

CIVD et Sepsis

B. François
Service de Réanimation Polyvalente
CHU Dupuytren
87042 Limoges cedex

La coagulation intravasculaire (CIVD) est un syndrome clinico-pathologique qui peut compliquer de très nombreuses maladies. Elle est caractérisée par une activation de la coagulation avec génération de fibrine pouvant être à l'origine de défaillances viscérales avec consommation de plaquettes et des facteurs de coagulation, eux-mêmes à l'origine de saignement. La physiopathologie de la CIVD est complexe mais reste centrée sur la génération de thrombine. Les facteurs contributifs incluent entre autre l'expression du facteur tissulaire, un fonctionnement sub-optimal des systèmes d'anticoagulation, une dysrégulation de la fibrinolyse et une augmentation de la disponibilité des phospholipides.

L'infection sévère est la cause principale des CIVD aiguës. L'infection à bacille à Gram négatif est la cause la mieux documentée, mais les infections liées à d'autres variétés sont connues pour induire des CIVD. D'une façon générale, les manifestations hémorragiques sont considérées comme peu fréquentes. Dans une étude japonaise portant sur une cohorte de malades ayant une CIVD, elles sont observées dans 15,4 % des cas d'infection, alors qu'elles sont notées constamment en cas de pathologie obstétricale, et une fois sur deux en cas d'hémopathie maligne ou de défaillance hépatique. Le purpura fulminans avec ses manifestations thrombotiques et hémorragiques, peut être considéré comme le paradigme de la CIVD. L'incidence de la CIVD accompagnant les états infectieux varie selon la gravité de l'infection et les critères de définition de la CIVD et varie de 10 à 50 % dans quelques grands essais cliniques de la dernière décennie. Les anomalies de la coagulation sont d'autant plus importantes que l'infection s'accompagne d'un choc et d'une défaillance polyviscérale. La baisse des facteurs de coagulation, des plaquettes et l'allongement des tests d'hémostase ne devient patente qu'au stade de choc septique. Ainsi, un

tableau franc de CIVD n'est observé que dans les formes sévères, mais la coagulation est activée dès qu'il y a infection.

1. Diagnostic de la CIVD

Il n'existe aucun test de laboratoire qui permette d'affirmer avec certitude ou de dédouaner le diagnostic de CIVD. Aussi, il est important d'évaluer le tableau clinique dans sa globalité en prenant en compte l'examen clinique, les maladies sous-jacentes et tous les résultats de laboratoire disponibles. En fait, le diagnostic de CIVD devra être suspecté sur des arguments cliniques et confortés par des examens de laboratoire. Néanmoins, la CIVD est une situation extrêmement dynamique au cours de laquelle les examens biologiques peuvent être pris en défaut. La multiplication des tests et leur répétition chez un patient souffrant d'une pathologie fréquemment associée à une CIVD peuvent conduire au diagnostic dans la majorité des cas.

L'exploration des fonctions hémostatiques tels le temps de prothrombine (TP), du temps de céphaline activée (TCA) ou du taux de plaquettes, permet d'apprécier la consommation des facteurs de coagulation et de leur activation. De plus, l'augmentation de la fibrino-formation peut être indirectement jugée au travers des mesures de lyse tel le dosage des D-dimères.

a. Numération plaquettaire

La diminution du taux de plaquettes ou une décroissance régulière sur plusieurs prélèvements est un signe sensible (mais non spécifique) de CIVD. La thrombopénie est présente dans environ 88 % des cas de CIVD avec un taux inférieur à 50000 mm^3 dans approximativement 50 %. Un taux de plaquettes bas est fortement corrélé avec les marqueurs de la thrombino-formation car l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine est la cause principale de la consommation plaquettaire. Un dosage unique du taux de plaquettes n'est pas très utile car au début de la CIVD, le taux de plaquettes peut rester dans les limites de la normale. Dans le même temps, une décroissance continue du taux de plaquettes maintenu dans les limites de la normale peut indiquer une génération active de thrombine. De même, un taux stable de plaquettes peut au contraire suggérer que la thrombino-formation est interrompue. Il faut néanmoins

garder en mémoire qu'un taux bas de plaquettes n'est pas très spécifique d'une CIVD car de nombreuses pathologies habituellement associées à la CIVD peuvent aussi être à l'origine d'une thrombopénie en l'absence de celle-ci (exemples : leucémie).

