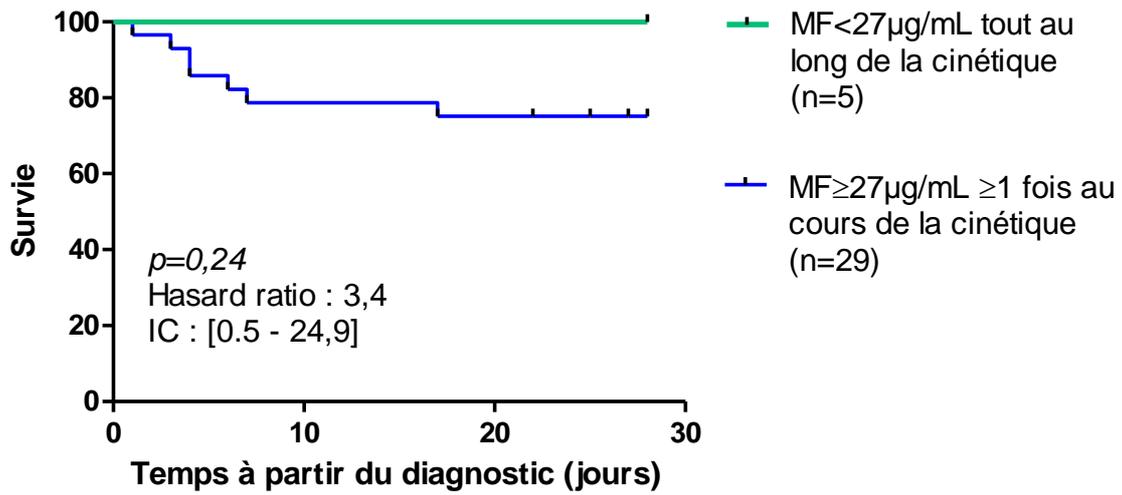


Figure 17 : Courbe de survie des CIVD liées aux **hémopathies** en fonction des DD, MF, MF/DD

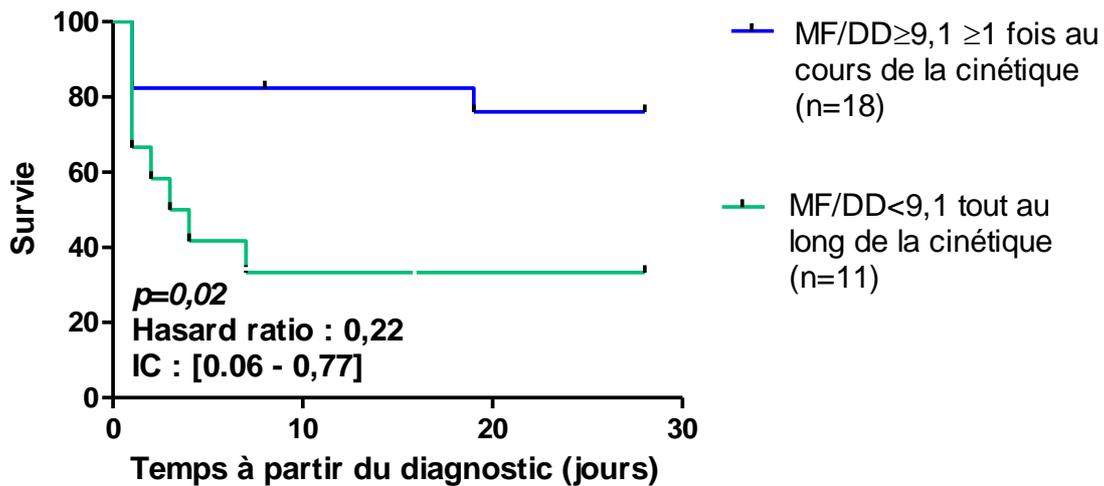
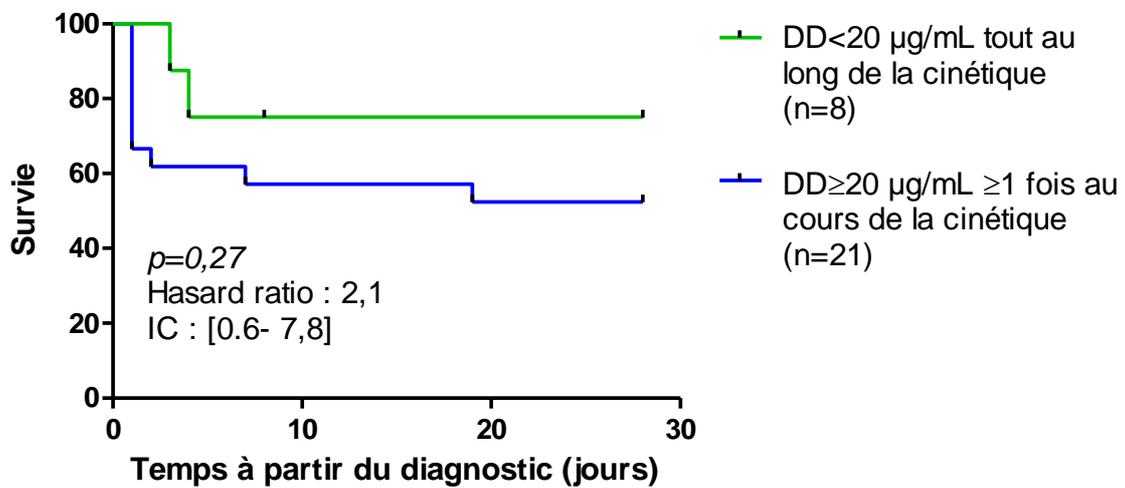
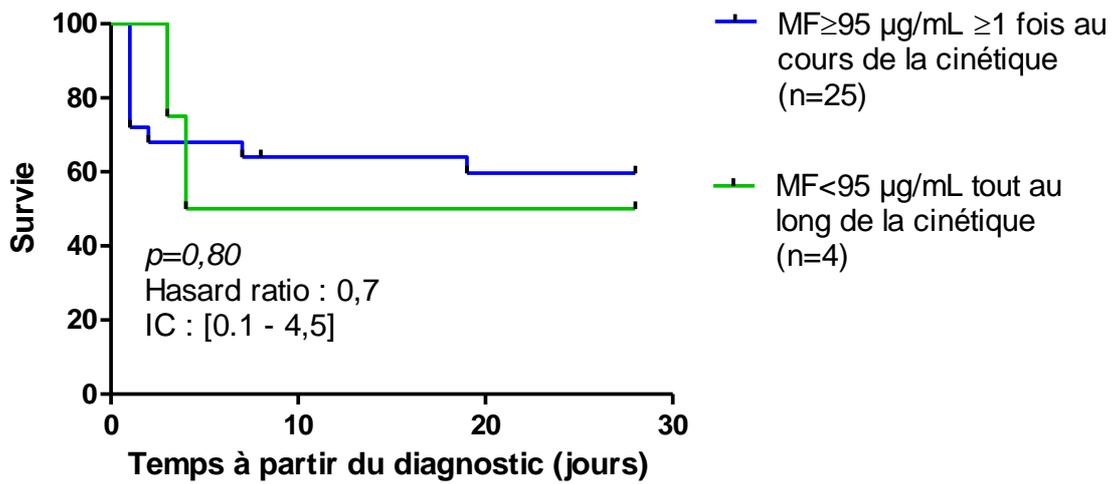


