



## Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes)

*Jury du consensus* : P.E. Bollaert\*, D. Annane, H. Aube, J.P. Bedos, A. Cariou, D. du Cheyron, M. Gainnier, B. Guillois, G. Hilbert, T. Lecompte, A. Legras, P. Lutun

### INTRODUCTION

Reconnues depuis plus de 50 ans dans la pratique médicale, les CIVD n'ont cessé de susciter débats et controverses. Les maladies qui les provoquent sont diverses et très fréquentes dans les unités de réanimation. Leur définition reste imprécise. Leur rôle pronostique propre est difficile à apprécier. Les moyens thérapeutiques des CIVD sont nombreux, en raison notamment du développement récent de molécules modulatrices de l'hémostase. Les indications thérapeutiques restent cependant incertaines. Ces raisons ont justifié l'organisation par la Société de réanimation de langue française, d'une Conférence de Consensus ; elle s'est déroulée à Lille le 10 octobre 2001.

### Les cinq questions posées au jury sont les suivantes :

Question 1 : quelle définition et quelle classification doivent être utilisées en pratique clinique ?

Question 2 : quelles sont les situations cliniques à risque de CIVD ?

Question 3 : quels sont les moyens cliniques et biologiques du diagnostic ?

Question 4 : quels sont les moyens thérapeutiques et leurs indications spécifiques ?

Question 5 : quelle stratégie adopter en fonction des situations cliniques ?

L'ensemble des recommandations formulées par le jury et le niveau de preuves sur lesquelles elles s'appuient ont été classés en fonction des règles suivantes : Society of Critical Care Medicine Rating System for Strength of Recommendation and Quality of Evidence Supporting the References, 1997.

Le score d'évaluation des références était le suivant :

- a : études prospectives, contrôlées et randomisées ;
- b : études non randomisées, comparaisons simultanées ou historiques de cohortes ;
- c : mises au point, revues générales, éditoriaux et études substantielles de cas en série publiés dans des revues avec comité de lecture et révisés par des experts extérieurs ;
- d : publications d'opinions telles que monographies ou publications d'organisations officielles dans des journaux ou des livres sans comité de lecture et sans révision par des experts extérieurs.

Le score pour les recommandations se composait de trois niveaux :

- niveau 1 : recommandation justifiée en elle-même par des preuves scientifiques indiscutables ;
- niveau 2 : recommandation justifiée par des preuves scientifiques et le soutien consensuel des experts ;

\*Correspondance et tirés à part : Service de réanimation médicale, hôpital central, 54035 Nancy cedex, France.  
Adresse e-mail : pe.bollaert@chu-nancy.fr (P.E. Bollaert).

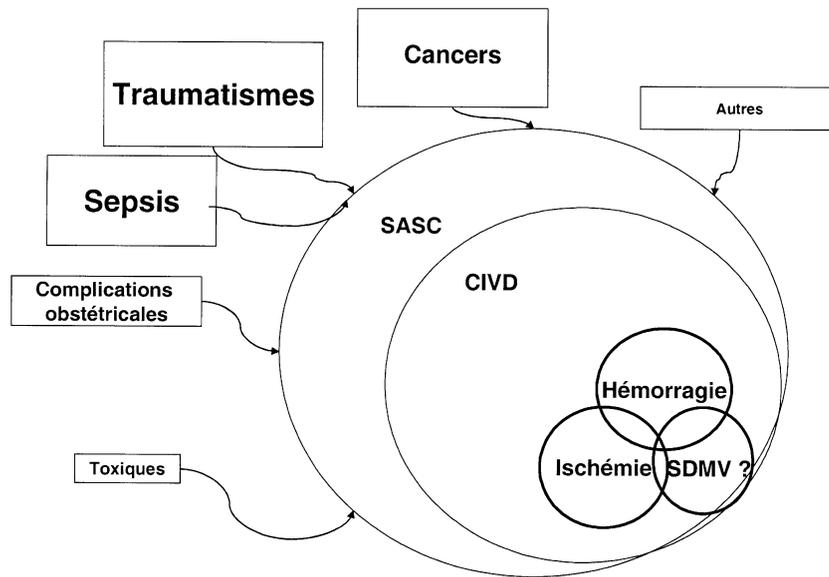


Figure 1. Concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC).

