

COMMUNICATION DES EXPERTS

Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse

D. de Prost^{1*}, L. Salomon², P. Verpillat²

¹ Service d'hématologie biologique et immunologie, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex, France ; ² département de Santé publique, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex, France

Résumé

L'étude des paramètres de l'hémostase au cours des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) est utilisée pour le diagnostic, l'évaluation du pronostic et la surveillance du traitement. La persistance d'un taux élevé de mortalité pose la question de la valeur des tests biologiques actuellement utilisés, tests dont on sait qu'ils devraient satisfaire en priorité à deux exigences : identifier la CIVD à un stade précoce et être utilisables en urgence par tout laboratoire. Cet article fait le point sur les tests biologiques actuellement utilisés.

Actualités et points forts : Pour le diagnostic de la CIVD décompensée, un score constitué par les résultats d'un ensemble de tests de routine, obligatoirement associé à un contexte clinique pertinent, a été récemment proposé par un groupe d'experts internationaux. Pour un diagnostic à la phase précoce, on s'oriente, en attendant la mise à disposition de tests plus sensibles, vers la répétition des examens de routine en association avec un ou plusieurs tests plus spécifiques.

Perspectives et projets : L'objectif dans les années qui viennent devrait être de valider ces scores de façon rigoureuse, afin de disposer d'un outil commun pour l'instauration précoce et l'évaluation des nouveaux agents thérapeutiques.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

coagulation intravasculaire disséminée décompensée / marqueurs diagnostiques / coagulation / fibrinolyse

Summary – Practical use of biological markers of coagulation and fibrinolysis.

Clotting parameters are studied in disseminated intravascular coagulation (DIC) for purposes of diagnosis, prognostication and treatment monitoring. The mortality rate remains high in this setting, casting doubts on the performance of current biological tests. Such tests must meet two major requirements: early confirmation of DIC, and suitability for emergency use in routine laboratories. This article provides an update on current biological tests.

New developments and strong points: An international expert group recently proposed a score, based on the results of a set of routine tests, for the diagnosis of decompensated DIC in relevant clinical contexts. Pending the arrival of more sensitive tests, early diagnosis tends to be based on serial routine tests, combined with one or more "specific" tests.

Future perspectives: Future work should focus on strict validation of these scores, with the aim of obtaining a standard tool permitting early use of new therapeutic agents, and their evaluation. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

decompensated disseminated intravascular coagulation / diagnostic markers / coagulation / fibrinolysis

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : dominique.de-prost@lmr.ap-hop-paris.fr (D. de Prost).

INTRODUCTION

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis associé à un grand nombre de situations cliniques pathologiques. Ce syndrome est caractérisé par une activation systémique de la coagulation. Il se présente volontiers sous deux formes qui peuvent se succéder : la première, souvent peu parlante sur le plan clinique, est l'état de pré-CIVD au cours de laquelle se constituent les dépôts de fibrine intravasculaires, la seconde, appelée CIVD décompensée, est dominée par le syndrome hémorragique, en rapport avec la consommation des plaquettes et la déplétion des facteurs de la coagulation. Les patients peuvent en réalité se situer en tout point de ce continuum [1].

L'étude des paramètres de l'hémostase au cours de CIVD est indiquée si leur utilité peut être démontrée pour l'instauration du traitement et/ou son adaptation. Bien que les résultats des tests de coagulation soient utilisés pour guider le traitement substitutif, leur utilité en ce qui concerne l'amélioration du pronostic, et notamment celle de la survie des patients, n'est pas démontrée. Le maillon faible est le retard pris dans la délivrance du traitement et l'objectif des examens d'hémostase devrait être de permettre de faire le diagnostic de CIVD au stade précoce de pré-CIVD. Un consensus dans l'emploi des tests biologiques serait aussi utile pour établir une plate-forme commune pour les travaux de recherche clinique et thérapeutique.

Cette revue envisagera successivement les questions suivantes :

- quels tests sont utiles pour faire le diagnostic de CIVD décompensée ?
- quels tests sont utiles pour faire le diagnostic de pré-CIVD ?
- utilité des examens biologiques pour l'évaluation du pronostic ;
- utilité des examens biologiques pour le suivi d'une CIVD.

Le niveau de preuve des travaux rapportés a été évalué selon les critères de Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (mai 2001).

APPORT DES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX À LA DESCRIPTION DES ANOMALIES BIOLOGIQUES

La présentation clinique des CIVD est très variable suivant la nature du stimulus déclenchant et les comorbidités associées qui influent sur la sévérité et l'évolution du tableau clinique. Le développement de modèles expérimentaux animaux et humains a contribué à la compréhension des mécanismes impliqués et à l'identification de leurs conséquences sur les paramètres biologiques. Dans un modèle de sepsis léthal induit par

l'injection d'*Escherichia coli* chez le babouin, Drake et al. [2] ont observé des dépôts de fibrine intravasculaires disséminés dans les 8 h suivant l'injection, une chute du fibrinogène jusqu'à moins de 1 % du taux de base et une élévation de 16 fois du taux des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF). Dans une étude plus récente [3], l'injection à des babouins de doses croissantes (de 10^6 à 10^{10} CFU/kg) d'*E. coli* a été utilisée pour préciser les modifications susceptibles d'être reliées à un état de pré-CIVD par comparaison à celles observées dans la CIVD décompensée. L'injection de 10^6 et 10^8 CFU/kg entraîne un état correspondant à une pré-CIVD sans diminution du fibrinogène et avec seulement une augmentation modérée des PDF. L'injection de 10^9 et 10^{10} CFU/kg entraîne des modifications qui satisfont aux critères de CIVD décompensée. Le dosage de marqueurs moléculaires fins reflétant l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse (complexes TAT et PAP) a montré une augmentation précoce (entre 2 et 6 h après l'injection) et dose-dépendante de ces complexes qui sont augmentés à la fois chez les animaux avec CIVD décompensée ($\times 20$ et $\times 50$) et chez ceux avec pré-CIVD ($\times 4$ et $\times 9$). Les taux des monomères de fibrine et de la thrombomoduline soluble augmentent aussi de façon précoce, mais cette augmentation persiste longtemps après le retour à la normale des TAT et PAP. Cette étude a aussi montré que le taux du fibrinogène était inversement corrélé au degré du stimulus aux temps précoces (6^e h) mais qu'il ne l'était plus aux temps tardifs (24 à 48 h après l'injection). De plus, les plaquettes étaient diminuées à un même degré quelle que soit la dose d'*E. coli* administrée. Le taux des PDF en revanche était corrélé à la dose d'*E. coli* aux temps précoces comme aux temps tardifs avec un retour vers la normale autour de la 24^e h.