Figure 18 : Courbe de survie des CIVD liées aux **traumatismes** en fonction des DD, MF, MF/DD

Plusieurs patients ont été perdus de vue avant les 28 jours d'hospitalisation, 4 patients parmi les CIVD associées aux maladies infectieuses (11,7%), 1 patient parmi les CIVD associées aux hémopathies (2,9%) et 1 patients parmi les CIVD associées aux traumatismes (3,4%). Le décès avant 28 jours d'hospitalisation est survenu dans le groupe « maladie infectieuse » pour 12 patients (31,%), dans le groupe « hémopathie » pour 7 patients (20,6%) et pour 12 patients (41,4%) du groupe « traumatisme ».

On n'observe pas de différence significative dans les couples paramètre/étiologie sauf dans le cas des traumatismes où le ratio MF/DD < 9.1 est associé à un risque significativement plus élevé ( $p=0,02$ ) de décès à 28 jours.

# DISCUSSION

## 5.1. Performance des tests DD et MF dans le diagnostic de la CIVD

L'analyse de courbe ROC suggère que les performances diagnostiques des FM et des DD sont similaires pour le diagnostic de la CIVD. Bien que L'AUC des DD soit significativement supérieure à l'AUC des MF (AUC-MF =0.73 vs AUC-DD=0.78 ;  $p<0,05$ ), ces deux tests sont classés dans la même catégorie de test, à savoir les tests moyennement informatifs ( $0,7 \leq \text{AUC} < 0,9$ )(66). Par ailleurs l'AUC de la courbe ROC du paramètre MF/DD étant non significativement différente de 0.5, ce paramètre ne présente pas d'intérêt diagnostique pour affirmer la présence ou l'absence de CIVD(66). En accord avec les données de la littérature nos résultats montrent que les MF par rapport aux DD sont plus spécifiques mais moins sensibles dans le diagnostic des CIVD(67) et cela pour des seuils optimaux calculés par la méthode ROC de 50.2 µg/ml pour les MF et de 3.7 µg/ml pour les DD. MF et DD possèdent des performances complémentaires lorsqu'ils sont utilisés avec les seuils optimaux issus de l'analyse de courbes ROC.

A l'exception des MF, nos résultats concordent avec ceux obtenus par l'étude de Kyoung-Jin Park *et al* qui concerne l'établissement des seuils de DD et MF dans le score de l'ISTH(40). A la différence de notre étude, Kyoung-Jin Park *et al* ont choisi de prendre comme population témoin des volontaires sains, or les marqueurs étudiés ne sont pas spécifiques de la CIVD et peuvent être modérément augmentés dans de nombreuses situations physiologiques et pathologiques en dehors de toute CIVD(68). La population témoin de la cohorte du CHRU de Brest a été, quant à elle, sélectionnée par le Médecin prescripteur ou le Biologiste ayant validé le bilan d'hémostase, de par l'existence d'anomalies cliniques et/ou biologiques motivant la réalisation d'un dosage de DD et de MF. Cette population n'est donc pas une population « saine ». Ceci pourrait expliquer le seuil de positivité plus élevé trouvé dans notre étude à 50 µg/ml, à mettre en regard du seuil de 10µg/ml présent dans la littérature et sur les notices du fabricant de réactif (STAGO). Néanmoins, les résultats obtenus au CHRU de Brest semblent superposables à ceux obtenus au CHU de Caen. En effet, en 2016, l'équipe d'hémostase du laboratoire d'Hématologie du CHU de Caen a elle-même défini ses propres valeurs usuelles(69,70) Le seuil

des MF ainsi déterminé est nettement supérieur à celui utilisé dans la littérature et concorde avec nos résultats (Tableau 6). Afin de déterminer les seuils de MF les plus adaptés au diagnostic de CIVD, l'équipe de M. Brionne-François *et al* au CHU de Caen a conduit une étude prospective sur 949 demandes de recherche de CIVD diagnostiquées par le score ISTH en utilisant le dosage des CS et des PDF. A l'aide de courbe ROC, les valeurs seuils des MF ont été choisies afin que le seuil « bas » soit le plus sensible possible (10µg/mL) et le seuil « haut » soit le plus spécifique (50µg/mL). La détermination des seuils de DD a été réalisée de manière similaire chez 440 patients pour qui le score ISTH-MF avait été calculé en prenant en compte les MF aux seuils précédemment déterminés.

Tableau 6 : Seuils des DD et MF adaptés au diagnostic de la CIVD selon M. Brionne-François *et al*.(69,70)

| Marqueurs liés à la fibrine | Seuil issu des courbes ROC de la cohorte étudiée | Seuil M. Brionne-François <i>et al</i> (CHU de Caen) | Seuil issu de la littérature (10,40–43). |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Augmentation des DD (µg/mL) | > 4                                              | Modérée : [0,5 – 4[<br>Importante : > 4              | Modérée : [0,5 – 4[<br>Importante : > 4  |
| Augmentation des MF (µg/mL) | > 50                                             | Modérée : [10 – 50 [<br>Importante : > 50            | Modérée : [5 – 10 [<br>Importante : > 10 |

De ce fait, nous pensons que les seuils de MF communément utilisés dans la littérature sont trop faibles (43,67,71) afin de pouvoir affirmer une CIVD avec une spécificité suffisante. Des seuils de positivité de 0.5 µg/ml pour les DD et de 10 µg/ml pour les MF permettent effectivement de gagner en sensibilité mais ne présentent pas une bonne spécificité. Les seuils de 4 µg/ml pour les DD et de 50 µg/ml pour les MF obtenus dans le cadre de notre étude et par l'étude du CHU de Caen ont été obtenus par des méthodologies différentes et semblent apporter une performance supérieure notamment en termes de spécificité.

## **5.2. Différence de précocité d'apparition du score ISTH-DD vs ISTH-MF**

Le Score ISTH-MF ne semble pas apporter d'avantage majeur en termes de précocité d'apparition par rapport au score ISTH-DD puisque 82% des cinétiques de CIVD étudiées débutent avec des scores ISTH-DD et ISTH-MF conjointement positifs.