– niveau 3 : recommandation ne reposant pas sur des preuves scientifiques adéquates mais soutenue par les données disponibles et l'opinion des experts.

Ces scores sont indiqués entre parenthèses dans le texte.

### Question 1 : quelle définition et quelle classification doivent être utilisées en pratique clinique ?

La CIVD s'inclut dans un processus complexe qui commence par un syndrome d'activation systémique et excessive de la coagulation rencontré dans de nombreuses situations cliniques en réanimation.

Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine, et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

La CIVD s'inclut dans un processus complexe qui commence par un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) difficile à mettre en évidence (figure 1). Il se poursuit par l'apparition de troubles patents biologiques puis cliniques de l'hémostase qui peuvent engager le pronostic vital.

Par souci de clarification, les termes de CIVD compensée/décompensée, latente/patente, subclinique/symptomatique doivent être abandonnés. Le jury décide de réserver le terme de CIVD à l'association d'un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) et d'un syndrome de consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation. Il retient les termes de CIVD biologique lorsqu'il n'existe pas de

manifestations cliniques et de CIVD clinique lorsqu'il existe des manifestations hémorragiques ou ischémiques. La CIVD est dite compliquée lorsque ces manifestations engagent le pronostic fonctionnel ou vital ou si elle s'associe à une ou plusieurs défaillances d'organe.

### Implications pour la pratique

Le jury retient :

- comme témoin indirect de la formation excessive de thrombine : l'élévation des D-dimères ;
- comme témoin de la consommation excessive de plaquettes : le purpura, un saignement diffus et la baisse du nombre de plaquettes ;
- comme témoin de la consommation excessive de facteurs de la coagulation : un syndrome hémorragique, une baisse du taux de prothrombine et de la concentration plasmatique du fibrinogène.

### Implications pour la recherche

Concernant la définition du syndrome, il est nécessaire :

- de développer des marqueurs fiables de l'activation systémique de la coagulation ;
- de clarifier le rôle du système fibrinolytique dans la progression du SASC vers la CIVD.

### Question 2 : quelles sont les situations cliniques à risque de CIVD ?

Ces situations cliniques, malgré leur hétérogénéité, peuvent être classées selon les principaux mécanismes initiateurs.

La liaison du facteur tissulaire (FT) au facteur VII activé (FVIIa) est le déterminant de la génération de

thrombine. Le FT est exprimé de façon constitutive dans certains tissus sans contact direct avec le sang. Il active la coagulation en cas de brèche vasculaire pour limiter les phénomènes hémorragiques. Certaines cellules, principalement les monocytes et les macrophages mais aussi les fibroblastes, les cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires synthétisent le FT sous l'effet de différents stimuli, en particulier inflammatoires : l'endotoxine, d'autres constituants de micro-organismes, des fragments activés du complément, les cytokines pro-inflammatoires ainsi que certaines protéines de la phase aiguë de l'inflammation (protéine C réactive...).

Le contact entre le FT et le FVIIa peut résulter de trois mécanismes potentiellement associés dans certaines situations cliniques, en particulier le traumatisme et les brûlures :

- l'induction de la synthèse et de l'expression membranaire de FT par des cellules au contact du sang, en réponse à des stimuli inflammatoires ;
- le contact entre le FT constitutif extravasculaire et le FVIIa lié à une effraction vasculaire ;
- le contact entre le FVIIa et FT exprimé à la surface de cellules anormales (leucémiques ou cancéreuses).

**Quelles situations cliniques à risque d'urgence et/ou de réanimation sont les plus à même de conduire à une activation anormale de la coagulation (tableau I) ?**

#### Activation anormale de la synthèse du FT

Le sepsis est en réanimation la principale cause du SASC. Une CIVD biologique est observée dans 10 à 20% des cas et une CIVD clinique est plus rare. Certaines infections bactériennes s'accompagnent d'une CIVD clinique (*purpura fulminans*) avec une fréquence plus importante : *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *Streptococcus pneumoniae*. Il peut s'agir également de virus (*herpes virus*, *adenovirus*, *parainfluenzavirus*, *échovirus*, *cytomégalovirus*, HTLV-1, HIV, virus responsables de fièvres hémorragiques...), de parasites (paludisme) ou encore d'agents fongiques.