L'injection d'une faible dose d'endotoxine à des volontaires sains entraîne une activation moins intense de la coagulation. On observe cependant une augmentation constante du taux des D-dimères qui reflètent à la fois la fibrinoformation et l'activation de la fibrinolyse ainsi que celle des complexes TAT et PAP [4].

Ces observations expérimentales indiquent l'intérêt potentiel des marqueurs fins de l'activation de la coagulation (TAT) et de la fibrinolyse (PAP) et celle de la mesure des D-dimères par une méthode ELISA sensible pour le diagnostic de pré-CIVD.

DIAGNOSTIC DE CIVD DÉCOMPENSÉE

La CIVD est un syndrome thrombo-hémorragique grave qui accompagne des situations cliniques bien définies et reflète la défaillance du système microvasculaire dans sa capacité à maintenir la fluidité du sang. Sur le plan biologique, elle s'accompagne d'une activation

de la coagulation et de la fibrinolyse ; elle a pour conséquence une déplétion des protéines de la coagulation (facteurs et inhibiteurs) et des plaquettes, et l'altération de paramètres biochimiques reflétant la défaillance multiviscérale [5]. Aucun test n'est capable à lui seul d'établir ou d'éliminer le diagnostic de CIVD [6], en revanche, chez un patient porteur d'une maladie connue pour être associée à une CIVD, le diagnostic en sera fait sur un ensemble évocateur d'anomalies biologiques.

Du fait de la gravité habituelle de la situation clinique, les tests biologiques doivent être simples, rapides et réalisables en urgence par tout laboratoire.

Tests de coagulation globaux et usuels

En pratique clinique, l'évaluation de la fonction microvasculaire fait appel à des tests d'hémostase globaux couramment utilisés dans tous les laboratoires : TQ et TCA, ainsi qu'au décompte des plaquettes, à la mesure du fibrinogène et à celle des PDF ou des D-dimères. La mesure des facteurs de la coagulation (facteurs II, V, VII et X) et celle de l'antithrombine (AT) y sont parfois associées.

L'expérience nous apprend que ces tests ont tous individuellement une mauvaise sensibilité ou une mauvaise spécificité, liées notamment à la maladie sous-jacente ou à l'altération du fonctionnement de certains organes. L'allongement attendu du TQ ou du TCA est peu spécifique, ces tests pouvant être perturbés par les traitements anticoagulants ou par l'altération de la fonction hépatique du patient étudié. Leur caractère anormal est de plus inconstant : une prolongation du TQ ou du TCA n'est observée que dans 50 à 60 % des cas de CIVD [1, 7]. La présence de facteurs activés de la coagulation (thrombine ou facteur X activé) peut en effet accélérer la formation du caillot *in vitro*. Les PDF précoces, encore coagulables par la thrombine, peuvent aussi être responsables de la formation d'un gel simulant celle de la fibrine. Une thrombopénie inférieure à 50 Giga/L est retrouvée dans environ 50 % des cas de CIVD [8, 9], cette anomalie est cependant peu spécifique, notamment quand elle est associée à une maladie maligne, à une splénomégalie ou à un sepsis. La diminution du taux du fibrinogène manque quant à elle de sensibilité : le fibrinogène est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation qui peut demeurer dans la zone de normalité malgré une activation importante de la coagulation. L'hypofibrinogénémie n'est retrouvée que dans les cas les plus sévères de CIVD. Le taux des facteurs II, V, VII et X est diminué chez 50 à 60 % des patients [9], celui de l'AT chez 80 à 90 % des patients [9, 10] ; il est fortement dépendant de la fonction hépatique du patient. Les PDF et les D-dimères (produits de dégradation de la fibrine stabilisée) sont aussi

insuffisants à eux seuls pour établir le diagnostic : bien que très sensibles (90 à 100 % selon le test choisi) et donc augmentés dans la plupart des cas de CIVD, ils sont moins spécifiques et susceptibles d'être augmentés du fait d'une thrombose veineuse, d'un syndrome inflammatoire ou en cas d'insuffisance rénale [11].

Utilisation d'un score

Tenant compte de ces insuffisances individuelles, l'approche la plus standardisée, initialement proposée par le ministère japonais de la Santé, repose sur l'utilisation d'un score prenant en considération la présentation clinique et une combinaison des tests les plus souvent utilisés.

Score du ministère de la Santé japonais

Les critères utilisés dans le score établi par les Japonais (*tableau I*) reposent sur l'analyse des données cliniques et biologiques de 345 patients présentant une CIVD [12]. Les conclusions de cette analyse ont un niveau de preuve 5 selon les critères utilisés ici. Un score cumulé supérieur ou égal à 7 indique l'existence d'une CIVD. Il tient compte de la présence d'une cause de CIVD, de l'existence de signes cliniques hémorragiques ou thrombotiques et de quatre paramètres biologiques (TQ, plaquettes, fibrinogène et PDF). Chez les patients leucémiques ou traités par chimiothérapie, le syndrome hémorragique et le chiffre des plaquettes sont exclus de l'analyse. Dans ce cas, un score supérieur ou égal à 4 indique l'existence d'une CIVD. En cas de score inférieur ou égal à 6 (ou à 3 en cas de leucémie), une anomalie portant sur deux tests dits de confirmation (la diminution de l'antithrombine et celle du plasminogène sont notamment proposées) et/ou la répétition des examens deviennent nécessaires. Ce système présente l'avantage de refléter très précisément la pratique clinique et de constituer une référence pour les travaux de recherche clinique, référence contre laquelle pourront être évaluées les performances diagnostiques d'autres tests.