La proportion de patients pour lesquels un des deux scores se posaient de manière précoce est comparable (4% de score ISTH-DD précoce vs 6% de score ISTH-MF précoce). L'apparition des MF lors de la formation d'un caillot est pourtant considérée comme précoce par certains auteurs(33) (Figure 8), mais cette hypothèse est théorique et reste discutée car elle trouve sa source seulement dans l'interprétation de la physiologie de l'hémostase. En 1999, Wada *et al.* ont montré dans une étude prospective sur une cohorte de patients atteints de CIVD d'étiologies mixtes (hémopathies, maladies infectieuses, cancers métastatiques) que les MF étaient significativement augmentés 5 jours avant que le score diagnostique de la CIVD ne se positive (contre 1 jour pour les DD). En effet, une activation de la coagulation est fréquemment observée dans différents états pathologiques, notamment dans les états infectieux, sans forcément conduire au développement d'une CIVD décompensée (17,33,72).

Toutefois, des réserves doivent être émises sur la conclusion de manque de supériorité des MF dans le diagnostic précoce d'une CIVD : en effet, cette étude est rétrospective, et si nous n'avons pas mis en évidence de supériorité des MF concernant la capacité à positiver de façon plus précoce le score ISTH, cela provient peut être des habitudes de prescription des MF et des DD au CHRU des Brest. En effet, la réalisation d'un dosage est généralement motivée par la mise en évidence d'anomalies cliniques ou biologiques et, avec de telles modalités de prescription, le dosage des MF et DD intervient à un stade suffisamment avancé de la CIVD pour que soient observées des anomalies sur les autres paramètres du score ISTH (plaquettes, fibrinogène, TQ). En effet, l'item « marqueurs de la fibrine » peut contribuer au maximum à 3 points pour le score ISTH, et pour que ce score soit positif ( $\geq 5$ ) il est nécessaire que les autres paramètres soient abaissés. Ceci explique pourquoi dans cette étude le score ISTH-MF est rarement augmenté de manière précoce et isolé, puisqu'on ne se situe pas en début de CIVD mais déjà dans une CIVD décompensée, de par la construction même du score.

Par ailleurs, dans cette étude, l'échantillonnage temporel au début de la CIVD n'est sans doute pas suffisamment optimal pour mettre en évidence l'apparition précoce des MF dans la CIVD, comme attendu compte tenu de la physiopathologie de la CIVD. Au total, même si les CIVD sont précédées d'un état d'activation de la coagulation avec augmentation des MF plus précoce que l'augmentation des DD, le score ISTH ne peut devenir positif qu'à partir du moment où les capacités de synthèse des facteurs de la coagulation (II, V, X, Fg) et des plaquettes sont dépassées par le processus de consommation.

De façon mineure, quatre situations de « discordance temporelle » ont été observées dans la séquence d'apparition de la positivité des scores ISTH-DD et ISTH-MF : ISTH-MF précoce (se positivant avant ISTH-DD), ISTH-DD précoce (se positivant avant ISTH-MF), ISTH-MF isolément positif (ISTH-DD reste négatif), ISTH-DD isolément positif (ISTH-MF reste négatif). Ces profils cinétiques, ne seraient ni associés à une pathologie en particulier ni à des différences de mortalité franches à l'exception d'une association possible entre choc hémorragique et positivité précoce du score ISTH-MF, observation qui nécessiterait d'être reproduite sur un plus grand effectif.

Nous observons que 8 % des CIVD diagnostiquées l'ont été avec des cinétiques où seulement un des deux scores (ISTH-DD ou ISTH-MF) était positif. Ces profils nous questionnent sur la réalité de la présence d'une CIVD. En effet un score ISTH-MF isolément positif pourrait être le témoin d'une activation plus ou moins localisée de la coagulation à bas bruit (augmentation des MF) sans constitution de caillot (DD normaux ou peu augmentés). A l'inverse un score ISTH-DD isolément positif peut être la conséquence d'une augmentation non spécifique des DD (fibrinolyse intra-tissulaire, cancer, grossesse, inflammation) sans activation de la coagulation en intra vasculaire(68), et dans ce cas précis, ce constat de non spécificité du score ISTH DD peut être d'autant plus facilement porté que l'on considère une cinétique globale où le score ISTH-MF ne se positive jamais.

### **5.3. Dynamique des DD et MF au cours de la cinétique des CIVD**

Les MF connaissent une dynamique d'évolution plus importante au cours de l'évolution de la CIVD que les DD. Cette différence est en partie expliquée par le fait que la limite de quantification haute des DD est souvent atteinte ( $>20\mu\text{g/mL}$ ) dans les cinétiques de CIVD, ce qui écrête mathématiquement les variations du paramètre et, de fait, sa dynamique.

La modalité d'apparition et de clairance des DD et MF peut également contribuer à cette différence. Une fois synthétisés les MF sont rapidement métabolisés en fibrine insoluble et cessent d'être produits à l'arrêt de l'activation de la coagulation alors que la production des DD qui commence avec l'activation de la fibrinolyse et ne cesse qu'après dissolution complète du caillot. Au niveau des demi-vies, celle des DD est évaluée à 8h et résulte d'une épuration hépatique(73), difficilement comparable à la demi-vie des MF dosés par le test STA-Liatest FM de STAGO qui n'est pas connue

précisément, puisque sont dosés à la fois les MF dont seul le FpA est clivé (demi-vie : 1-2,6h)(74–76), les MF avec le FpA et FpB clivés (demi-vie : 10h)(74) et les MF présents dans les complexes solubles (demi-vie inconnue). Néanmoins, certaines observations de décroissance des MF dans des cas cliniques concrets tendraient à montrer que cette demi-vie est plus proche de 3 heures que de 10h. Cela pose, accessoirement, la question de savoir si le test utilisé STA Liatest FM ne dose pas principalement les MF dont seul le FpA est clivé.

D'après Levi *et al*, la surveillance dynamique des tests de coagulation pourrait encore améliorer le diagnostic de la CIVD et le suivi des nouveaux traitements visant à atténuer la génération de thrombine ou à réguler la fibrinolyse(38,77). Cependant le bénéfice clinique de ces stratégies n'a pas encore été formellement établi. Ainsi dans la majorité des situations le suivi d'une CIVD n'entraîne pas de modification de la prise en charge(5), rendant discutable les recommandations de l'ISTH de répéter l'ensemble des tests de façon quotidienne(1).