En dehors du sepsis, d'autres situations peuvent aboutir à une réaction inflammatoire systémique et à une activation de la coagulation :

- hypothermie et hyperthermies malignes ;
- choc hémorragique.

#### Mise en contact du FT extravasculaire avec le secteur plasmatique

Tous les dommages tissulaires traumatiques peuvent s'accompagner d'un SASC, par contact de FT constitutif avec le plasma. Du fait de la richesse du tissu cérébral en FT, les traumatismes crâniens s'accompagnent d'une CIVD dans 10 à 20 % des cas.

De nombreuses complications obstétricales sont susceptibles de conduire à une CIVD par différents méca-

**Tableau I.** Étiologies des CIVD.

Situations cliniques	Fréquence de la CIVD
<i>Infections et sepsis</i>	+++
Bactériennes : <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Virales : Dengue, Ebola, Marburg, Hantaan, EBV, CMV, VZV, HSV, HIV, HTLV, Hépatites	
Parasitaires : <i>Plasmodium falciparum</i>	
Fongiques	
<i>Néoplasies</i>	
Tumeurs solides : prostate, poumon, ovaire, sein, intestin, pancréas	++
Hémopathies : leucémies (LAM3, LAL, lymphomes)	++
<i>Causes obstétricales</i>	
Pré-éclampsie	+
Eclampsie et HELLP syndrome	
Hématome rétroplacentaire	++++
Embolie amniotique	
Stéatose hépatique aiguë gravidique	
Mort fœtale et rétention <i>in utero</i>	++++
Hémorragies du péripartum	
<i>Dommages tissulaires</i>	++++
Traumatismes étendus	
Embolie graisseuse	
Brûlures étendues	
Choc hémorragique	
<i>Hépatopathies</i>	?
Insuffisance hépatique aiguë	
<i>Matériel prothétique</i>	?
Shunt de LeVeen	
Contre-pulsion intra-aortique	
<i>Pathologies vasculaires</i>	
Télangiectasie hémorragique héréditaire	++++
Anévrismes des gros vaisseaux	+
Hémangiomes géants (syndrome de Kasabach-Merritt)	+
<i>Morsures de serpents</i>	?
<i>Hémophagocytose</i>	?
<i>Troubles de la régulation thermique</i>	?
Hypothermie	
Hyperthermies malignes	
<i>Pancréatite</i>	?
<i>Hémolyses</i>	?
<i>Causes toxiques</i>	?
Chimiothérapie	
Amphétamines	
<i>Réactions allergiques</i>	?
Vascularite allergique	
Purpura allergique	
<i>Microangiopathies</i>	?
Purpura thrombotique thrombocytopenique	
Syndrome hémolytique et urémique	
Hypertension maligne	
<i>Autres causes néonatales et pédiatriques</i>	
Déficit congénital en protéine C et en protéine S	+++
Entérocolite ulcéro-nécrosante du prématuré	++
Jumeau de fœtus mort <i>in utero</i>	+++

nismes. Certaines d'entre elles sont en rapport avec l'exposition du FT :

- hématome rétroplacentaire (par clivage entre paroi utérine et placenta avec rupture des artères spiralées et libération de FT d'origine placentaire) ;
- mort *in utero* et rétention intra-utérine ;
- outre l'exposition du FT, plusieurs mécanismes participent à l'activation de la coagulation (consommation locale des facteurs hémostatiques, complications septiques, choc) dans différentes situations comme les brûlures étendues ou les pancréatites.

#### *Expression de FT par des cellules anormales*

Les manifestations thrombotiques constatées au cours des états cancéreux constituent la manifestation essentielle de la CIVD présente dans ces situations. Leur fréquence est variable en fonction de la pathologie maligne en cause.

#### *Situations particulières*

Il existe quelques situations pour lesquelles le mécanisme d'activation de la coagulation est mal élucidé ou indépendant du FT comme les morsures de serpents dont les venins contiennent des substances « thrombin-like » activatrices de la fibrinogenèse (batroxobin ou reptilase) et des activateurs de la prothrombine (ecarin).