b. PDF et D-dimères

En plus de l'augmentation de la thrombino-formation, l'activité fibrinolytique qui peut être mesurée en dosant les PDF est aussi augmentée en cas de CIVD. Néanmoins, la mesure des PDF n'est pas discriminante, ce qui limite leur spécificité. Des nouveaux dosages basés sur la détection de néo-antigènes ont été développés. Néanmoins, de nombreuses pathologies en dehors de la CIVD, tels les traumatismes, les chirurgies récentes ou les manifestations thrombo-emboliques, sont associées à une élévation des PDF incluant les D-dimères. De plus, comme les D-dimères sont métabolisés par le foie et excrétés par les reins, l'altération des fonctions hépatique et rénale peut influencer leur taux. Aussi, les dosages des PDF, même en incluant les D-dimères, ne doivent pas être considérés comme des tests discriminants au cours de la CIVD mais plutôt utilisés comme un indicateur reflétant le processus de CIVD lorsque l'élévation des D-dimères est concomitante d'une chute de taux de plaquettes et de l'altération des temps de coagulation. Le dosage des PDF et des D-dimères peut aussi avoir une valeur prédictive négative pour différencier les CIVD d'autres conditions associées à une chute du taux de plaquettes ou un allongement du temps de coagulation comme les maladies hépatiques. Des études ont été menées pour tenter d'établir des taux seuils pour le dosage des D-dimères afin de l'utiliser au sein d'un système de scoring. Néanmoins, aucun cut-off n'a été clairement validé à l'heure actuelle. Aussi, l'interprétation des D-dimères doit rester basée sur l'expérience clinique et le contexte.

Le dosage de monomères de fibrine soluble offre en théorie des avantages au cours de la CIVD en reflétant l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Comme la fibrine soluble est uniquement fabriquée en intravasculaire, son taux ne devrait pas être influencé par la fibrino-formation extravasculaire comme on peut le rencontrer au cours des inflammations locales ou des traumatismes. Néanmoins, la plupart des études ont montré une sensibilité de 90 à 100 % de la fibrine soluble pour le diagnostic des CIVD mais avec une très faible spécificité. Cependant, si on incorpore ce dosage

dans le score de CIVD à la place des D-dimères comme marqueur lié à la fibrinogenèse, la spécificité s'en trouve améliorée.

c. Temps de coagulation

Il existe un allongement du TCA et une diminution du TP d'environ 50 à 60 % des cas de CIVD. Ceci est majoritairement dû à la consommation des facteurs de coagulation mais une altération de la fonction de synthèse liée à un fonctionnement hépatique anormal, un déficit en vitamine K ou une perte par saignement massif, peuvent aussi jouer un rôle clef. Chez près de la moitié des patients souffrant de CIVD, le TP et le TCA sont normaux ou supra-normaux, ceci étant dû à la présence de facteurs de la coagulation activés circulants comme la thrombine ou le facteur X activé qui peuvent accélérer la thrombino-genèse. Aussi, des temps de coagulation normaux n'excluent pas une activation du système d'hémostase et les dosages répétés sont nécessaires au cours de la CIVD. C'est le temps de prothrombine qui doit être dosé et non l'INR, ce dernier étant uniquement validé pour le monitoring des traitements anticoagulants. Le temps de thrombine peut être réalisé chez les patients souffrant de CIVD bien qu'il n'ait pas sa place dans les systèmes de scoring validés. Le dosage du fibrinogène a été largement évoqué comme un marqueur diagnostique utile de la CIVD mais en fait il s'avère assez peu rentable dans la plupart des cas. Malgré une consommation continue, les taux plasmatiques de fibrinogène peuvent rester dans les limites de la normale de manière prolongée.

De nouvelles techniques permettant de tester l'hémostase dans sa globalité vont être mises au point telle la thrombo-élastographie. Même s'il a été démontré que leur résultat était anormal chez les patients septiques, leur sensibilité et spécificité diagnostique au cours de la CIVD restent peu claires.

Les anticoagulants naturels (antithrombine III et protéine C) sont souvent diminués au cours de la CIVD et ces résultats semblent avoir une valeur pronostique. La disponibilité de test chromogénique plutôt que l'utilisation de technique ELISA va moyenniser ces résultats qui dorénavant peuvent être disponibles plus rapidement. Néanmoins, leur disponibilité reste en général limitée avec un manque de sensibilité et de spécificité pour la CIVD.

d. Evaluation

Il est maintenant recommandé d'utiliser un système de scoring au cours de la CIVD, au vu des résultats du ministère japonais de la santé, qui a démontré une bonne corrélation entre l'augmentation du score et l'accroissement de la mortalité. Il est ainsi proposé un algorithme diagnostique pour calculer le score de CIVD en utilisant des tests de laboratoire simples qui sont disponibles dans la plupart des hôpitaux. La présence d'une pathologie sous-jacente connue pour être associée avec une CIVD est un pré-requis à l'utilisation de cet algorithme. Ce système de scoring s'adapte à la fois aux conditions aiguës (sepsis) ou chronique (malformation vasculaire ou anévrisme).