#### **5.4. Valeur des MF, DD et du ratio MF/DD en fonction des pathologies associées aux CIVD**

Chez les patients présentant un anévrisme de l'aorte, les anomalies de coagulation sont fréquemment détectées par les tests de laboratoire (forte élévation des MF avec des niveaux de DD peu élevés) .Elles pourraient être dues, selon certains auteurs, à un processus dynamique de coagulation intravasculaire accompagné d'une fibrinolyse secondaire(78,79). Dans la plupart des cas, il existe un état d'équilibre entre consommation/production des facteurs et plaquettes. Toutefois, lorsque cet équilibre est rompu (moins de 10% des cas d'anévrisme de l'aorte) se déclare une CIVD décompensée quasiment systématiquement accompagnée de manifestations hémorragiques (29,79). La médiane du ratio MF/DD est deux fois plus importante dans les CIVD associée aux anévrismes de l'aorte (médiane MF/DD=21) que pour les autres CIVD (médiane MF/DD comprise entre 6 et 10). Il semblerait que l'activation de la coagulation soit davantage mise à contribution que la fibrinolyse.

Les états de chocs hémorragiques peuvent aboutir à une réaction inflammatoire systémique et à une activation de la coagulation pouvant être responsable d'une CIVD(2). L'étude de cette étiologie de CIVD est d'autant plus complexe à appréhender que le déficit en facteurs de la coagulation peut lui-même participer au

développement d'un choc hémorragique(2). Au niveau biologique, nous observons que le ratio MF/DD est significativement plus élevé dans cette situation que dans les autres étiologies de CIVD (exceptées les CIVD associées à l'anévrisme aortique). Ce déséquilibre MF/DD n'est pas provoqué par une forte activation de la coagulation (MF non significativement différents des niveaux observés dans les autres étiologies de CIVD) mais par la faible concentration sanguine de DD (différence significative avec les autres étiologies de CIVD). A notre connaissance les niveaux de TAT et PAI n'ont pas été étudiés dans cette situation rendant impossible toute comparaison avec la littérature.

Concernant les CIVD liées aux maladies infectieuses, la faiblesse relative des valeurs de DD par rapport aux autres étiologies de CIVD a déjà été observée par plusieurs études (30,80–82). Nous observons également que dans ce type de pathologie, le niveau de MF est relativement bas comme cela a déjà été rapporté par certains auteurs qui comparaient le niveau de MF entre les CIVD liées aux hémopathies et la CIVD liée aux maladies infectieuses(83). Etonnamment, entre les TAT et les MF, tous deux marqueurs de l'activation de la coagulation, on constate des observations discordantes puisque les TAT sont généralement observés élevés(82,84) dans les CIVD associées aux maladies infectieuses alors que les MF sont relativement bas(83).

En raison du fait que l'on ne retrouve pas avec les MF, les niveaux d'expressions relatifs des TAT, on peut conclure que le ratio MF/DD ne permet pas d'observer les différents profils de CIVD décrits dans la littérature par le ratio TAT/PAP (CIVD avec fibrinolyse atténuée, CIVD avec fibrinolyse excessive) (80–82,84). Bien que le ratio MF/DD, de même le ratio TAT/PAP évaluent la balance entre activation de la coagulation et fibrinolyse, l'élévation de ces ratios n'est cependant pas associés aux mêmes pathologies sous-jacentes. Ainsi le ratio MF/DD élevé s'observe dans les CIVD associée à l'anévrisme aortique ou aux chocs hémorragiques alors qu'un ratio TAT/PAP élevé s'observe dans les CIVD associées aux hémopathies, anévrismes aortiques, complications obstétricales et aux cancers de la prostate (CIVD « avec excès de fibrinolyse »). Plusieurs éléments pourraient expliquer ce manque de corrélation entre les ratios MF/DD et TAT/PAP.

En premier lieu, bien que ces marqueurs aient une signification similaire, DD et PAP sont des marqueurs de la fibrinolyse, MF et TAT sont les marqueurs de l'activation de la coagulation, leur apparition, régulation et clairance sont différentes. Ceci est d'autant plus vrai dans le cas complexe de la CIVD où les processus de régulation

de hémostasie sont mis à mal : épuisement séquentiel des facteurs de la coagulation et des inhibiteurs de la coagulation (PC PS, AT) pouvant être associé aux propriétés pro-coagulantes de certaines cytokines ou chimiokines (cancer, maladie infectieuse). Parmi les marqueurs de la fibrinolyse, le PAP correspond à l'activation de la fibrinolyse alors que les DD sont la conséquence de la fibrinolyse. De la même façon, les complexes T-AT (Thrombine- Antithrombine), s'ils sont formés après la génération de thrombine, comme les MF, nécessitent la présence d'antithrombine pour former des complexes ; or l'AT peut être consommée dans le processus de thrombose. Par ailleurs, il est connu que le marqueur TAT présente une mauvaise spécificité et qu'il est souvent élevé dans les inflammations, le cancer.(32,85,86)

En second lieu, aucune étude n'a comparé à notre connaissance simultanément, les PAP, DD, MF et TAT dans une cohorte de patients atteints de CIVD, en fonction des étiologies initiatrices.

Le ratio MF/DD discrimine les étiologies de la CIVD en trois groupes (Figure 15) :

- MF/DD très élevé (Rouge), généralement supérieur à 10 (anévrisme aortique et choc hémorragique) ; on constate dans ce cas des DD peu élevés mais des MF élevés.
- MF/DD élevé (Vert), de l'ordre de 10, avec une médiane de DD et MF élevée (traumatisme, hémopathie, cancer, complications obstétricales, destruction d'organe).
- MF/DD peu élevé (Bleu), généralement inférieur à 10, avec une médiane de DD modérée et de MF peu élevés (Maladie infectieuse).