En pédiatrie, le *purpura fulminans* post-infectieux, décrit au cours des varicelles surinfectées à streptocoque A, relève de mécanismes complexes (déficit acquis en protéine S, déficit hétérozygote en facteur XII, hétérozygotie pour la mutation G20210A du gène de la prothrombine et pour la mutation Leiden du gène du facteur V, divers auto-anticorps).

#### **Existe-t-il une prédisposition génétique et celle-ci doit-elle être recherchée ?**

Quelques études de polymorphismes génétiques de facteurs de l'hémostase ont suggéré l'association de certains d'entre eux avec une évolution défavorable dans des pathologies à risque de CIVD : gène promoteur du PAI-1 et méningococcémie, gène promoteur de PAI-1 et traumatismes crâniens sévères, mutation Leiden du facteur V et mutation G20210A du gène de la prothrombine (hématome rétroplacentaire et *purpura fulminans* post-infectieux). Cependant, l'association de ces polymorphismes avec la CIVD n'a pas été spécifiquement étudiée et reste du domaine de la recherche.

Le *purpura fulminans* néonatal est une situation exceptionnelle qui doit faire évoquer un déficit congénital homozygote ou hétérozygote composite en protéine C ou en protéine S. En faveur de ces diagnostics, plaident le début du *purpura fulminans* dans les 12 premières heures de vie et la découverte chez les parents de taux de protéine C ou de protéine S proches de 50 %. Le

*purpura fulminans* néonatal est la seule situation clinique où une pathologie génétique est clairement en cause.

### **Question 3 : quels sont les moyens cliniques et biologiques du diagnostic ?**

Par définition, la CIVD comporte des anomalies biologiques non associées (CIVD biologique) ou associées à des signes cliniques (CIVD clinique) et des complications (CIVD compliquée).

#### **CIVD biologique**

Quatre paramètres servent au diagnostic (c, 3) :

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

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

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

La mesure des D-dimères est le meilleur indicateur de formation de fibrine *in vivo*. Ce test est fiable, aisément disponible, plus rapide que les PDF. Différentes techniques de mesure non interchangeables et non standardisables, sont disponibles. Il convient de choisir une technique dont l'utilisation au cours des CIVD a été rapportée, comme un test d'agglutination de particules de latex avec lecture automatisée, pour lequel le seuil est à 500 µg/L. L'élévation des D-dimères n'est pas spécifique de CIVD.

Le diagnostic de CIVD biologique doit être retenu si les D-dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation ([tableau II](#)).

Les microangiopathies thrombotiques se distinguent des CIVD par l'absence de consommation autre que

**Tableau II.** Critères de consommation chez l'adulte.

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (g/L)	≤ 50	50 < – ≤ 100
Taux de prothrombine (%)	< 50	50 ≤ – < 65
Concentration en fibrinogène (g/L)	-----	≤ 1

celle des plaquettes et par l'existence d'une hyperhémolyse mécanique.

L'activation du système fibrinolytique est exceptionnellement (voire jamais) isolée.

#### *Particularités chez le nouveau-né et le prématuré*

Compte tenu des particularités hématologiques du nouveau-né et du prématuré, le temps de Quick n'est pas utilisable, et les seuils pour la cotation des critères numération plaquettaire et fibrinogène sont différents de ceux de l'adulte (*tableaux III et IV*). En outre le seuil pour la mesure des D-dimères est mal établi. Pour le prématuré (poids < 1 500 g) un critère clinique complémentaire pourrait être requis : (saignement, température rectale  $\leq 34^{\circ}\text{C}$ , pression artérielle systolique  $\leq 30$  mm Hg).

#### **CIVD clinique**

Les signes de la CIVD clinique sont hémorragiques ou thrombotiques et peuvent la révéler. Ils n'ont pas de caractères spécifiques.

Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée. Les manifestations hémorragiques se caractérisent par des saignements prolongés, inattendus et en nappe. Il s'agit par exemple d'hématomes volumineux aux points de ponction, d'épistaxis, de gingivorragies, d'hémorragies digestives, obstétricales ou rétinienne.

#### **CIVD compliquée**

Dans cette situation, les manifestations cliniques hémorragiques et thrombotiques mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (choc hémorragique, hémorragie intracérébrale, embolie pulmonaire, infarctus viscéraux, ischémie des extrémités).