L'étude de Yu et al. [13] a évalué individuellement en terme de sensibilité, de spécificité et d'efficacité les tests les plus couramment utilisés. Il s'agit d'une étude rétrospective, non randomisée qui, sur le plan méthodologique, apparaît critiquable dans la mesure où les tests évalués individuellement sont eux-mêmes inclus dans l'ensemble des tests constitutifs du score. Cette étude présente cependant l'intérêt d'une tentative objective d'évaluation de l'utilité des tests usuels (niveau de preuve 5). Elle confirme ce que nous apprend l'expérience clinique (*tableau II*).

D'autres scores similaires prenant en compte l'association à une maladie entraînant la survenue d'une CIVD, d'une anomalie portant sur deux tests de dépis-

Tableau I. Critères diagnostiques de CIVD du ministère de la Santé japonais [12].

		Score (points)
1) Cause de la CIVD		
Oui		1
Non		0
2) Signes cliniques		
– hémorragiques		
Oui		1
Non		0
– Défaillance d'organe		
Oui		1
Non		0
3) Examens biologiques		
TP (rapport M/T)	> 1,67	2
	1,25-1,66	1
	< 1,25	0
Fibrinogène (g/L)	< 1,00	2
	1,00-1,50	1
	> 1,50	0
PDF (µg/mL)	20 – 40	2
	10 – 20	1
	< 10	0
Plaquettes (G/L)	< 50	3
	50 – 80	2
	80 – 120	1
	> 120	0
Score	≥ 7	CIVD
	≥ 4	CIVD si leucémie ou chimiothérapie

TQ: temps de Quick ; M/T : temps du malade / temps du témoin.

Tableau II. Sensibilité, spécificité et efficacité des tests utilisés pour faire le diagnostic de CIVD décompensée [13].

Test	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Efficacité (%)
TP (<i>n</i> = 82)	91	27	57
TCA (<i>n</i> = 82)	91	42	57
Temps de thrombine (<i>n</i> = 43)	83	60	70
Fibrinogène (<i>n</i> = 71)	22	100	65
Plaquettes (<i>n</i> = 82)	97	48	67
PDF (<i>n</i> = 71)	100	67	87
D dimères (<i>n</i> = 44)	91	68	80
Antithrombine (<i>n</i> = 21)	91	40	70

n : nombre de sujets étudiés.

tage (TQ, TCA ou plaquettes) et d'une augmentation du taux des D-dimères (> 0,5 µg/mL) ont été proposés [14].

Score de l'ISTH

Très récemment, le sous-comité scientifique de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) pour la standardisation a proposé un algorithme en cinq points ([tableau IV](#)) pour le diagnostic de CIVD décompensée [15]. Cet algorithme repose sur le fait que la CIVD est caractérisée par la génération de fibrine

Tableau III. Situations cliniques fréquemment associées à une CIVD [15].

Sepsis/infection sévère (quel que soit le micro-organisme)
Traumatisme (polytraumatisme, traumatisme neurologique, embolie graisseuse)
Destruction d'organe (pancréatite)
Maladie maligne
tumeur solide
syndromes myélo ou lympho-prolifératifs
Accidents obstétricaux
embolie amniotique
hématome rétroplacentaire
Anomalies vasculaires
syndrome de Kasabach-Merrit
anévrismes vasculaires
Insuffisance hépatique aiguë
Réactions toxiques ou immunologiques sévères
morsures de serpent
drogues
réactions transfusionnelles
rejet de greffe

Tableau IV. Algorithme proposé par l'ISTH pour le diagnostic de CIVD décompensée [15].

- 1) Évaluation du risque : le patient a-t-il une maladie connue pour être associée à une CIVD décompensée ?
Si oui : passer à l'étape 2 ; si non : ne pas utiliser l'algorithme
 - 2) Prescription des tests de coagulation globaux (décompte des plaquettes, TQ, fibrinogène, monomères de fibrine soluble ou D-dimères)
 - 3) Résultats des tests de coagulation
 - Plaquettes (> 100 G/L = 0 ; < 100 G/L = 1 ; < 50 G/L = 2)
 - Augmentation des marqueurs de formation de fibrine soluble (Monomères solubles de fibrine ou PDF)
(*Pas d'augmentation* = 0 ; *augmentation modérée* = 1 ; *augmentation forte* = 2)
 - Allongement du TQ*
(< 3 sec = 0 ; > 3 sec mais < 6 sec = 1 ; > 6 sec = 2)
 - Taux du fibrinogène
(> 1 g/L = 0 ; < 1 g/L = 1)
 - 4) Calcul du score
- Score ≥ 5 : compatible avec une CIVD décompensée
Score < 5 : compatible avec une CIVD latente (débutante), répéter les examens

* Valeurs correspondantes du TQ en % dans notre laboratoire : > 64 % = 0 ; < 64 % mais > 48 % = 1 ; < 48 % = 2.

soluble (monomères de fibrine soluble, PDF ou D-dimères). L'existence d'une maladie connue pour son association à la CIVD ([tableau III](#)) est une condition sine qua non pour l'utilisation de l'algorithme qui repose ensuite sur quatre des tests exécutés en routine par tous les laboratoires : TQ, plaquettes, fibrinogène et mise en évidence de monomères de fibrine soluble, PDF ou D-dimères. Le sous-comité propose qu'un score supérieur ou égal à 5 soit considéré, provisoirement et en attendant validation, comme compatible avec le diagnostic de CIVD. Un score inférieur à 5 serait

compatible avec le diagnostic mais non affirmatif. Le sous-comité recommande la répétition quotidienne des dosages pour caractériser la gravité et suivre l'évolution de la CIVD (recommandations de grade D).