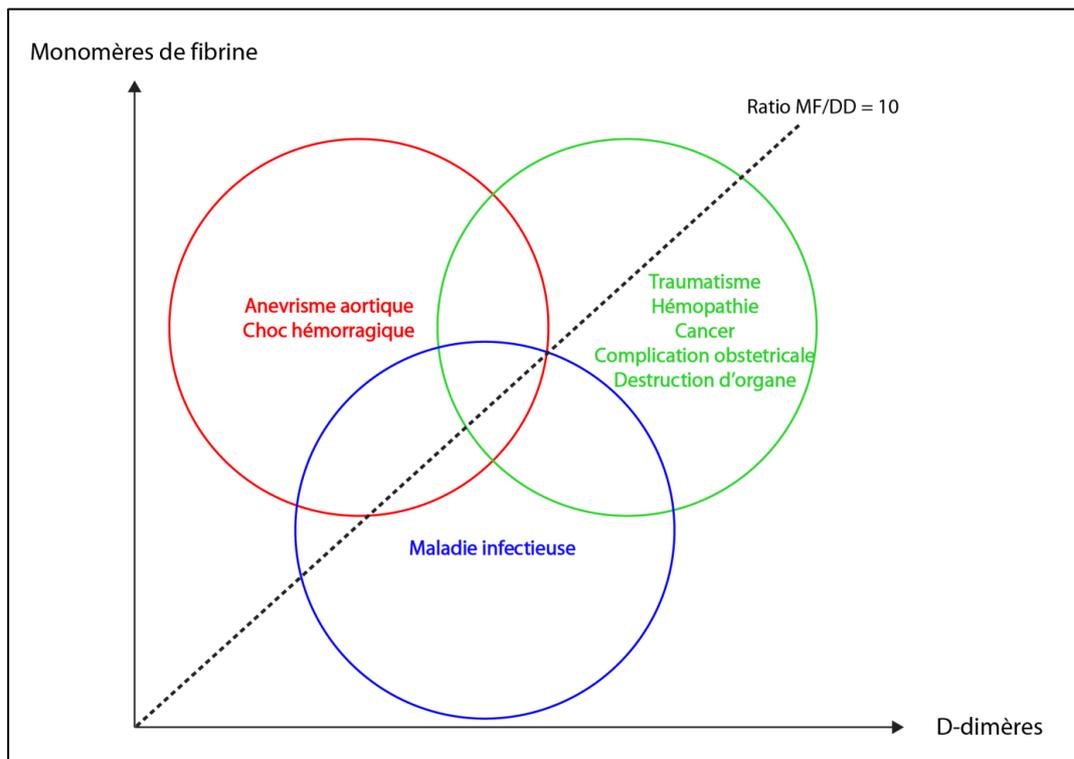


Figure 15 : Distribution des CVID selon la pathologie sous-jacente et la valeur médiane des DD et MF

Au final, le ratio MF/DD ne semble pas pouvoir remplacer le ratio TAT/PAP pour classer les types de CVID. Néanmoins, même si le ratio MF/DD n'est pas significativement plus élevé dans les CVID avec fibrinolyse excessive par rapport aux CVID avec fibrinolyse atténuée, cela n'exclut pas qu'il pourrait avoir la capacité de discriminer les CVID selon leur symptôme et/ou leur pronostic.

### **5.5. Impact pronostique des MF, DD et du ratio MF/DD dans les CVID secondaires aux maladies infectieuses, hémopathies et traumatismes**

Nous souhaitons tester l'hypothèse que le dépassement d'un seuil, au minimum une fois durant la cinétique, pourrait distinguer les patients en deux groupes pronostiques. L'analyse des courbes ROC utilisées pour déterminer les seuils des couples paramètre/pathologie nous indique que ces paramètres sont jugés non informatifs (AUC proche de 0,5) à moyennement informatifs (AUC inférieure et proche de 0.7) pour discriminer survie et décès avant 28 jours(66).

Pourtant dans le groupe des traumatisés, nous avons mis en évidence que le ratio MF/DD permet de différencier deux groupes pronostiques. Les patients avec un ratio

MF/DD>9,1 au moins une fois au cours de la cinétique décèdent significativement moins ( $p=0,02$ , hasard ratio=0,22, IC [0,06-0,77]). La quasi-totalité des décès dans le groupe MF/DD<9,1 apparaissent dans les 4 premiers jours suivant le début de la CIVD ( $n=7/8$ ).

Plusieurs études de cohortes ont observé une activation de la coagulation et la fibrinolyse dès les premières heures après le traumatisme(87–90). La physiopathologie des CIVD liées aux traumatismes évolue avec le temps ; deux phases se succèdent : initialement la CIVD serait de phénotype fibrinolytique (0 à 48 heures) responsable de saignements micro-vasculaires diffus puis dans les jours suivants le phénotype évoluerait en CIVD avec fibrinolyse atténuée (à partir de 48H) responsable de défaillances systémiques d'organes(17,27,28). La différence de mortalité observée est peut être le reflet de cette CIVD fibrinolytique initiale car les patients présentant un ratio MF/DD « bas » (<9,1) ont des valeurs de DD relativement hautes par rapport au MF, reflet d'un déséquilibre de l'hémostase en faveur de la fibrinolyse. Par ailleurs, ces patients décèdent précocement (7/8 patients décèdent dans les 4 premiers jours), ce qui peut correspondre avec la phase précoce décrite de CIVD fibrinolytique. Cependant, la concentration de DD sanguins peut être abaissée en cas d'administration d'acide tranexamique, un agent antifibrinolytique utilisé pour réduire le risque de décès chez les patients présentant un traumatisme hémorragique. Ainsi un ratio MF/DD « haut » (>9,1) pourrait être le reflet de la baisse des DD secondaire à l'administration de l'acide tranexamique responsable du bon pronostic. Enfin, nous devons nous rappeler que les DD augmentent en cas de fibrinolyse extravasculaire à la différence des MF qui n'augmentent qu'en cas d'activation de la coagulation intravasculaire. Le ratio MF/DD « bas » (<9,1) chez les patients de mauvais pronostic pourrait simplement refléter une fibrinolyse extravasculaire excessive conséquence d'un traumatisme plus étendu.

Aucun des marqueurs liés à la fibrine ne permet de distinguer de groupes pronostiques dans les CIVD liées aux hémopathies, Il est probable que la mortalité à 28 jours dans ce groupe soit liée à d'autres complications comme le syndrome de lyse ou des manifestations infectieuses. Toutefois, on observe une tendance des MF (seuil à 27  $\mu\text{g/ml}$  ;  $p =0,24$ ) et des DD (seuil à 4,2  $\mu\text{g/ml}$  ;  $p =0,3$ ) à prédire un surrisque de décès lorsque ceux-ci sont élevés, un nombre plus important de patients serait nécessaire pour statuer. Une étude récente menée sur un effectif de 74 patients atteints de leucémie aigüe (dont 21 leucémies aigües promyélocytaires)

n'avait pas observée de différence de mortalité entre les hémopathies avec et sans CIVD mais l'analyse en sous-groupe de l'ampleur des anomalies de coagulation parmi les hémopathies compliquées d'une CIVD n'a pas été faite(91).

Parmi les trois paramètres biologiques testés dans les maladies infectieuses, aucun ne permette de discriminer significativement des groupes pronostiques. Néanmoins, on observe une tendance des MF (seuil à 15µg/ml ; p=0,25) à prédire un surrisque de décès lorsque ceux-ci dépassent le seuil calculé de 15µg/ml. Cette tendance serait en adéquation avec le caractère pronostique des MF dans les CIVD liées aux maladies infectieuses déjà évoqué dans la littérature(43,53). L'équipe de Gris *et al*(43) rapporte, en effet, dans le cadre des CIVD liées aux maladies infectieuses, que le taux de mortalité à 90 jours est significativement plus élevé lorsque le score ISTH-MF est supérieur au score ISTH-DD. L'hypothèse de l'auteur est qu'une différence ISTHMF-ISTHDD positive met en évidence un processus de formation du caillot (élévation forte de l'ISTH-MF) plus important que le processus de fibrinolyse (élévation modérée de l'ISTH-DD). Nos résultats, via le ratio MF/DD, ne corroborent pas ces données. Toutefois nous émettons des réserves sur l'incapacité des MF à être significativement pronostiques car l'effectif de notre étude (n=39) est beaucoup plus modeste que l'effectif de l'étude de Gris *et al.* (n=350). La capacité des MF à identifier les patients à haut risque de mortalité par CIVD à l'admission en réanimation des sujet atteints de sepsis d'origine infectieuse est discutable car les résultats décrits par Dempfle CE *et al.*(53) n'ont pu être répliqués par l'équipe de Cau.S *et al.*(92) Une étude prospective serait donc nécessaire pour confirmer ou infirmer l'intérêt des MF comme facteur pronostique dans les CIVD associées aux maladies infectieuses.