- Taux de plaquettes : $>100 \times 10^9/l = 0$, $<100 \times 10^9/l = 1$, $<50 \times 10^9/l = 2$
- D-Dimères/PDF : normal = 0, modérément augmenté = 2, fortement augmenté = 3
- Allongement du PT : $<3 \text{ s} = 0$, >3 et $<6 \text{ s} = 1$, $>6 \text{ s} = 2$
- Taux de fibrinogène : $>1 \text{ g/l} = 0$, $<1 \text{ g/l} = 1$

Score ≥ 5 = compatible avec une CIVD active

Le score ISTH de CIVD s'avère sensible au cours des états infectieux. Par comparaison à une évaluation par des experts en aveugle, le score ISTH de CIVD a montré une spécificité de 97 % et une sensibilité de 91 %. De plus, existe une forte corrélation entre un score élevé et une augmentation de la mortalité. De même, plusieurs études ont montré que la présence d'une CIVD affirmée par l'algorithme ISTH était un facteur prédictif indépendant de mortalité, en particulier chez le patient septique. Dans ces cas-là, le scoring de la CIVD s'avère meilleur que le score APACHE seul.

2. Traitement

Le traitement de la CIVD repose tout d'abord sur le traitement spécifique de la pathologie sous-jacente à l'origine de la coagulopathie. En effet, la CIVD rentre généralement dans l'ordre lorsque le processus sous-jacent est contrôlé. Dans le cas du Sepsis, il en est de même, le traitement de la CIVD reposant avant tout sur la prise en charge du processus infectieux.

a. Plasmas et plaquettes

La thrombopénie ou la chute des facteurs de coagulation qui constituent pour partie la CIVD peuvent majorés le risque de saignement, en particulier chez le patient de Réanimation qui a déjà un risque hémorragique augmenté. Néanmoins, la stratégie transfusionnelle ne doit pas être définie uniquement sur des résultats biologiques.

La transfusion de plaquettes et de plasmas au cours de la CIVD ne doit pas reposer sur les seuls résultats biologiques et doivent être réservés aux patients hémorragiques. Chez les patients à risque hémorragique accru ou devant subir une procédure invasive, le seuil transfusionnel est de $50000/\text{mm}^3$ pour le taux de plaquettes. Chez les patients sans risque hémorragique, il n'est pas recommandé de transfuser préventivement des plaquettes. En cas de chute du TP au cours de la CIVD chez les patients hémorragiques, la transfusion de plasma frais congelé peut être utile mais ne doit pas reposer uniquement sur les anomalies biologiques. Il n'existe aucune preuve que la transfusion de plasma frais congelé majore l'activation de la coagulation. Si la transfusion de plasma n'est pas possible pour des raisons volémiques, le recours à des concentrés de facteurs de coagulation est possible chez le patient en phase hémorragique avec néanmoins une supplémentation incomplète alors que la CIVD est un processus global. Si le taux de fibrinogène reste très bas ($< 1\text{g/l}$) en dépit de la transfusion de plasma frais congelé, l'administration de fibrinogène est possible.

b. Anticoagulants

La CIVD étant un processus d'activation global de la coagulation, l'utilisation d'anticoagulant semble licite. Néanmoins, hormis des études expérimentales, aucune étude n'a validé un tel concept. Même l'administration d'un inhibiteur du facteur tissulaire qui en théorie est l'anticoagulant le plus « physiologique » au cours de la CIVD n'a pas montré de résultats concluants. Au cours des CIVD accompagnées de complications thrombotiques graves (purpura fulminans, ischémie distale, nécrose cutanée...), l'utilisation d'héparine à dose thérapeutique doit être envisagée. Chez ces patients, s'il co-existe un risque hémorragique, il vaut mieux utiliser l'héparine à la

seringue électrique du fait de sa plus grande maniabilité. La cible de TCA est 1,5 à 2 x le témoin. Chez le patient de Réanimation, souffrant de CIVD la tromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée est recommandée.