La nature et l'intensité de ces manifestations varient selon l'étiologie et le terrain (hémorragie dans les CIVD obstétricales, thromboses diffuses du *purpura fulminans* méningococcémique).

Le *purpura fulminans* représente une forme caricaturale de CIVD compliquée engageant le pronostic vital dans 5 à 10 % des cas et le pronostic fonctionnel (amputations de membres) dans 10 à 20 % des cas.

**Tableau III.** Critères de consommation chez le *nouveau-né à terme*.

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (g/L)	$\leq 100$	$100 < - \leq 150$
Concentration en fibrinogène (g/L)	$\leq 1$	$1 < - \leq 1,5$

**Tableau IV.** Critères de consommation chez le *prématuré de poids < 1500 g*.

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire (g/L)	$\leq 100$	$100 < - \leq 150$
Concentration en fibrinogène (g/L)	----	$\leq 0,5$

Une association entre SDMV, mortalité et CIVD a été constatée dans de nombreuses études expérimentales et cliniques sans que la notion d'imputabilité directe de la CIVD dans les défaillances d'organes ait été démontrée. Plusieurs études ont rapporté une mortalité plus importante dans le sepsis et le polytraumatisme en cas de survenue d'une CIVD. Il n'existe aucune donnée clinique permettant d'établir un lien de causalité entre CIVD et SDMV.

Des données expérimentales suggèrent un tel lien par le biais de phénomènes thrombotiques puis hypoxiques ou par le biais de la génération de protéases et des phénomènes inflammatoires (interactions protéases et médiateurs pro-inflammatoires). D'autres données expérimentales récentes remettent en cause l'existence d'un tel lien. Par exemple, l'injection de facteur tissulaire induit une CIVD isolée tandis qu'une injection d'endotoxine induit une CIVD associée à une dysfonction d'organe et à des dépôts de fibrine dans le rein.

#### *Implications pour la recherche*

- Recherche de marqueurs plus spécifiques de l'excès d'activation de la thrombine, de l'état du système fibrinolytique.
- Validation des critères proposés.
- Valeur diagnostique de l'évolution temporelle des marqueurs.
- Développement de tests rapides d'hémostase avec des appareils utilisables au lit du malade.
- Recherche d'un lien de causalité entre CIVD et survenue de défaillances d'organes.

#### **Question 4 : quels sont les moyens thérapeutiques et leurs indications spécifiques ?**

Le traitement étiologique de la CIVD est fondamental.

Les moyens thérapeutiques peuvent être de nature « substitutive » visant à restaurer le potentiel hémostatique de sécurité, ou « spécifique » dans le but d'intervenir sur la coagulation et la fibrinolyse.

#### **Traitements substitutifs**

Il n'existe pas d'études spécifiques validant des recommandations de transfusions plaquettaires, de plasma frais congelé (PFC) ou de fibrinogène au cours des CIVD. De même, le risque théorique d'aggravation de la CIVD après l'administration de ces produits n'est pas démontré.

#### *Les transfusions plaquettaires*

Il existe 2 types de concentrés plaquettaires, les mélanges de concentrés plaquettaires standard obtenus à partir de plusieurs donneurs et les concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) obtenus à partir d'un donneur unique. Le choix entre ces 2 types de concentrés plaquettaires dépendra principalement de la disponibilité des produits. Les CPA limitent le risque d'allo-immunisation et le risque infectieux théorique.

Comme il s'agit d'une situation de thrombopénie de type périphérique, le rendement de la transfusion de concentrés plaquettaires est faible et la durée de l'efficacité de la transfusion est toujours inférieure à 24 heures. La transfusion plaquettaire n'est indiquée qu'en cas d'association d'une thrombopénie inférieure à 50 g/L et de facteurs de risque hémorragique (intervention chirurgicale, geste invasif, thrombopathie associée) ou d'hémorragie grave (CIVD compliquée).

La posologie minimale est  $0,5 \times 10^{11}$  plaquettes / 7 kg de poids.

#### *Le plasma frais congelé (PFC)*

Deux produits sont disponibles : le plasma « sécurisé » provenant d'un donneur unique et le plasma « viro-atténué » (PVA) qui est un mélange obtenu à partir de 100 plasmas puis fractionné. Le choix est fait non pas sur l'efficacité qui est identique, mais plus sur la disponibilité et le coût, favorables aux PVA. Le PFC est le seul produit apportant du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase du facteur Willebrand. La transfusion de PFC est indiquée dans les CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35-40 %) associées à une hémorragie active ou potentielle (geste invasif, intervention chirurgicale).