## PERSPECTIVE :

Cette étude a montré que les MF se distinguent des DD par une spécificité plus élevée (au seuil de 50µg/mL) (I) et une dynamique plus importante au cours du suivi (II). La précocité d'apparition des MF dans la CIVD décrite dans la littérature n'a pas été mise en évidence, probablement de par la construction même du score ISTH et du fait des modalités de prescription de ce dosage au CHRU de Brest, dans le cadre de cette étude. Malgré ces avantages, il ne semble pas exister de grande différence en termes de performance diagnostique entre les MF et les DD pour le diagnostic des CIVD(IV).

MF et DD étant dotés de propriétés complémentaires, il serait sans doute plus profitable de les associer plutôt que de les opposer afin d'utiliser les avantages de chacun de ces marqueurs ainsi que d'améliorer la pertinence et l'efficacité du diagnostic comme du suivi de la CIVD. Une proposition en ce sens a récemment été publiée par la Société Japonaise de Thrombose et d'Hémostase, avec la création d'un nouveau score diagnostique associant entre autres MF et DD, dont l'objectif est de résoudre les faiblesses du score ISTH(67).

L'étude des valeurs de MF, DD et du ratio MF/DD n'a pas permis de distinguer les profils de CIVD avec fibrinolyse excessive des profils de CIVD avec fibrinolyse atténuée lorsque cette classification est réalisée grâce au ratio TAT/PAP (V). Néanmoins, il apparaît que le ratio MF/DD discrimine certains types de CIVD liés aux anévrismes aortiques et aux chocs hémorragiques, dans lesquelles le ratio semble plus élevé.

Enfin, en ce qui concerne le pronostic de la CIVD associée aux maladies infectieuses et aux hémopathies, l'étude des DD, MF et MF/DD ne permettrait pas d'identifier de groupes pronostiques comme en est capable le score ISTH, même si certaines tendances sembleraient se dégager dans ces deux pathologies en ce qui concerne les MF et dans les hémopathies seulement en ce qui concerne les DD(VI). S'agissant des CIVD liées aux traumatismes, le ratio MF/DD semble être de mauvais pronostic lorsqu'il est abaissé (MF/DD <9,1) (VIII); toutefois cette observation nécessiterait une étude prospective sur un plus grand nombre de patients afin d'investiguer les liens entre un ratio MF/DD bas et l'étendue des traumatismes, l'utilisation d'acide tranexamique et de son intérêt dans la prise en charge des

patients traumatisés. De la même façon, des études prospectives réalisées sur un plus grand nombre de patients pourraient peut être confirmer les tendances pronostiques des MF et/ou des DD, observées dans le cadre des hémopathies et des maladies infectieuses

Au bilan, cette étude a permis de mieux apprécier les apports des MF dans le cadre de la CIVD. Même si des caractéristiques intéressantes de ce marqueur ont été mises en évidence dans le cadre de cette étude, il apparaît que les MF doivent le plus souvent être associés aux DD pour améliorer les performances diagnostiques d'une CIVD ainsi que son suivi. Les résultats et tendances observés gagneraient dans tous les cas à être confirmés dans le cadre d'études prospectives ciblées, réalisées sur un échantillon de patients de taille plus importante.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1327–30.
2. Bollaert PE, Annane D, Aube H, Bedos JP, Cariou A, du Cheyron D, et al. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation.* 2002 Dec 1;11(8):567–74.
3. Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer.* 2016 02;2:16037.
4. Drouet L. DIC not a single entity but as many as clinical conditions. *Sang Thromb Vaiss.* 2010 Mar 1;22(3):6–19.
5. Lerolle N, Borgel D, Diehl J-L. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation.* 2008 Jun 1;17(4):348–54.
6. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun;20(6):864–74.
7. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 1996 Feb;75(2):224–8.
8. Thijs LG, de Boer JP, de Groot MCM, Hack CE. Coagulation disorders in septic shock. *Intensive Care Med.* 1993 Jan;19(S1):S8–15.
9. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood.* 1996 Aug 1;88(3):881–6.
10. 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.
11. Oshiro A, Yanagida Y, Gando S, Henzan N, Takahashi I, Makise H. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Lond Engl.* 2014 Apr 3;18(2):R61.
12. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003 Sep;17 Suppl 1:S1-5.

13. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Sep 1;22(9):1381–9.
14. 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 JTH.* 2009 Feb;7(2):355–9.
15. Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. *Réanimation.* 2002 Jul 1;11(5):341–8.
16. Lerolle N, Borgel D, Diehl J-L. Disseminated intravascular coagulation in the ICU: pathophysiology, epidemiology, diagnostic and treatment. *Hématologie.* 2007 Dec 1;13(6):409–20.
17. Ozier Y. Caractéristiques évolutives des CIVD au cours de la grossesse, du sepsis, des traumatismes graves, et de l'insuffisance hépatique. :11.
18. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016 Dec 1;146(6):670–80.
19. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost.* 2001 Dec;27(6):585–92.
20. Yaffe H, Eldor A, Hornshtein E, Sadovsky E. Thromboplastic activity in amniotic fluid during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1977 Oct;50(4):454–6.
21. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002 Dec 19;420(6917):885–91.
22. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004 Jun;50(3):187–96.
23. Satta N, Toti F, Feugeas O, Bohbot A, Dachary-Prigent J, Eschwège V, et al. Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1994 Oct 1;153(7):3245–55.
24. Scully MF, Toh CH, Hoogendoorn H, Manuel RP, Nesheim ME, Solymoss S, et al. Activation of protein C and its distribution between its inhibitors, protein C inhibitor, alpha 1-antitrypsin and alpha 2-macroglobulin, in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 1993 May 3;69(5):448–53.
25. Toh C-H, Downey C. Back to the future: testing in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2005 Nov;16(8):535–42.
26. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3765–77.