Le score proposé par l'ISTH n'est pas définitivement validé. Il faut cependant souligner qu'il constitue le fruit du travail d'un groupe de dix experts internationaux dont les propositions ont été soumises et discutées par 30 autres experts dans le domaine de l'hémostase et de la réanimation. Au congrès de l'ISTH (Paris, 2001), le Dr Marcel Levi (Amsterdam) a rapporté des résultats personnels concernant la validité du score qui, dans son expérience, présentait une concordance avec le diagnostic clinique de CIVD dans 92 à 98 % des cas (niveau de preuve 5).

Le comité laisse aux investigateurs le choix du marqueur à utiliser comme reflet de la formation de la fibrine. Trois types de tests sont disponibles.

Le dosage des monomères de fibrine soluble dans le plasma

L'action de la thrombine sur le fibrinogène clive les fibrino-peptides A et B. Les monomères de fibrine ainsi formés ont une forte tendance à polymériser et à former des complexes avec le fibrinogène ou des PDF constituant ainsi la fibrine dite soluble. La mise en évidence de la fibrine soluble est considérée comme un indicateur de la formation aiguë de la fibrine et comme un précurseur du caillot de fibrine. La génération de thrombine en quantité plus importante entraîne la formation d'un caillot de fibrine insoluble. La mise en évidence de la fibrine soluble reposait antérieurement sur ses propriétés physico-chimiques et utilisait des tests qualitatifs, peu sensibles et peu spécifiques, comme le test à l'éthanol ou le test au sulfate de protamine qui ne sont plus utilisés. Plus récemment, divers types de dosages qualitatifs ou quantitatifs ont été proposés. Il s'agit d'une part de méthodes immunologiques basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre des néo-épitopes générés pendant la conversion du fibrinogène en fibrine ; il existe d'autre part, des dosages fonctionnels chromogéniques dont le principe repose sur l'action catalytique de la fibrine soluble sur l'activation du plasminogène par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Il est établi que ces dosages appliqués aux plasmas de patients atteints de CIVD ont des capacités très hétérogènes de détection de la fibrine soluble [16], capacités dépendant notamment de l'épitope contre lequel est dirigé l'anticorps. Malgré des efforts récents de standardisation, la comparaison des résultats d'un test à l'autre reste difficile [11]. De plus, ces tests détectent tous plus ou moins les produits de dégradation de la fibrine stabilisés (ou D-dimères) et ne peuvent donc distinguer clairement la fibrine soluble de la fibrine lysée.

Le dosage des PDF

Il utilise des anticorps qui reconnaissent des épitopes exprimés par le fibrinogène et la fibrine lysés par la plasmine. Ce test mesure à la fois les produits de dégradation du fibrinogène (fibrinogénolyse) et de la fibrine (fibrinolyse) et impose l'utilisation de sérum, ce qui est contraignant pour le laboratoire et source d'erreur en cas de mauvaise coagulabilité.

Les D-dimères

Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine stabilisée, mesurables sur le plasma par des méthodes semi-quantitatives ou quantitatives d'agglutination de billes de latex, par méthode ELISA ou par agglutination sur le sang total à l'aide d'anticorps bivalents, spécifiques à la fois des D-dimères et des globules rouges. La méthode semi-quantitative est celle habituellement utilisée pour faire le diagnostic de CIVD. Comme mentionné auparavant, il apparaît que les anticorps réagissant avec les D-dimères réagissent aussi avec les monomères de fibrine soluble. Du fait de la multiplicité des anticorps et des « calibrants » utilisés pour les dosages ainsi que des nombreuses méthodes de dosage disponibles, quantitatives ou semi-quantitatives, les différents tests donnent des résultats qui peuvent varier de façon significative [11]. Plusieurs études cliniques rétrospectives ont démontré que l'augmentation des D-dimères [17] et/ou de la fibrine soluble [18] était d'une grande sensibilité pour le diagnostic de CIVD. Le « cut off » de chaque test doit être établi. En fonction du test et du cut-off choisi, les sensibilités rapportées vont de 85 à 100 % [13, 17-20]. Étant peu spécifique (cf supra), le dosage des D-dimères doit toujours être associé à celui des autres marqueurs.

Pour le diagnostic de CIVD décompensée, chez les patients porteurs d'une maladie connue pour son association à la CIVD, le sous-comité de l'ISTH recommande l'utilisation d'un algorithme incluant quatre paramètres biologiques usuels (*tableau IV*) (recommandation de grade D).

QUELS TESTS UTILISER POUR FAIRE LE DIAGNOSTIC DE PRÉ-CIVD ?

Le diagnostic de pré-CIVD est beaucoup plus délicat. Il apparaît cependant indispensable pour un diagnostic et donc un traitement plus précoces qui seuls permettront peut-être d'améliorer le pronostic. Les tests globaux utilisés pour le diagnostic de CIVD décompensée sont d'une sensibilité insuffisante pour celui de pré-CIVD.

Un marqueur utile pour le diagnostic précoce de CIVD devrait être (1) sensible et spécifique et (2) d'utilisation pratique simple, rapide et adaptée à l'urgence.

Intérêt du dosage des inhibiteurs et des marqueurs moléculaires d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse

La déplétion des inhibiteurs naturels de la coagulation (AT et PC) a été corrélée au pronostic et leur remplacement fait l'objet d'essais thérapeutiques. Cependant, si le taux de ces inhibiteurs est fréquemment inférieur à 50 % à la phase de CIVD décompensée, la sensibilité de ces dosages à la phase de pré-CIVD est encore mal établie [8]. Dans une étude cependant, Mesters et al. [21] ont montré que le déficit en PC précédait les symptômes cliniques de sepsis sévère ou de choc septique.