Le volume initial à transfuser est de l'ordre de 10 à 15 mL/kg. Le temps de décongélation minimal est de 30 min. Le PFC ne doit pas être utilisé à titre systématique ou comme soluté de remplissage.

#### *Le fibrinogène*

Comme il s'agit d'une situation de consommation, le rendement habituel (normalement de 0,4 g/L par gramme injecté chez l'adulte) est diminué.

Il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD.

#### *Le complexe prothrombique (PPSB)*

Le PPSB, potentiellement thrombogène, est contre-indiqué dans la CIVD.

### **Traitements spécifiques**

#### *Inhibiteurs de la coagulation*

#### **L'inhibition de la voie du facteur tissulaire**

En théorie, elle est susceptible de prévenir l'initiation du processus de CIVD. En pratique, un recombinant humain de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (tifacogin) a été testé dans le cadre d'une étude clinique de phase III chez l'homme au cours du sepsis sévère sans faire la preuve de son efficacité.

#### **La protéine C et protéine C activée**

La protéine C (PC) circulante, sans effet biologique, est convertie en PC activée (PCa) en présence du complexe thrombine-thrombomoduline à la surface endo-

théliale. La PCa, en inactivant les facteurs Va et VIIIa limite la formation de thrombine.

L'administration de concentrés de PC n'a été rapportée que dans le traitement du *purpura fulminans* sans qu'il existe d'étude randomisée validant son intérêt.

Le concentré en PC est indiqué dans l'exceptionnel *purpura fulminans* néonatal, expression du déficit congénital homozygote en PC.

Un recombinant activé de la PC (drotrécogine  $\alpha$ ) vient d'obtenir l'AMM pour le sepsis avec deux défaillances d'organe. Il n'y a pas d'information pour recommander son usage pour le traitement de la CIVD (d).

Il existe une autre molécule, la PC dérivée du sang secondairement activée par de la thrombine *in vitro*. Il n'y a pas d'indication à l'administrer dans la CIVD (c).

#### **L'antithrombine (AT)**

L'antithrombine est un médicament dérivé du sang. C'est l'inhibiteur physiologique principal de la thrombine.

#### *AT et CIVD du sepsis*

Une étude randomisée concerne 35 patients en choc septique compliqué de CIVD. 17 patients ont été randomisés dans le groupe AT (dose de charge 90 à 120 UI/kg et la même dose journalière pendant 4 jours). Elle montre dans le groupe AT une résolution plus rapide de la durée de la CIVD avec une diminution non significative de la mortalité à j12.

Une autre étude randomisée a été réalisée sur 40 patients en sepsis sévère avec ou sans CIVD, dont 20 patients ont été randomisés dans le groupe AT (dose d'AT titrée pour obtenir une activité à 120 % pendant 5 jours). Elle montre un taux de résolution de la CIVD plus important dans le groupe AT à J14, une réduction des défaillances rénales et hépatiques et une réduction non significative de la mortalité hospitalière.

L'AT améliore la CIVD au cours du sepsis (a). La puissance insuffisante de ces études ne permet pas de conclure à un effet sur les défaillances d'organes et la mortalité.

Trois autres essais randomisés (2 phases II, une phase III) réalisés chez des malades septiques n'apportent pas d'information sur les effets de l'AT au cours de la CIVD.

#### *AT et CIVD d'autres origines*

Une étude randomisée portant sur 32 patients de réanimation avec CIVD a montré que l'administration d'AT pendant 2 à 7 jours améliore les paramètres biologiques de CIVD (a). Il n'y a pas d'autres études qui permettent de conclure à un effet bénéfique de l'AT dans d'autres circonstances.

**L'héparine**

Il n'y pas d'étude randomisée contre placebo évaluant les héparines dans la CIVD. La seule étude randomisée compare une héparine de bas poids moléculaire (daltéparine) à l'héparine non fractionnée chez 126 patients. Cette étude montre une tolérance supérieure de la daltéparine (complications hémorragiques moindres) pour un même taux de mortalité dans les deux bras.