27. Gando S, Wada H, Thachil J. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost.* 11(5):826–35.
28. Gando S, Hayakawa M. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy and Management of Critical Bleeding Requiring Massive Transfusion. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Dec 30;42(02):155–65.
29. Okajima K, Sakamoto Y, Uchiba M. Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: A study of 204 cases. *Am J Hematol.* 2000 Nov;65(3):215–22.
30. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care.* 2014;2(1):20.
31. 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 Lond Engl.* 2016 Sep 14;20:287.
32. Hoek JA, Sturk A, ten Cate JW, Lamping RJ, Berends F, Borm JJ. Laboratory and clinical evaluation of an assay of thrombin-antithrombin III complexes in plasma. *Clin Chem.* 1988 Oct;34(10):2058–62.
33. Wada H, Sakuragawa N. Are Fibrin-Related Markers Useful for the Diagnosis of Thrombosis? *Semin Thromb Hemost.* 2008 Feb;34(1):033–8.
34. de Prost D, Salomon L, Verpillat P. Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse. *Réanimation.* 2002 Dec 1;11(8):608–17.
35. Dempfle CE. The use of soluble fibrin in evaluating the acute and chronic hypercoagulable state. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):673–83.
36. Dempfle CE, Zips S, Ergül H, Heene DL, FACT study group. The fibrin assay comparison trial (FACT): correlation of soluble fibrin assays with D-dimer. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1204–9.
37. Soe G, Kohno I, Inuzuka K, Itoh Y, Matsuda M. A monoclonal antibody that recognizes a neo-antigen exposed in the E domain of fibrin monomer complexed with fibrinogen or its derivatives: its application to the measurement of soluble fibrin in plasma. *Blood.* 1996 Sep 15;88(6):2109–17.
38. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2014 Jun 1;36(3):228–36.

39. 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.
40. Park K-J, Kwon E-H, Kim H-J, Kim S-H. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation. *Korean J Lab Med.* 2011 Jul;31(3):143–7.
41. Hamano A, Umeda M, Ueno Y, Tanaka S, Mimuro J, Sakata Y. Latex Immunoturbidimetric Assay for Soluble Fibrin Complex. *Clin Chem.* 2005 Jan 1;51(1):183–8.
42. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009 Apr;145(1):24–33.
43. Gris J-C, Faillie J-L, Cochery-Nouvellon é., Lissalde-Lavigne G, Lefrant J-Y. ISTH overt disseminated intravascular coagulation score in patients with septic shock: automated immunoturbidimetric soluble fibrin assay vs. D-dimer assay: Letters to the Editor. *J Thromb Haemost.* 2011 Jun;9(6):1252–5.
44. Gando S, Wada H, Asakura H, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, et al. Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2005 Jan;11(1):71–6.
45. Angstwurm MWA, Dempfle C-E, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):314–20; quiz 328.
46. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):145–50.
47. Murata A, Okamoto K, Mayumi T, Muramatsu K, Matsuda S. The recent time trend of outcomes of disseminated intravascular coagulation in Japan: an observational study based on a national administrative database. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 Oct;38(3):364–71.
48. Cartin-Ceba R, Kojicic M, Li G, Kor DJ, Poulouse J, Herasevich V, et al. Epidemiology of critical care syndromes, organ failures, and life-support interventions in a suburban US community. *Chest.* 2011 Dec;140(6):1447–55.

49. 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.
50. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995 Jan 11;273(2):117–23.
51. Kinasewitz GT, Zein JG, Lee GL, Nazir SA, Taylor FB. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2214–21.
52. Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2014 Mar;20(3):157–62.
53. Dempfle C-E, 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;91(4):812–8.
54. 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.
55. Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, Marey A, Goudemand J, Rime A, et al. Meningococemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med*. 1990;16(2):121–4.
56. Hesselvik JF, Malm J, Dahlbäck B, Blombäck M. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost*. 1991 Feb 12;65(2):126–9.
57. David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res*. 2018 Apr;164:S82–8.
58. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost JTH*. 2013 Feb 4;
59. Dhainaut J-F, 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 coagulation. *J Thromb Haemost JTH*. 2004 Nov;2(11):1924–33.
60. Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? *Crit Care Med*. 2012 Sep;40(9):2704–8.
61. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost JTH*. 2006 Jan;4(1):90–7.
62. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2011 Mar 26;377(9771):1096–101, 1101.e1-2.
63. Brown JE, Olujohungbe A, Chang J, Ryder WD, Morganstern GR, Chopra R, et al. All-trans retinoic acid (ATRA) and tranexamic acid: a potentially fatal combination in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(4):1010–2.
64. Arbuthnot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Rev*. 2006 Nov;20(6):289–97.
65. Les recommandations pré-analytiques du GFHT en hémostase. *Option/Bio*. 2016 Nov 1;27(553):13–6.
66. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. La courbe ROC (receiver operating characteristic): principes et principales applications en biologie clinique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2005 Mar 1;63(2):145–54.
67. 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 Sep 28;14:42.
68. Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev*. 2011 Jan;25(1):33–7.
69. Brionne-François M, Kerneves P, Gautier P, Borel-Derlon A, Repessé Y. Etude prospective de l'utilisation des D-dimères dans le calcul du score diagnostique de CIVD de l'ISTH. In: Poster. Congrès du Groupe Français d'étude de l'Hémostase et de la Thrombose (GFHT) àTours; 2016.
70. Brionne-François M, Kerneves P, Gautier P, Borel-Derlon A, Repessé Y. Etude prospective de l'utilisation des monomères de fibrine dans le calcul du score diagnostique de CIVD de l'ISTH. In: Poster. Congrès du Groupe Français d'étude de l'Hémostase et de la Thrombose (GFHT) àTours; 2016.