L'Antithrombine III a été utilisée dans de nombreuses études chez les patients septiques avec des résultats encourageants chez ceux ayant une CIVD associée sur des analyse de sous-groupe. Néanmoins, cette molécule n'a pas été à ce jour validée prospectivement. Ainsi, l'utilisation d'Antithrombine III chez les patients souffrant de CIVD et ne recevant pas d'héparine ne peut être recommandée.

De même, l'utilisation de Protéine C, déficiente au cours du Sepsis surtout chez les patients souffrant de CIVD a été largement étudiée. D'ailleurs, la Protéine C activée a été validée chez les patients souffrant de Sepsis sévère avec une amélioration de la mortalité. Ce gain intéresse surtout les patients les plus graves et ceux souffrant de CIVD. Néanmoins, ceci a été démontré sur des analyses de sous-groupe. Quelques séries de cas ont montré un intérêt pour la Protéine C d'origine plasmatique au cours des méningococcémies. Cependant, la Protéine C activée n'a pas été spécifiquement validée au cours de la CIVD d'origine septique et il n'existe aucune étude comparant la Protéine C activée et la Protéine C d'origine plasmatique. Néanmoins, l'utilisation de Protéine C activée doit être envisagée chez les patients souffrant de Sepsis sévère compliqué de CIVD (24 µg/kg/mn). Chez les patients à haut risque hémorragique ou ayant une thrombopénie sévère (taux de plaquettes < 30000/mm³), la Protéine C activée recombinante ne devrait pas être utilisée.

La thrombomoduline qui bloque la thrombinoformation par l'intermédiaire de l'inhibition du facteur tissulaire a montrés un intérêt chez certains patients souffrant de CIVD mais est encore en phase de validation, en particulier chez les patients septiques.

c. Fibrinolytiques

Même si les dépôts de fibrine sont un problème important au cours de la CIVD, l'inhibition du système fibrinolytique dans son ensemble est physiologiquement inapproprié. Aussi, l'utilisation d'agents fibrinolytiques n'est pas recommandée hormis au cours de circonstances particulières bien documentées.

1. Akca S, Haji-Michael P, De MA, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2002, 30: 753–756.
2. Angstwurm MW, Dempfle CE, 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. *Critical Care Medicine* 2006, 34: 314–320.
3. Bakhtiari K, Meijers JC, De JE, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine* 2004, 32: 2416–2421.
4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJJ. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 2001, 344: 699–709.
5. Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. *Critical Care* 2003, 7: 155–163.
6. Bick RL, Baker WF. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thrombosis Research* 1992, 65: 785–790.
7. Cauchie P, Cauchie C, Boudjeltia KZ, Carlier E, Deschepper N, Govaerts D, Migaud-Fressart M, Woodhams B, Brohee D. Diagnosis and prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital – meaning of the ISTH score system, fibrin monomers, and lipoprotein-C-reactive protein complex formation. *American Journal of Hematology* 2006, 81: 414–419.
8. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington R, Baglin T, Findlay GP. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *British Journal of Haematology* 2006, 135: 220–227.
9. Corrigan JJJ, Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. *New England Journal of Medicine* 1970, 283: 778–782.
10. Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL. The fibrin assay comparison trial (FACT): correlation of soluble fibrin assays with D-dimer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2001, 86: 1204–1209.
11. Dempfle CE, Wurst M, Smolinski M, Lorenz S, Osika A, Olenik D, Fiedler F, Borggrefe M. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004, 91: 812–818.
12. Dempfle CE, Lorenz S, Smolinski M, Wurst M, West S, Houdijk WP, Quintel M, Borggrefe M. Utility of activated partial thromboplastin time waveform analysis for identification of sepsis and overt disseminated intravascular coagulation in patients admitted to a surgical intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2004, 32: 520–524.
13. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *New England Journal of Medicine* 2001, 345: 408–416.
14. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992, 101: 816–823.
15. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant

heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006, 4: 90–97.

16. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology* 2004, 124: 567–576.
17. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* 2006, 10: 222.
18. Levi M, Ten CH. Disseminated intravascular coagulation. *New England Journal of Medicine* 1999, 341: 586–592.
19. Neame PB, Kelton JG, Walker IR, Stewart IO, Nossel HL, Hirsh J. Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980, 56: 88–92.
20. Sivula M, Tallgren M, Pettila V. Modified score for disseminated intravascular coagulation in the critically ill. *Intensive Care Medicine* 2005, 31: 1209–1214.
21. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2001, 86: 1327–1330.
22. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007, 5: 604–606.
23. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 286: 1869–1878.