La reconnaissance du rôle pivot joué par la thrombine et l'activation de la fibrinolyse dans le processus de CIVD a conduit au développement de nombreux dosages visant à détecter la génération de thrombine (fragments 1+2, complexes TAT), les conséquences de sa génération (FPA, fibrine soluble) et l'activation de la fibrinolyse (complexes PAP, D-dimères par méthode ELISA).

Wada et al. [22] ont mesuré dans une étude rétrospective un certain nombre de ces marqueurs moléculaires d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse ainsi que le taux de thrombomoduline soluble, un marqueur de lésion endothéliale, chez 240 patients au stade de pré-CIVD. Chez ces patients, des échantillons plasmatiques avaient été collectés pendant la semaine précédant la CIVD (période correspondant par définition à une pré-CIVD) ainsi que chez 110 patients sans CIVD mais présentant la même pathologie sous-jacente. Cette étude a montré que, chez les sujets non leucémiques, l'augmentation des complexes TAT ($p < 0,05$), des D-dimères ($p < 0,05$) et de la fibrine soluble ($p < 0,01$) pouvait précéder de plusieurs jours l'apparition de la CIVD ; le taux des D-dimères continuait ensuite à augmenter pendant le développement de la CIVD. Ces résultats soulignent l'intérêt potentiel de ces marqueurs moléculaires pour le diagnostic de pré-CIVD (niveau de preuve 4). Ils demandent à être confirmés par d'autres études. Chez les sujets atteints de leucémie, cette augmentation n'est pas significative, mettant bien en lumière que le « cut-off » d'intérêt pour ces marqueurs est fortement influencé par la maladie sous-jacente.

Augmentation du facteur tissulaire plasmatique chez des patients avec pré-CIVD

La même équipe que précédemment, utilisant la même méthodologie pour faire le diagnostic de pré-CIVD, a montré que le taux du facteur tissulaire plasmatique

mesuré par Elisa était augmenté de façon significative ($p < 0,05$) chez les patients atteints de pré-CIVD ($n = 26$, 285 ± 85 pg/mL) versus ceux ne présentant pas de CIVD ($n = 35$, 152 ± 54 pg/mL) (niveau de preuve 4) [23].

À ce jour, seul le dosage des D-dimères (méthode semi-quantitative ou quantitative) et celui des monomères de fibrine solubles (méthode qualitative) sont réalisables immédiatement dans un contexte d'urgence. De plus, la sensibilité et la spécificité de ces paramètres pour le diagnostic de pré-CIVD n'a pas été évaluée de façon rigoureuse.

Score proposé par le sous-comité de l'ISTH [15]

Devant cette difficulté, le sous-comité de l'ISTH propose un schéma pour le diagnostic de pré-CIVD associant la présence d'une maladie sous-jacente connue pour son association à la CIVD et la mesure répétée de paramètres biologiques usuels (plaquettes, allongement du TQ et mise en évidence de la génération de fibrine soluble). Des critères spécifiques (taux d'AT, de PC, des complexes TAT) pourront être évalués par les laboratoires les plus spécialisés (tableau V). Ces critères (à valider) pourront être affinés, voire complétés, selon les possibilités de chaque site. Il est à noter que les travaux de Bick ont souligné l'importance de mesurer l'AT par une méthode chromogénique [1]. Le sous-comité recommande la mesure quotidienne de ces marqueurs dont l'évolution dans le temps, essentielle pour le diagnostic, est prise en compte par le score proposé (recommandation de grade D).

Pour le diagnostic de pré-CIVD, le sous-comité de l'ISTH propose l'algorithme suivant : présence d'une maladie sous-jacente connue pour son association à la CIVD et mesure répétée de paramètres biologiques usuels associée, si le contexte le permet, à celle de paramètres spécifiques (tableau V) (recommandation de grade D).

UTILITÉ DES EXAMENS BIOLOGIQUES POUR L'ÉVALUATION DU PRONOSTIC

Évaluation du pronostic d'une CIVD

Intérêt du niveau du score

L'étude de Wada et al. [24] suggère que le niveau du score utilisé pour faire le diagnostic de CIVD est corrélé à l'efficacité du traitement et donc au pronostic. Trois cent quatre-vingt-quinze patients (154 leucémiques, 241 non leucémiques) présentant une CIVD ou une pré-CIVD diagnostiquée par le score du ministère de la Santé japonais ont été étudiés. Dans le groupe leucémique, le score exigé pour faire le diagnostic de CIVD était de 4 (car il n'était pas tenu compte de l'existence de

Tableau V. Schéma pour le diagnostic de pré-CIVD [15].

1) Évaluation du risque : le patient a-t-il une maladie connue pour être associée à la CIVD ?											
	Oui = 2	Non = 0		☐							
2) Critères majeurs											
- Plaquettes	> 100 G/L = 0	< 100 G/L = 1	+	<table border="1"> <tr> <td>↑ = - 1</td> <td>Stable = 0</td> <td>↓ = + 1</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>	↑ = - 1	Stable = 0	↓ = + 1	☐	☐	☐	☐
↑ = - 1	Stable = 0	↓ = + 1									
☐	☐	☐									
- TQ (↑)	< 3 sec = 0	> 3 sec = 1	+	<table border="1"> <tr> <td>↓ = + 1</td> <td>Stable = 0</td> <td>↑ = - 1</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>	↓ = + 1	Stable = 0	↑ = - 1	☐	☐	☐	☐
↓ = + 1	Stable = 0	↑ = - 1									
☐	☐	☐									
- D-dimères ou fibrine soluble	Normal = 0	↑ = 1	+	<table border="1"> <tr> <td>↓ = - 1</td> <td>Stable = 0</td> <td>↑ = + 1</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>	↓ = - 1	Stable = 0	↑ = + 1	☐	☐	☐	☐
↓ = - 1	Stable = 0	↑ = + 1									
☐	☐	☐									
3) Critères spécifiques											
- Antithrombine	Normale	Basse		☐							
- Protéine C	Normale	Basse		☐							
- TAT	Normaux	Augmentés		☐							
-	Normal	Anormal		☐							
4) Calculer le score											
				☐							

signes hémorragiques, ni du nombre des plaquettes), alors qu'il était de 7 chez les patients non leucémiques. L'efficacité du traitement a été évaluée au bout de 7 j par une nouvelle évaluation du même score. L'évolution a été jugée de la façon suivante :