71. Lissalde-Lavigne G, Combescure C, Muller L, Bengler C, Raillard A, Lefrant J-Y, et al. Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock. *J Thromb Haemost.* 6(4):645–53.
72. Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, et al. Time Course of Hemostatic Abnormalities in Sepsis and its Relation to Outcome. *Chest.* 1993 May;103(5):1536–42.
73. Nougier C, Marijon A. Caractéristiques immuno-analytiques des D-dimères. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2012 Apr 1;27(2):83–8.
74. 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 Investig Suppl.* 1985;178:115–9.
75. Dardik BN, Shainoff JR. Kinetic characterization of a saturable pathway for rapid clearance of circulating fibrin monomer. *Blood.* 1985 Mar;65(3):680–8.
76. Shainoff JR, DiBello PM. The circulatory half-lives of alpha-profibrin and alpha-fibrin monomer, and comparisons with other fibrin(ogen) derivatives. *Thromb Haemost.* 2003 Jan;89(1):48–52.
77. Dhainaut J-F, 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.
78. Siebert WT, Natelson EA. Chronic Consumption Coagulopathy Accompanying Abdominal Aortic Aneurysm. *Arch Surg.* 1976 May 1;111(5):539–41.
79. Fisher DF, Yawn DH, Crawford ES. Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysms. A prospective study of 76 cases. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1983 Nov;118(11):1252–5.
80. 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.
81. Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I, Morishita E, et al. Changes in plasma levels of tissue-plasminogen activator/inhibitor complex and active plasminogen activator inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol.* 1991 Mar;36(3):176–83.
82. 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 Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 1994 Oct;5(5):829–32.
83. Kawasugi K, Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, et al. Prospective evaluation of hemostatic abnormalities in overt DIC due to various underlying diseases. *Thromb Res.* 2011 Aug 1;128(2):186–90.
84. Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Hanano M, Shibata A. Thrombin vs. plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. *Am J Hematol.* 1990 Feb;33(2):90–5.
85. Boneu B, Bes G, Pelzer H, Sié P, Boccalon H. D-Dimers, thrombin antithrombin III complexes and prothrombin fragments 1+2: diagnostic value in clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1991 Jan 23;65(1):28–31.
86. Boisclair MD, Lane DA, Wilde JT, Ireland H, Preston FE, Oforu FA. A comparative evaluation of assays for markers of activated coagulation and/or fibrinolysis: thrombin-antithrombin complex, D-dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen. *Br J Haematol.* 1990 Apr;74(4):471–9.
87. Gando S, Tedeo I, Kubota M. Posttrauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med.* 1992 May;20(5):594–600.
88. Gando S, Nakanishi Y, Tedeo 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.
89. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 1998 Jun;79(6):1111–5.
90. 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. *Crit Care Med.* 2001 Feb;29(2):262–6.
91. Shahmarvand N, Oak JS, Cascio MJ, Alcasid M, Goodman E, Medeiros BC, et al. A study of disseminated intravascular coagulation in acute leukemia reveals markedly elevated D-dimer levels are a sensitive indicator of acute promyelocytic leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2017 Aug 1;39(4):375–83.
92. Cau S. Evaluation des monomères de fibrine en tant que paramètre prédictif dans la CIVD des patients en sepsis sévère. [Thèse]. [France : Nantes]: Université de Pharmacie de Nantes; 2003.

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Cascade de la coagulation d'après Le Ny F *et al.*

**Figure 2** : Modèle cellulaire de la coagulation d'après Monroe M *et al.*(13)

**Figure 3** : Molécule de fibrinogène d'après Medved L *et al.*(14)

**Figure 4** : Polymérisation des monomères de fibrine d'après Medved L *et al.*(14)

**Figure 5** : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD selon Lerolle N *et al.*(16)

**Figure 6** : Schéma simplifiée de l'activation de la fibrinolyse dans les CIVD selon Asukua *et al.*(30)

**Figure 7** : fibrinoformation (rouge) et fibrinolyse (vert) adapté de Wada H *et al.*(33). En rouge les marqueurs de la fibrinoformation : complexe thrombine-antithrombine (TAT), monomères de fibrine (MF), fibrinopeptide A (FpA), complexe solubles (CS). En vert les marqueurs de la fibrinolyse : D-dimère (DD), produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF), complexe plasmine- $\alpha$ 2antiplasmine (PAP), inhibiteur du plasminogène (PAI).

**Figure 8** : Cinétique des marqueurs liés à la fibrine après apparition d'un évènement thrombotique d'après Wada H *et al.*(33)

**Figure 9** : Effectifs de patients atteints de CIVD en fonction de la pathologie pourvoyeuse

**Figure 10** : Courbe ROC des MF (rouge), DD (bleu) et du ratio MF/DD (vert) pour le diagnostic de la CIVD. L'aire sous la courbe des DD et des MF était respectivement de 0,78 et 0,73 ( $p < 0,05$ )

**Figure 11** : Répartition des différentes séquences de positivité des scores ISTH-DD et ISTH-MF au sein des patients ayant présenté une CIVD

**Figure 12** : Pathologies associées aux CIVD dans les cas où les scores ISTH-DD et ISTH-MF ne sont pas conjointement positifs

**Figure 13** : Décès dans les 28 jours d'hospitalisation à partir du diagnostic de la CIVD dans les cas où les scores ISTH-DD et ISTH-MF ne sont pas conjointement positifs

**Figure 14** : Dynamique des DD en fonction des MF au cours de l'évolution de la CIVD

**Figure 15** : Distribution des CIVD selon la pathologie sous-jacente et la valeur médiane des DD et MF

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Pathologies pouvant être associées aux CIVD décompensées d'après Taylor *et al.*(1) et Lerolle *et al.*(5)

**Tableau 2** : Score ISTH avec les seuils communément utilisés dans la littérature(1,10,40–43)

**Tableau 3** : Sensibilité (Se), Spécificité (Spé), Valeur prédictive positive (VPP), Valeur prédictive négative (VPN) et seuils obtenus par l'analyse des courbes ROC des MF, DD et du ratio MF/DD

**Tableau 4** : Variations du taux de MF et de DD entre deux points d'une cinétique

**Tableau 5** : Différences significatives des valeurs des DD et MF parmi les différentes pathologies associées aux CIVD par le test de Wilcoxon-Mann Whitney. p(MF) (rouge), p(DD) (bleu), p(MF/DD) (vert) \*p<0,05. \*\*p<0,01. \*\*\*p<0,001 #p>0,05.

**Tableau 6** : Seuils des DD et MF adaptés au diagnostic de la CIVD selon M. Brionne-François *et al.*(69,70)

# SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.

**Nom-Prénoms :** CAPALDO Clément Marius

**Titre du mémoire thèse :** Apport des monomères de fibrine dans le diagnostic de la CIVD

---

**Résumé du mémoire-thèse :**

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une coagulopathie acquise secondaire à une pathologie sous-jacente. Son diagnostic est complexe du fait de l'absence de marqueur biologique à la fois sensible et spécifique. Le score ISTH est un système de notation basé sur des tests d'hémostase permettant d'identifier les patients en CIVD décompensée. Un des Items de ce score peut être déterminé par le dosage des monomères de fibrine (MF) ou le dosage des D-Dimères (DD). Par une étude rétrospective, nous avons cherché à identifier l'apport des MF face aux DD. Cette étude a montré que les MF, plus spécifiques et plus dynamiques au cours des cinétiques, sont complémentaires des DD dans le diagnostic de la CIVD. L'utilisation conjointe de ces deux marqueurs permettrait notamment de discriminer les CIVD en fonction de leur étiologie et pourrait présenter un intérêt pronostic dans certains cas. Les résultats et tendances observés gagneraient dans tous les cas à être confirmés dans le cadre d'études prospectives ciblées.

---

**Mots clefs :**

Coagulation intravasculaire disséminée, Monomères de fibrine, D-Dimères, Score ISTH, Pronostic

---

**Jury**

**Président :** Monsieur le Professeur Eric Lippert  
**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Yves Ozier  
Monsieur le Professeur François Girodon  
Madame le Docteur Fanny Mingant  
Monsieur le Docteur Hubert Galinat