En conséquence, l'efficacité des héparines dans le traitement des CIVD n'est pas prouvée (c).

Lorsqu'une héparine est prescrite à titre de prophylaxie des thromboses veineuses et d'anticoagulation des circuits extracorporels, il n'existe pas d'argument en faveur ou en défaveur de sa poursuite à l'exception des complications hémorragiques de la CIVD.

*Inhibiteurs et activateurs de la fibrinolyse*

Les résultats de quelques études expérimentales n'amènent aucun argument en faveur de l'utilisation des

inhibiteurs de la fibrinolyse. L'efficacité des inhibiteurs de la fibrinolyse n'est pas prouvée (d).

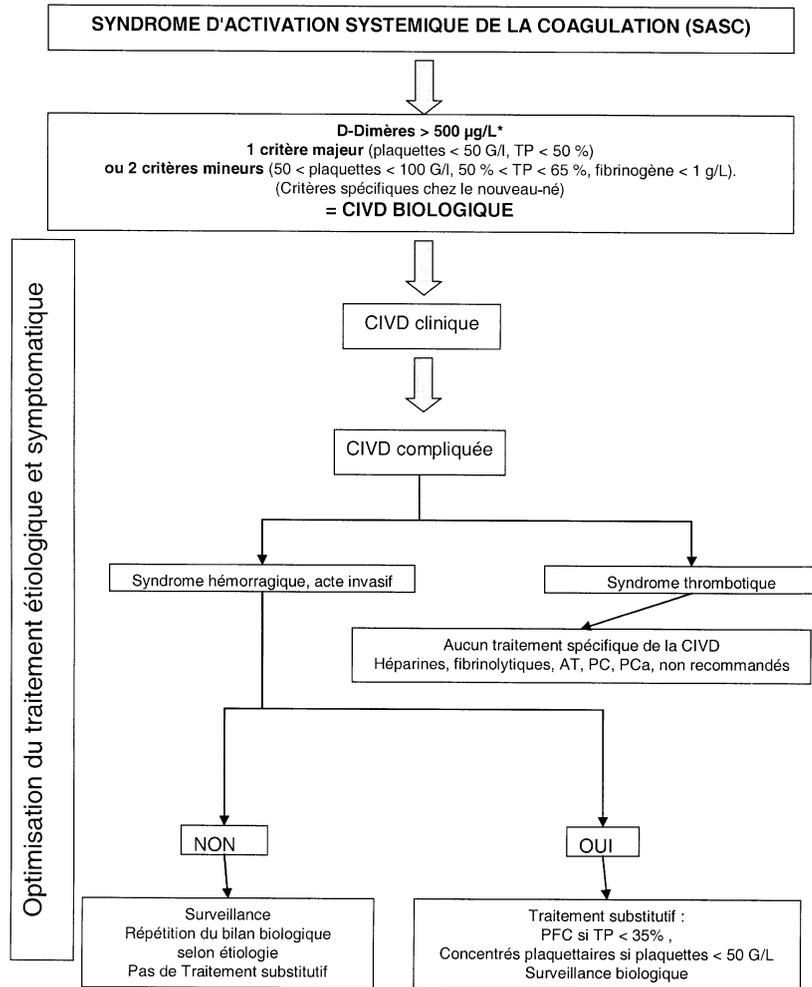
L'administration précoce d'activateurs de la fibrinolyse, semble montrer une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la survie dans des études expérimentales. L'efficacité des activateurs de la fibrinolyse n'est pas prouvée (d).

**Implications pour la recherche**

Une étude de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'AT dans le traitement de la CIVD du sepsis est nécessaire.

L'efficacité et la tolérance de l'AT doit être évaluée dans des études de phase II pour le traitement de la CIVD dans d'autres situations.

Les héparines doivent impérativement être évaluées dans le traitement des CIVD dans des études de phase II.



\* Seuil obtenu avec un test d'agglutination au latex avec lecture automatisée

**Figure 2.** Stratégie devant un syndrome d'activation systémique de la coagulation.

Les autres inhibiteurs de la coagulation et les modulateurs de la fibrinolyse méritent également d'être évalués.