- I : rémission complète (normalisation du score) ;
- II : rémission partielle (diminution sans normalisation du score) ;
- III : statu quo (score inchangé) ;
- IV : aggravation (augmentation du score).

Dans le groupe leucémique, presque tous les patients dont le traitement avait débuté au stade de pré-CIVD (scores 2 à 3) se sont améliorés alors que de nombreux décès se sont produits quand le score était supérieur à 4. Chez les sujets non leucémiques, 86 % de ceux ayant un score supérieur à 9 sont morts dans les 7 j. Dans les deux groupes, le score initial des sujets en rémission complète était plus bas que le score des sujets décédés ($p < 0,01$). Cette comparaison a été effectuée pour d'autres paramètres : les taux de l'antithrombine ($p < 0,002$), du plasminogène ($p < 0,002$), de la PC antigénique ($p < 0,05$), des complexes PAP ($p < 0,02$), de la thrombomoduline ($p < 0,02$) et du t-PA ($p < 0,02$) étaient moins perturbés chez les survivants que chez les non-survivants. Parmi tous les paramètres étudiés, un taux

de t-PA > 25 ng/mL avait la meilleure sensibilité (0,76) avec une spécificité de 0,67. Ces résultats suggèrent donc l'intérêt d'une mise en œuvre précoce du traitement (niveau de preuve 4).

Le taux initial d'AT, prédicteur de la survie chez les patients présentant un choc septique et une CIVD

Fourrier et al. [25] ont étudié 60 patients atteints de choc septique dont 44 avec une CIVD et 16 sans CIVD. La CIVD était définie par une thrombopénie < 100 G/L (ou une diminution du nombre des plaquettes de plus de 100 G/L en 24 h), une diminution du facteur II ou du facteur V (< 70 %), et la présence de monomères de fibrine solubles. L'indice SAPS (*simplified physiological score at admission*) et le taux de mortalité étaient significativement plus élevés chez les patients avec CIVD ($p < 0,05$ et $p < 0,001$, respectivement) indiquant clairement que la survenue d'une CIVD est un facteur de mauvais pronostic. Les auteurs ont ensuite étudié la valeur pour le pronostic des taux initiaux de l'AT, de la PC et de la PS. Ils ont montré que l'AT et la PC étaient diminuées de façon significative chez les non survivants par rapport aux survivants ($p < 0,001$). La réalisation de courbes ROC a montré qu'un taux d'AT inférieur à 50 % avait la

meilleure valeur pronostique pour la mortalité : sensibilité, 0,96 ; spécificité, 0,76. La comparaison des mesures répétées d'AT, de PC et de PS chez les survivants et les non survivants n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Le taux initial d'AT est apparu comme le meilleur prédicteur de la mortalité (niveau de preuve 4).

Le taux de PAI-1 est corrélé au pronostic et à la gravité des CIVD

Chez des patients polytraumatisés, la CIVD est un facteur de mauvais pronostic. Chez ces sujets, l'augmentation des taux de PAI-1 au troisième et au cinquième jour est prédictive de la mortalité [26]. Plusieurs autres études ont rapporté que, chez les patients atteints de CIVD, le taux du PAI-1 était corrélé au degré de la défaillance multiviscérale et au pronostic [27].

Évaluation du pronostic chez des patients atteints de sepsis sévère

De nombreuses publications ont été consacrées à l'évaluation de facteurs pronostiques chez les patients atteints de sepsis sévère. En effet, tous les patients atteints de septicémie à gram négatif ont virtuellement une activation diffuse de la coagulation détectable par des tests sensibles [28]. Chez ces patients, la valeur pronostique de paramètres de l'hémostase, notamment celle de l'AT et de la PC, a été étudiée.

L'AT, le nombre des plaquettes et le TP ne sont pas associés de façon indépendante à la mortalité hospitalière chez les patients admis en réanimation avec suspicion de sepsis [29]

Pettila et al. ont réalisé une étude prospective pour évaluer la valeur prédictive pour la mortalité intrahospitalière de l'AT, de la C réactive protéine, du nombre des globules blancs, du nombre des plaquettes et du TP à l'admission. Cent huit patients hospitalisés en réanimation avec suspicion de sepsis ont été inclus successivement. Cette étude a confirmé que le taux d'AT à l'admission était plus bas chez les 49 non survivants (médiane : 46 % ; écart interquartile : 37 à 65 %) que chez les 66 survivants (médiane : 66 % ; écart interquartile : 48 à 82 %) ($p = 0,0002$). Des résultats semblables (concernant l'AT) ont été montrés dans une autre étude [30]. Dans l'étude de Pettila et al., des différences significatives entre les deux groupes ont aussi été mises en évidence en ce qui concerne les plaquettes ($p < 0,01$), le TP ($p = 0,02$) et le score APACHE III ($p < 0,001$) mesurés à l'admission. L'analyse par régression logistique multiple a cependant montré que seul le score APACHE III était associé de façon indépendante ($p < 0,001$) à la mortalité intrahospitalière. De plus, l'analyse de l'aire sous la courbe a montré

que le caractère discriminant du taux initial d'AT, c'est à dire sa capacité à distinguer les survivants des non survivants, était en réalité médiocre au « cut-off » optimal de 46 % : sensibilité : 0,55 ; spécificité : 0,77 (niveau de preuve 1b). Cette étude souligne la nécessité d'une méthodologie stricte pour évaluer la valeur prédictive d'un test de laboratoire isolé. La comparaison d'un seul paramètre entre survivants et non survivants peut donner des résultats significatifs mais ne pas être associée à une véritable signification clinique pour la population étudiée. Les auteurs suggèrent que la discordance avec les résultats de l'étude de Fourrier et al. pourrait être en rapport avec une différence de recrutement ; dans cette dernière, le critère d'inclusion était l'existence d'un choc septique, et non pas d'un sepsis.