**Question 5 : quelle stratégie adopter en pratique en fonction des situations cliniques (figure 2) ?**

La stratégie dépend du stade de la CIVD (biologique, clinique, compliquée), de la prédominance du syndrome hémorragique ou thrombotique, de l'étiologie de la CIVD et de la nécessité d'un acte invasif.

Le traitement optimal de la cause est la condition *sine qua non* de l'efficacité du traitement de la CIVD, de même que le traitement symptomatique des défaillances d'organes.

***CIVD compliquée d'une hémorragie grave ou nécessité d'un acte invasif***

- L'objectif thérapeutique est de limiter le saignement. Les moyens sont la transfusion de concentrés plaquetaires et de PFC jusqu'à arrêt du saignement.
- En cas de procédure invasive ces produits doivent être transfusés immédiatement avant sa réalisation.
- Le PPSB est contre indiqué et l'administration de fibrinogène n'est pas recommandée (c, 3).
- La stratégie thérapeutique immédiate repose sur la seule clinique dans le *purpura fulminans* ou les CIVD obstétricales.

***CIVD au cours du sepsis***

- L'héparine n'est pas recommandée (c, 2).
- L'AT ne peut être recommandée bien qu'elle permette d'améliorer les paramètres cliniques et biologiques de la CIVD (a, 2).
- Aucune étude n'a été conçue pour évaluer l'efficacité de la PC ou de la PCa au cours des CIVD. Leur utilisation n'est pas recommandée (c, 3).
- L'utilisation de fibrinolytiques n'est pas recommandée (c, 3).

***CIVD au cours des pathologies obstétricales***

- Le traitement étiologique doit être mis en oeuvre le plus rapidement possible, permettant seul de contrôler la CIVD (extraction foetale, embolisation ou chirurgie si hémorragie) dans la majorité des cas. Exception faite de l'embolie amniotique, la caractéristique majeure de la plupart des CIVD obstétricales est leur régression spontanée quand la grossesse est terminée et l'évacuation du contenu utérin correctement et rapidement conduite.

- Dans les hémorragies de la délivrance, le traitement est principalement le contrôle mécanique de l'hémorragie. L'adjonction d'un traitement spécifique de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse n'a pas fait la preuve de son efficacité autre que celle d'une correction plus rapide des anomalies biologiques (c, 3). L'utilisation de l'héparine et de l'AT n'a pas fait la preuve de son efficacité (c, 3). L'utilisation de l'aprotinine est fréquente en cas de défibrination. Cependant, aucune étude n'a démontré son efficacité et son utilisation n'est pas recommandée (c, 3).

- Dans l'embolie amniotique, le bénéfice d'un traitement spécifique n'a pas été démontré (c, 3). L'héparinothérapie est habituellement utilisée. Cependant, aucune étude n'a démontré son efficacité et son utilisation n'est pas recommandée (c, 3).

L'AT n'est pas recommandée dans les pathologies obstétricales (c, 3).

***CIVD au cours des défaillances hépatiques***

- L'insuffisance hépatocellulaire complique le diagnostic de CIVD.
- Le diagnostic formel de CIVD dans cette situation n'est pas possible (d, 3).

***CIVD au cours des traumatismes graves***

Il n'existe pas actuellement de preuve qu'un traitement spécifique de la CIVD influence le pronostic des polytraumatismes, ou des traumatismes crâniens (c, 3).

***CIVD au cours des autres étiologies (hypothermie, hyperthermie maligne, néoplasies, malformations vasculaires, anévrisme aortique, envenimation)***

Le traitement est principalement celui de l'étiologie. Il n'existe pas actuellement de preuve qu'un traitement spécifique de la CIVD influence le pronostic (c, 3).

***Spécificité des CIVD en pédiatrie***

- Les critères diagnostiques de CIVD sont les mêmes chez l'enfant. Des critères spécifiques doivent être utilisés chez le nouveau né et le prématuré.
- L'exceptionnel *purpura fulminans* néonatal par déficit congénital en Protéine C nécessite un traitement substitutif par ce facteur.
- Dans les *purpura fulminans* post-infectieux, aucun traitement spécifique n'est validé. L'héparinothérapie est souvent utilisée. Cependant, aucune étude n'a démontré son efficacité et son utilisation n'est pas recommandée (c, 3).