Taux de PC chez les patients septiques

Déficit acquis en PC chez la majorité des patients septiques

Dans l'étude de Yan et al. [31], les taux de PC antigénique ont été mesurés chez 70 sujets atteints de sepsis sévère, sélectionnés au hasard au sein de l'étude « Ibuprofen in Sepsis Study » [32]. Quatre-vingt-dix pour cent des sujets avaient un taux de PC au dessous de la normale au moment de l'inclusion. La fréquence de cette anomalie a été confirmée dans l'étude évaluant l'efficacité thérapeutique de la PC activée chez des patients atteints de sepsis sévère dans laquelle 87,6 % des sujets avaient un taux de PC inférieur à la normale [33] (niveau de preuve 1b). En revanche, la réponse au traitement par la PC activée s'est avérée indépendante du taux initial de la molécule, suggérant que cette mesure n'avait pas d'utilité pour la décision thérapeutique.

Au cours du sepsis sévère, le taux de PC est inversement corrélé à la mortalité et à la morbidité

Dans l'étude de Yan et al., avec un modèle de régression logistique, une relation significative a été mise en évidence entre le taux de PC à la 44^e h après l'entrée dans l'étude et la mortalité au 30^e j ($p = 0,04$) (niveau 1b). À l'admission, la relation n'était pas statistiquement significative ($p = 0,19$). Le taux de PC était aussi diminué de façon significative chez les patients avec choc septique par rapport aux patients sans choc septique ; cette diminution est mise en évidence à la fois au moment de l'inclusion ($p = 0,01$) et à la 44^e h ($p < 0,001$). Les taux de PC aux deux temps étaient aussi reliés de façon significative au nombre de jours passés sans ventilation assistée et hors de l'unité de soins intensifs. Chez 10 patients sur les 70 pour lesquels TP, TCA, plaquettes et fibrinogène étaient normaux, la PC était diminuée dans neuf cas. Cette observation a confirmé que la diminution du taux de PC se produisait avant celle des autres facteurs de l'hémostase.

Le lien entre le pronostic et le taux de PC au cours du sepsis a été démontré dans plusieurs autres études [25, 34-36]. Chez les patients atteints de choc septique, Fourrier et al. [25] ont montré qu'un taux initial de PC < 30 % avait une spécificité de 0,86 et une sensibilité de 0,60 ($p < 0,005$) pour la prédiction de la mortalité. Dans l'étude de Lorente et al. [34], le taux de PC demeure bas chez les non survivants alors qu'il se corrige progressivement chez les survivants. Ces résultats suggèrent que la mesure répétée de la PC pourrait être un meilleur indicateur pronostique que le résultat d'une mesure unique (niveau 2c).

Le déficit en PC précède les symptômes cliniques de sepsis sévère ou de choc septique chez des patients neutropéniques

Mesters et al. [21] ont mesuré la PC de façon prospective dans un groupe de 97 sujets sous chimiothérapie et à haut risque d'infection sévère du fait de la neutropénie. Au début de la fièvre, les patients qui ont ultérieurement développé un choc septique avaient un taux plus bas de PC (médiane : 23,1 %) que ceux qui ont évolué vers un sepsis sévère (médiane : 69,5 %). La diminution des taux de PC est survenue entre 12 et 16 h avant l'apparition des signes cliniques. En revanche, chez les patients neutropéniques ayant présenté une simple fièvre, les taux de PC sont restés normaux ou peu diminués. Ces résultats suggèrent que la diminution de la PC précède les symptômes cliniques chez les patients atteints de sepsis sévère et de choc septique (niveau 1c).

Taux du PAI-1 chez les patients septiques

La même équipe a rapporté chez les mêmes patients la valeur prédictive du taux de l'activité du PAI-1 dont l'augmentation au dessus de 5 U/mL au début de la fièvre permet de prédire la mortalité avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 100 % (niveau de preuve 1c) [37]. Le taux du PAI-1 a augmenté dès le début de la fièvre chez les patients qui ont développé un choc septique et est resté stable chez ceux avec sepsis sévère. La valeur pronostique du taux du PAI-1 chez des patients atteints de choc septique a aussi été rapportée par ailleurs [38].

UTILITÉ DES EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LE SUIVI D'UNE CIVD

En pratique clinique, l'efficacité du traitement d'une CIVD est suivi par la répétition de la combinaison des examens entrant dans la constitution du score (TQ, TCA, plaquettes, fibrinogène et D-dimères), utile pour apprécier la réponse au traitement. L'évolution du taux de certains paramètres sous traitement spécifique de la CIVD a été évaluée.

Dans une étude randomisée contre placebo, chez des patients atteints de choc septique avec CIVD, Fourrier et al. [39] ont montré qu'un traitement par l'AT entraînait une correction plus rapide de la CIVD qui n'était plus identifiée à j_2 que chez 11 % des patients ayant reçu l'AT versus 64 % des sujets ayant reçu le placebo. Il a été observé, notamment, une rapide diminution de la fibrine soluble dont le taux s'est normalisé en 24 h chez 80 % des patients traités (niveau de preuve 1b). Une comparaison séquentielle (de j_0 à j_{10}) des taux de fibrine soluble entre les deux groupes montrait une différence significative ($p < 0,05$) ; le chiffre des plaquettes, en revanche, était encore peu modifié au cinquième jour après le début du traitement dans les deux groupes. La diminution rapide du taux des complexes solubles était associée sur le plan clinique à une tendance non significative vers une diminution de la mortalité à j_{28} .

L'évolution sous traitement du taux des D-dimères a été rapportée, dans une étude récente, chez des patients atteints de sepsis sévère traités par de la PCa [33]. Dans cette étude, le taux des D-dimères, mesurés par agglutination de billes de latex, qui était augmenté chez 99,7 % des patients à l'inclusion, a diminué de façon significative dans le groupe traité par rapport au groupe recevant le placebo du premier au septième jour du traitement. À l'arrêt de la perfusion de PCa (après 96 h de traitement), le taux des D dimères a légèrement ré-augmenté indiquant que le processus procoagulant était toujours actif. L'utilité de ces résultats biologiques pour juger de la réponse individuelle au traitement n'a encore pas été évaluée.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le but d'un diagnostic plus précoce de la CIVD est l'amélioration du taux de survie des patients. L'utilisation de tests sensibles n'étant pas immédiatement réalisable, le diagnostic devra continuer à reposer sur les tests déjà utilisés en pratique courante dans la plupart des laboratoires. L'utilisation d'un système de score commun tel que celui proposé par l'ISTH et la répétition de ces tests simples auraient comme intérêt de constituer une référence commune vis-à-vis de laquelle les nouveaux tests pourraient être évalués. Une collaboration étroite entre cliniciens, scientifiques et industriels est plus que jamais nécessaire pour améliorer la rigueur d'évaluation des nouveaux tests et des nouveaux traitements.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mademoiselle Valérie Bergeot pour son aide dans la préparation du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- 1 Bick RL. Disseminated intravascular coagulation : pathophysiological mechanisms and manifestations. *Semin Thromb Hemost* 1998 ; 24 : 3-18.
- 2 Drake TA, Cheng J, Chang A, Taylor FB. Expression of tissue factor, thrombomodulin, and E-selectin in baboons with lethal *Escherichia coli* sepsis. *Am J Pathol* 1993 ; 142 : 1458-70.
- 3 Wada H, Yamamuro M, Inoue A, Shiku H, Sakuragawa N, Redl H, et al. Comparison of the responses of global tests of coagulation with molecular markers of neutrophil, endothelial, and hemostatic system perturbation in the baboon model of *E. coli* sepsis. Toward a distinction between uncompensated overt DIC and compensated non-overt DIC. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 1489-94.
- 4 Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen JB, Stohlawetz P, Eichler HG, Handler S, et al. Lepidurin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Blood* 2000 ; 95 : 1729-33.
- 5 Bick RL. Disseminated intravascular coagulation : Objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost* 1996 ; 22 : 69-88.
- 6 Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Eng J Med* 1999 ; 341 : 586-92.
- 7 Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation : a study of 118 cases. *Thromb Haemost* 1978 ; 39 : 122-34.
- 8 Toh CH. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2002 ; 27 : 653-6.
- 9 Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost* 1980 ; 43 : 28-33.
- 10 Bick RL. Disseminated intravascular coagulation - Objective criteria for diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1994 ; 78 : 511-43.
- 11 Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001 ; 27 : 657-66.
- 12 Kobayashi N, Maegawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the research committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol* 1987 ; 49 : 265-75.
- 13 Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation : guidelines for rapide and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1777-80.
- 14 Downey C, Kazmi R, Toh CH. Novel and diagnostically applicable information from optical waveform analysis of blood coagulation in disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 1997 ; 98 : 68-73.
- 15 Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation - On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 1327-30.
- 16 Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL, the FACT study group. The fibrin assay comparison trial (FACT) : correlation of soluble fibrin assays with D-dimer. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 1204-9.
- 17 Bick RL, Baker WF. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 1992 ; 65 : 785-90.
- 18 Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura M, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996 ; 51 : 255-60.
- 19 Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Okabe H, Takatsuki K. Determination of plasma soluble fibrin using a new ELISA method in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996 ; 51 : 186-91.
- 20 Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol* 1989 ; 91 : 280-7.
- 21 Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, Yan B, Chao YB, Fernandez JA, et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 2209-16.
- 22 Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, Takagi M, Nakasaki T, Shimura M, et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1999 ; 60 : 273-8.
- 23 Shimura M, Wada H, Wakita Y, Nakase T, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996 ; 52 : 165-70.
- 24 Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura N, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. *Thromb Haemost* 1995 ; 74 : 848-52.
- 25 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 ; 101 : 816-23.
- 26 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 ; 23 : 1835-42.
- 27 Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001 ; 27 : 633-8.
- 28 Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 695-705.
- 29 Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 271-5.
- 30 Hellgren M, Egberg N, Eklund J. Blood coagulation and fibrinolytic activity factors and their inhibitors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1984 ; 10 : 23-8.
- 31 Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001 ; 120 : 915-22.
- 32 Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The ibuprofen in sepsis study group. *N Eng J Med* 1997 ; 336 : 912-8.
- 33 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, Larosa SP, Dhainaut JF, Lopezrodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Eng J Med* 2001 ; 344 : 699-709.
- 34 Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993 ; 103 : 1536-42.
- 35 Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost* 1991 ; 12 : 2-126.
- 36 Hartman DL, Helterbrand JD, Bernard GR, Protein C. (PC) levels in sepsis : association with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 708 [abstract].
- 37 Mesters RM, Florke N, Ostermann H, Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb Haemost* 1996 ; 75 : 902-7.
- 38 Pralong G, Galandra T, Glauser MP, Schellekens J, Verhoef J, Bachmann F, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 : a new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* 1989 ; 61 : 459-62.
- 39 Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin-III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993 ; 104 : 882-8.